

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 211/30

(11) 공개번호 특2000-0023645
(43) 공개일자 2000년04월25일

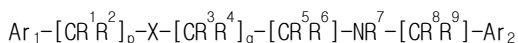
(21) 출원번호	10-1999-7000098
(22) 출원일자	1999년01월08일
(30) 우선권 주장	96-178315 1996년07월08일 일본(JP) 96-350393 1996년12월27일 일본(JP) 97-107778 1997년04월24일 일본(JP)
(71) 출원인	기린비이루가부시끼가이샤 마나베게이사쿠 일본국 도쿄 104, 츄오쿠 신카와 2-초메, 10-1엔피에스 파마슈티칼즈, 인코 포레이티드 켄센, 제임스 유.
(72) 발명자	미국, 유타주 84108-1256 솔트 레이크 시티 치페타 웨이420 사카이, 데루유키 일본370-1202군마겐다까사끼시미야하라쵸3반지기린비루가부시끼가이샤이야꾸 단사꾸겐꾸쇼내 다까미, 아즈야 일본370-1202군마겐다까사끼시미야하라쵸3반지기린비루가부시끼가이샤이야꾸 단사꾸겐꾸쇼내 스즈끼, 리카 일본370-1202군마겐다까사끼시미야하라쵸3반지기린비루가부시끼가이샤이야꾸 단사꾸겐꾸쇼내 장수길, 위혜숙
(74) 대리인	장수길, 위혜숙

심사청구 : 없음

(54) 칼슘 수용체 활성 화합물

요약

본 발명에서는 하기 식



[식중, Ar₁은 아릴, 헤테로아릴, 비스(아릴메틸)아미노, 비스(헤테로아릴메틸)아미노 및 아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되며; X는 산소, 황, 술폰닐, 술폰닐, 카르보닐 및 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 예를 들면 각각 수소, 알킬을 나타내며; Ar₂는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며; p는 0 내지 6의 정수이며; q는 0 내지 14의 정수임]의 신규한 칼슘 수용체 화합물이 제공된다.

색인어

이온, 칼슘, 수용체, 분자, 화합물

명세서

기술분야

본 발명은, 무기 이온 수용체 특히, 칼슘 수용체의 활성을 조절할 수 있는 신규 분자의 설계, 개발, 조성물 및 사용에 관한 것이다.

배경기술

체내의 어느 한 종류의 세포는 화학적 신호에 응답할 뿐 아니라, 세포외 칼슘이온(Ca²⁺)과 같은 이온에 대하여도 응답한다. 세포외 Ca²⁺ 농도(이하, [Ca²⁺]라 한다)에서의 변화는 이들 세포의 기능적 응답을 변화시킨다. 이와 같은 특정한 세포의 1종은, 상피소체(上皮小體) 호르몬(부갑상선 호르몬, PTH)을 분비하는 상피소체 세포(부갑상선 세포)이다. PTH는, 혈중 및 세포외 액중의 Ca²⁺ 항상성(恒常性)을 제어하는 중요한 내분비 인자이다.

PTH는, 뼈 및 신장 세포에 작용하여 혈중의 Ca^{2+} 농도를 증대시킨다. $[\text{Ca}^{2+}]$ 의 증대는, 이어서 PTH 분비를 억제하는 음의 피드백 신호로서 작용한다. $[\text{Ca}^{2+}]$ 와 PTH 분비와의 상호 관계는 체내의 Ca^{2+} 항상성을 유지하는 필수 기구를 이루고 있다.

세포외 Ca^{2+} 는 상피소체 세포에 직접 작용하여, PTH 분비를 제어한다. $[\text{Ca}^{2+}]$ 의 변화를 감지하는 상피소체 세포 표면 단백질의 존재가 확인되어 있다 (브라운 (Brown) 등의 문헌 [366 Nature 574, 1993]). 상피소체 세포에 있어서, 이 단백질은 세포외 Ca^{2+} 를 위한 수용체("칼슘 수용체")로서 작용하고, $[\text{Ca}^{2+}]$ 의 변화를 감지하며 기능적 세포 응답, 즉 PTH 분비를 개시시킨다.

네메쓰 (Nemeth) 등의 문헌 [11 Cell Calcium 319, 1990]에 개설(概說)되어 있는 바와 같이, 세포외 Ca^{2+} 와 다른 세포 기능에 대하여 영향을 미칠 수 있다. 갑상선 방여포(傍濾胞) 세포(C-세포) 및 상피소체 세포에서의 세포외 Ca^{2+} 의 역할은 네메쓰의 문헌 [11 Cell Calcium 323, 1990] 중에 논의되어 있다. 이들의 세포는 유사한 Ca^{2+} 수용체를 발현하는 것이 표시되어 있다 (브라운 등의 문헌 [366 Nature 574, 1993]; 미탈 (Mithal) 등의 문헌 [9 Suppl. 1 J. Bone and Mineral Res. s282, 1994]; 로저스 (Rogers) 등의 문헌 [9 Suppl. 1 J. Bone and Mineral Res. s409, 1994]; 가렛 (Garrett) 등의 문헌 [9 Suppl. 1 J. Bone and Mineral Res. s409, 1994]). 뼈의 파골 세포에서의 세포외 Ca^{2+} 의 역할은 자이디 (Zaidi)의 문헌 [10 Bioscience Reports 493, 1990] 중에 논의되어 있다. 또한, 케라티노사이트, 방사구체 세포, 영양아(榮養芽) 세포, 체장 β 세포 및 지방 세포는 모두 세포외 칼슘 증가에 응답하고, 이것은 이들 세포의 칼슘 수용체의 활성화를 반영하고 있는 것 같다.

여러 가지의 화합물이 시험관 내에서 세포외 Ca^{2+} 를 모방하는 능력이 네메쓰 (Nemeth) 등의 문헌 [Calcium-Binding Proteins in Health and Disease, 1987 Academic Press, Inc., pp. 33-35(스펠민 및 스펠미딘)]; 브라운 등의 문헌 [128 Endocrinology 3047, 1991] (예를 들면, 네오마이신); 첸 (Chen) 등의 문헌 [5 J. Bone and Mineral Res. 581, 1990] (딜티아젠 및 그 유도체, TA-3090); 및 자이디 등의 문헌 [167 Biochem. Biophys. Res. Commun. 807, 1990] (벨라파밀)에서 논의되어 있다. 네메쓰 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959), 네메쓰 등의 PCT/US92/07175(국제 공개 WO 93/04373), 네메쓰 등의 PCT/US94/12117(국제 공개 WO 95/11221) 및 네메쓰 등의 PCT/US95/13704(국제 공개 WO 96/12697)는 무기 이온 수용체를 갖는 세포에 미치는 무기 이온의 영향을 조절할 수 있는, 바람직하게는 칼슘 수용체에 미치는 칼슘의 영향을 조절할 수 있는 여러 가지의 화합물을 기재한다.

본 발명은 상술한 화합물과는 다른 구조를 가진 신규한 무기 이온 수용체 활성 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

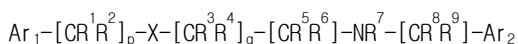
발명의 상세한 설명

<발명의 개시>

본 발명은 무기 이온 수용체의 1개 또는 복수의 활성을 조절할 수 있는 분자를 특징으로 한다. 바람직하게는, 이 분자는 칼슘 수용체에 미치는 세포외 Ca^{2+} 의 영향을 모방 또는 차단할 수 있다. 그와 같은 분자의 바람직한 용도는 무기 이온 수용체의 활성, 바람직하게는 칼슘 수용체의 활성을 변화시킴으로서 질병 또는 질환을 치료하는 것이다.

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 제공한다.

화학식 1



식중, Ar_1 은, 아릴, 헤테로아릴, 비스(아릴메틸)아미노, 비스(헤테로아릴메틸)아미노 및 아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노로 이루어지는 군에서 선택되고;

X는, 산소, 황, 술폰, 술폰, 카르보닐 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되며; $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^8$ 및 R^9 는, 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 트리할로메틸, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 지환식, 할로겐, 히드록시, 알콕시, 티오알콕시, 아릴옥시, 티오아릴옥시, 카르보닐, 티오카르보닐, C-카르복실, O-카르복실, O-아미드, N-아미드, O-카르바미, N-카르바미, O-티오카르바미, N-티오카르바미, 시아노, 니트로, 아미노 및 $\text{NR}^{10,11}$ 로 이루어진 군에서 독립하여 선택되고;

여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 카르보닐, 트리할로아세틸, 술폰 및 트리할로메탄술폰으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나, 또는 결합되어 1개 이상의 질소를 포함하는 5 혹은 6 원환의 헤테로 지환식 환이며;

임의의 2개의 인접하는 R기는 결합되어 5 혹은 6 원환의 축합 시클로알킬기를 형성해도 좋고,

R^7 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로겐, 시아노, 히드록시, 알콕시, O-카르복실, 트리할로아세틸 및 트리할로메탄술폰으로 이루어진 군에서 선택되며;

Ar_2 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 0 내지 6의 정수이며;

q는 0 내지 14의 정수이다.

본 명세서에서 사용하는 경우, 용어 "아릴"이란, 1개 이상의 환이 완전히 공유체인 π 전자계를 갖는, 모든 탄소의 단환식 또는 다환식 축합환(즉, 인접하는 탄소 원자의 쌍을 공유하는 환)의 기를 나타낸다. 아릴기의 예로서는, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 플루오레닐 및 안다닐을 들 수 있는데, 이들로 한정되지 않는다. 아릴기는 치환되어 있어도 혹은 치환되어 있지 않아도 좋다. 치환되어 있는 경우, 치환기는 바람직하게는, 할로겐, 트리할로메틸, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, C-카르복시, O-카르복시, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미드, N-아미드, 술피닐, 술포닐, S-술포아미드, N-술포아미드, 트리할로메탄-술포아미드, 아미노 및 $NR^{10}R^{11}$ (여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 카르보닐, 술포닐 및 트리할로메탄술포닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 결합되어 5 혹은 6 원환의 헤테로지환식 환이고, 그 헤테로지환식 환은 무치환이어도 좋으며, 1개 이상의 할로겐에 의해 치환되어 있어도 좋다)로부터 선택되는 1개 이상의 기이다.

"헤테로아릴"이란, 환 중에 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 원자를 가지며, 다시 1개 이상의 환이 완전히 공유체인 π 전자계를 갖는, 단환식 또는 축합환(즉, 인접하는 원자의 쌍을 공유하는 환)의 기를 나타낸다. 헤테로아릴기의 예로서는, 피롤, 푸란, 디벤조푸란, 카르바졸, 아크리딘, 티오펜, 이미다졸, 벤조이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 페노디아딘, 트리아졸, 티아디아졸, 피라졸, 벤조옥사졸, 벤즈티아졸, 인돌, 벤조푸란, 인다졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 푸린, 프탈라진 및 프라본을 들 수 있으나, 이것으로 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 치환되어 있어도 혹은 치환되어 있지 않아도 좋다. 치환되어 있는 경우, 치환기는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 할로겐, 트리할로메틸, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 술포아미드, C-카르복시, O-카르복시, 술피닐, 술포닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미드, N-아미드, S-술포아미드, N-술포아미드, 트리할로메탄술포아미드, 아미노 및 $NR^{10}R^{11}$ (여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같음)로부터 선택되는 1개 이상의 기이다.

본 명세서에서 사용하는 경우, 용어 "알킬"은 포화지방족 탄화수소를 나타내고, 직쇄 및 분지쇄의 기를 포함한다. 바람직하게는, 알킬기는 1 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는다. 보다 바람직하게는, 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 중 사이즈의 알킬기이다. 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 알킬기는 치환되어 있어도, 또는 치환되어 있지 않아도 좋다. 치환되어 있는 경우, 치환기는 바람직하게는, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 지환식, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미드, N-아미드, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 술포아미드, 트리할로메탄술포아미드, 아미노 및 $NR^{10}R^{11}$ (여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같음)로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기이다. 보다 바람직하게는, 알킬기는 할로겐, 히드록시, 니트로, 시아노, 및 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐에 의해 치환된 저급 알콕시, 무치환 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐에 의해 치환된 저급 알킬로부터 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환되어 있어도 좋은 중급 또는 저급 알킬이다.

"시클로알킬"이란, 모든 환이 완전히 공유체인 π 전자계를 갖지 않는, 모든 탄소의 단환식 또는 축합환(즉, 인접하는 탄소 원자의 쌍을 공유하는 환)의 기를 나타낸다. 시클로알킬기의 예로서는, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥사디엔, 시클로헵탄 및 시클로헵타트리엔을 들 수 있는데, 이것으로 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 치환되어 있어도 혹은 치환되어 있지 않아도 좋다. 치환되어 있는 경우, 치환기는 바람직하게는, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 지환식, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 할로겐, 카르보닐, 티오카르보닐, C-카르복시, O-카르복시, O-카르바밀, N-카르바밀, C-아미드, N-아미드, S-술포아미드, N-술포아미드, 니트로, 아미노 및 $NR^{10}R^{11}$ (여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같음)로부터 독립되어 선택되는 1개 이상의 기이다. 바람직하게는, 시클로알킬기는 무치환 시클로프로판, 무치환 시클로펜탄, 무치환 시클로헥산, 및 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록시, 무치환 저급 알콕시, R^{11} 이 무치환 저급 알킬인 C-카르복실 및 R^{11} 이 무치환 저급 알킬인 O-카르복시로부터 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기에 의해 치환되어 있는 시클로프로판, 시클로펜탄 및 시클로헥산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

"알케닐"이란, 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합으로 이루어지는, 본 명세서에서 정의되는 알킬기를 나타낸다. "저급 알케닐"이란, 1개 이상의 이중 결합을 포함하는 저급 알킬기를 나타낸다.

"시클로알케닐"이란, 환 중에 1개 이상의 이중 결합을 포함하고, 이중 결합이 환 중에 완전히 공유체인 π 전자계를 생성하지 않는 시클로알킬기를 나타낸다.

"알킬닐"이란 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합으로 이루어지는, 본 명세서에서 정의되는 알킬기를 나타낸다. "저급 알킬닐"이란, 1개 이상의 삼중 결합을 포함하는 저급 알킬기를 나타낸다.

"헤테로 지환식"이란, 환 중에 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 원자를 갖는 단환식 또는 축합환기를 나타낸다. 환은 1개 이상의 이중 결합을 갖고 있어도 좋다. 그러나, 모든 환이 공유체인 π 전자계를 갖지 않는다. 헤테로 지환식 환은 치환되어 있어도 혹은 치환되어 있지 않아도 좋다. 치환되어 있는 경우, 치환기는 바람직하게는, 알킬, 시클로알킬, 할로겐, 트리할로메틸, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, C-카르복시, O-카르복시, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, 술피닐, 술포닐, S-술포아미드, N-술포아미드, C-아미드, N-아미드, 아미노 및 $NR^{10}R^{11}$ (여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 본

명세서에서 앞서 정의된 바와 같음)로부터 선택되는 1개 이상의 기이다.

"페닐"기란, 6 원환의 아릴기를 나타낸다.

"벤질"기란, 페닐-CH₂-기를 나타낸다.

"히드록시"기란, -OH기를 나타낸다.

"알콕시"기란, 본 명세서에서 정의되는 -O- 알킬기 및 -O-시클로알킬기 모두를 나타내며, 바람직하게는 알콕시기 또는 메톡시 또는 트리할로메톡시를 나타낸다.

"트리할로메톡시"기란, Y₃CO-기(여기에서, Y는 본 명세서에서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 Y는 불소이다)를 나타낸다.

"벤질옥시"기란, 벤질-O-기를 나타낸다.

"아릴옥시"기란, 본 명세서에서 정의된 -O-아릴기 및 O-헤테로아릴기 모두를 나타낸다. "페녹시"기란, 아릴기가 페닐기인 아릴옥시기를 나타낸다. "티오히드록시"기란, -SH기를 나타낸다.

"티오알콕시"기란, 본 명세서에서 정의된 -S-알킬기 및 -S-시클로알킬기 모두를 나타낸다.

"티오아릴옥시"기란, 본 명세서에서 정의된 -S-아릴기 및 -S-헤테로아릴기 모두를 나타낸다.

"카르보닐" 기 또는 "아실"기란, -C(=O)-R"기(여기에서 R"는, 본 명세서에서 정의된 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환탄소를 개재하여 결합) 및 헤테로 지환식(환 탄소를 개재하여 결합)으로 이루어진 군으로부터 선택된다)를 나타낸다.

"포르밀"기란, R"가 수소인 카르보닐기를 나타낸다.

"아세틸"기란, R"가 CH₃인 카르보닐기를 나타낸다.

"티오카르보닐"기란, -C(=S)-R"기(여기에서, R"은, 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"트리할로메틸"기란, -CY₃기(여기에서, Y는 할로기이고 바람직하게는 Y는 불소이다)를 나타낸다.

"트리할로아세틸"기란, Y₃CC(=O)-기(여기에서, Y는 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"C-카르복실"기란, -C(=O)O-R"기(여기에서, R"는 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"O-카르복실"기란, R"C(=O)O-기(여기에서, R"는 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"아세톡시"기란, R"가 CH₃인 O-카르복실기를 나타낸다.

"카르복실산"기란, R"가 수소인 C-카르복실기를 나타낸다.

"할로" 또는 "할로겐"기란, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내며, 바람직하게는 할로 또는 불소 또는 염소를 나타낸다.

"트리할로메탄술포닐"기란, Y₃CS(=O)₂-기(여기에서, Y는 상기에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"트리할로메탄술포나미드"기란, Y₃CS(=O)₂NR¹⁰-기(여기에서, Y 및 R¹⁰은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"술포닐"기란, -S(=O)-R' '기(여기에서, R' '은 본 명세서에서 정의된 바와 같거나, 또는 R"는 공유 결합이 어도 좋다)를 나타낸다.

"술포닐"기란, -S(=O)₂R' '기(여기에서, R' '은 본 명세서에서 정의된 바와 같거나, 또는 R"는 공유 결합이 어도 좋다)를 나타낸다.

"S-술포나미드"기란, -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ (여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"N-술포나미드"기란, R¹⁰S(=O)₂NR¹¹기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"O-카르바밀"기란, -OC(=O)NR¹⁰R¹¹기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"N-카르바밀"기란, R¹⁰OC(=O)NR¹¹-기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"O-티오카르바밀"기란, -OC(=S)NR¹⁰R¹¹기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"N-티오카르바밀"기란, R¹⁰OC(=S)NR¹¹-기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"아미노"기란, -NR¹⁰R¹¹기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"C-아미드"기란, -C(=O)NR¹⁰R¹¹기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"N-아미드"기란, R¹⁰C(=O)NR¹¹-기(여기에서, R¹⁰ 및 R¹¹은 본 명세서에서 정의된 바와 같음)를 나타낸다.

"니트로"기란, $-\text{NO}_2$ 기를 나타낸다.

"시아노"기란, $-\text{C}\equiv\text{N}$ 기를 나타낸다.

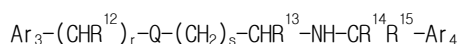
"메틸렌디옥시"기란, 2개의 산소가 아릴 혹은 헤테로아릴기의 인접하는 탄소 원자와 공유 결합되어 있는 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 기를 나타낸다.

"에틸렌디옥시"기란, 2개의 산소가 아릴 혹은 헤테로아릴기의 인접하는 탄소 원자와 공유 결합되어 있는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 기를 나타낸다.

바람직하게는, 식 (1)에서 R^5 는, 수소, 무치환 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^6$ 및 R^7 은 수소이고, R^8 및 R^9 는, 수소, 무치환 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 무치환 알키닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립하여 선택되거나, 또는 결합되어 시클로알킬 또는 시클로알케닐이다. 또한, 바람직하게는, Ar_1 은, 페닐, 나프틸, 인드릴, 플루오레닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 벤조옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 피리딘-4-일, 퀴놀린-2-일 및 디벤질아미노로 이루어진 군으로부터 선택되며, Ar_2 는 페닐, 나프틸, 퀴놀린-4일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미디닐, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 피롤-2-일 및 피롤-3-일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, Ar_1 은 무치환 저급 알킬, 할로겐, 트리할로메틸, 무치환 저급 알콕시, 트리할로메톡시, 트리할로아세틸 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐이고, Ar_2 는 임의로 치환되어 있어도 좋은 페닐 또는 임의로 치환되어 있어도 좋은 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 특히 바람직하게는 Ar_2 는 3-메톡시페닐 또는 무치환 나프틸이다. 바람직하게는 R^8 은 수소이고, R^9 는 메틸이며, X는 산소 또는 황이다.

다른 관점에서는, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 제공한다.

화학식 2



식중, Ar_3 은 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이 아릴 및 헤테로아릴은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 할로겐, 히드록시, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 무치환 저급 티오알콕시, 니트로, 포르밀, 아세톡시, 아세틸, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 시아노, $-\text{N}(\text{저급 알킬})_2$, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, α, α -디메틸벤질 및 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의 치환되어 있어도 좋고,

Ar_4 는, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 그 아릴 및 헤테로아릴은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 히드록시, 저급 티오알콕시, 할로겐, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아세톡시, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 시아노, 및 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의 치환되어 있어도 좋고;

r은 0 내지 6의 정수이고;

s는 0 내지 14의 정수이며;

Q는, 산소, 황, 카르보닐 및 $-\text{NH}-$ 로 이루어진 군에서 선택되며;

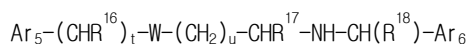
R^{13} 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R^{14} 및 R^{15} 는 수소 및 알킬로부터 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나, 또는 결합되어 시클로알킬 또는 시클로알케닐이다.

바람직하게는 화학식 2에서 Ar_3 는 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 디메틸아미노 및 무치환 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐, 무치환 페닐 및 임의로 치환되어 있어도 좋은 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, Ar_4 은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐, 무치환 페닐, 및 임의로 치환되어 있어도 좋은 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한, 다른 관점에서는 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 혹은 수화물을 제공한다.

화학식 3



식중, Ar_5 은 무치환 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 할로겐, 히드록시, 무치환 저급 알콕시, 무치환 저급 티오알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 포르밀, 아세톡시, 아세틸, $-CH_2OH$, $CH_3CH(OH)-$, $-C(=O)NH_2$, 시아노, $-N$ (무치환 저급 알킬) $_2$, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, α, α -디메틸벤질, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 $-OCH_2COOH$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의 치환되어 있어도 좋은 아릴, 2 환식 혹은 3 환식의 헤테로아릴, 아릴메틸(아릴메틸)아미노, 헤테로아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노 또는 아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노이고;

Ar_6 은, 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시, 무치환 저급 티오알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 티오알콕시, 벤질옥시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아세톡시, $-OCH_2COOH$, $-C(=O)NH_2$, 시아노, 및 $-CH_2OH$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 좋은 아릴 또는 2 환식 혹은 3 환식의 헤테로아릴이며;

t는 0 내지 1 이고;

u는 0 내지 11의 정수이며;

W는, 산소, 황, 술피닐, 술포닐, 카르보닐 및 아미노로부터 이루어진 군에서 선택되며;

R^{16} 및 R^{17} 은 H 또는 무치환 저급 알킬이고;

R^{18} 은 무치환 저급 알킬이다.

바람직하게는 화학식 3에서 Ar_5 는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 디메틸아미노 및 무치환 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의 치환되어 있어도 좋은 페닐, 인돌, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 디벤조푸란, 카르바졸, 피리딘, 플루오렌, 퀴놀린, 나프탈렌, 클로메논, 테트라히드로벤조티아제핀, 디벤질아미노, 벤질(나프틸메틸)아미노, 벤질(피리딜메틸)아미노, 티에닐메틸(벤질)아미노, 푸릴메틸(벤질)아미노 또는 N-알킬-피롤릴메틸(벤질)아미노이며, Ar_6 은 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 히드록시 및 할로겐 혹은 메틸로 치환되어 있어도 좋은 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의 치환되어 있어도 좋은 티오펜, 푸란, 피롤, 페닐, 나프탈렌, 피리딘, 피라진 또는 티아졸이다. 더욱 바람직하게는, Ar_5 는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 페닐기이고, Ar_6 은 3-메톡시페닐 또는 d-나프틸이고, 보다 바람직하게는 α -나프틸이다. 또 바람직하게는 Ar_5 는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의 치환되어 있어도 좋은 디벤질아미노, 벤질(나프틸메틸)아미노 또는 벤질(피리딜메틸)아미노이고, Ar_6 은 나프틸 또는 메톡시페닐이다. 보다 바람직하게는 Ar_5 는 무치환 알킬로 임의로 치환되어 있어도 좋은 디벤질아미노이고, Ar_6 은 α -나프틸이다.

바람직하게는, 화학식 1, 2 또는 3으로 표시되는 본 발명의 화합물은 R-거울상 이성질체이다. 또한, 본 발명은 상술한 본 발명 화합물의 프로드러그(Prodrug)를 제공한다.

본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물을 사용함으로써 칼슘수용체의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은, 바람직하게는, Ca^{2+} 항수용체에서의 Ca^{2+} 의 효과를 모방(증강을 포함한다)하는 것(칼슘 모방 조절) 또는 Ca^{2+} 수용체에서의 Ca^{2+} 의 효과를 블록하는 것(칼슘 길항 조절)에 의해, 바람직하게는 칼슘 모방 조절에 의해 Ca^{2+} 와 Ca^{2+} 수용체와의 상호 작용을 조절한다.

본 발명은 또, 환자에 있어서 1개 이상의 무기 이온 혹은 다른 생리학적 생화학 물질의 이상 농도(그 농도는 1개 이상의 칼슘수용체의 활성에 의해 제어된다)에 의해 특징지어지는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명에서 개시되는 화합물을 사용하는 치료는 1개 이상의 세포(예를 들면, 상피세포 세포, 파골 세포, 신방사(腎傍絲) 구체(球體)세포, 근위 뇨세관 세포, 케라티노사이트, 갑상선 방여포 세포 및 태반 영양아 세포를 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다)에 있어서, 비정상적인 세포와 Ca^{2+} 농도($[Ca^{2+}]$) 또는 비정상적인 세포내 Ca^{2+} 농도($[Ca^{2+}]_i$)에 의해 특징지어지는 질환을 의도하는 것이다.

"비정상적인" 상태란, 특정한 질환에 리한(罹患)되지 않은 환자에게 관찰되는 속성의 수준과 통계적으로 다른 속성의 수준에 의해 특징지어진다. 즉, 예를 들면 무기 이온 농도에 관하여 용어 "비정상적"이란, 문제가 되는 이온의 농도가 건강한 환자의 그와 같은 이온 농도의 정상범위 밖이라고 의료계 사람에게 인식되는 것을 나타낸다.

본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "치료한다", "치료하는 것" 및 "치료"란, 질환 또는 질병 및(또는) 그것에 부수되는 하나 이상의 증상, 바람직하게는 모든 증상을 경감하고, 없애고, 및(또는) 그것에 대하여 예방적 효과를 갖는 방법을 나타낸다.

다른 관점에서는, 본 발명은 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 원발성 및 이차성 부갑상선 기능 항진증(亢進症, 원발성 및 이차성 상피세포 기능 항진증), 신성골이(腎性

骨異) 영양증, 악성 종양을 수반하는 고칼슘 혈증, 골조울증(骨粗鬱症), 폐제트병 및 고혈압증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "투여"란, 본 발명의 화합물을 시험관 내 또는 생체 내로 도입하는 방법을 나타낸다. 즉, 예를 들면 본 명세서에 기재되는 화합물 및 방법에 의해, 무기 이온 수용체 활성의 중요성을 연구하고, 관련된 질환 및 질병을 예방 또는 치료할 수 있다. 생체외에 존재하는 세포는 세포배양 플레이트 중에서 유지 또는 증식시킬 수 있다. 이 의미에서, 인간 등의 복잡한 다세포 생체내에서 그 화합물의 사용을 시도하기 전에, 특정한 화합물의 무기 이온 수용체 활성에 영향을 미치는 능력, 즉 화합물의 IC 50 또는 EC 50, 바람직하게는 EC50(이하에 정의된다)을 결정할 수 있다. 생체외의 세포에 대해서는 화합물을 투여하는 다수의 방법이 존재하고, 이들은 당해 업자에게는 잘 알려져 있다. 예를 들면, 세포 마이크로인젝션, 트랜스포메이션 및 많은 담체 기술이 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

다세포 생체내에 유지되는 세포에 대해서도, 화합물을 투여하는 무수한 방법이 존재하고, 이들도 동일하게 당업자에게는 잘 알려져 있다. 예를 들면, 경구, 비경구, 경피, 주사 및 에어로졸 적용이 있는데, 이들에 한정되지 않는다.

본 발명은 본 명세서에 개시되는 화합물을 사용하여 무기 이온 수용체의 1개 이상의 활성을 조절하는 방법을 특징으로 한다. 바람직하게는, 무기 이온 수용체는 Ca^{2+} 수용체이다. 본 발명의 화합물은, 칼슘 수용체에 미치는 세포와 Ca^{2+} 의 영향을 모방(증강을 포함한다) 또는 차단할 수 있다. 그러한 화합물의 바람직한 용도는 무기 이온 수용체 활성을 조절함으로써 선택된 질환을 치료하는 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 Ca^{2+} 수용체 활성을 조절함으로써 지시된 질환을 치료하기 위해 사용할 수 있다.

본 발명은 또한 상술한 본 발명의 화합물을 포함하는, Ca^{2+} 와 세포의 Ca^{2+} 수용체와의 상호 작용을 조절하기 위한 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상술한 본 발명의 화합물을 포함하는 Ca^{2+} 수용체의 활성에 의해 제어되는 이온 혹은 물질의 수준 이상에 의해 특징지어지는 질환을 가진 환자, 또는 상피소체 세포, 파골 세포, 신방사 구체 세포, 근위 뇨세관 세포, 케라티노사이트, 갑상선 방여포 세포 및 태반 영양아 세포에서의 비정상적인 $[Ca^{2+}]$ 또는 $[Ca^{2+}]_i$ 에 의해 특징지어진 질환을 갖는 환자를 치료하기 위한 조성물을 제공한다.

본 발명의 다른 관점에서는, 본 발명은 상술한 본 발명의 화합물을 포함하는, 원발성 및 이차성 부갑상선 기능 항진증(원발성 및 이차성 상피소체 기능 항진증), 신성골이 영양증, 고칼슘 혈증 및 골조울증을 치료하기 위한 의약 조성물을 제공한다.

세포외 Ca^{2+} 는 엄밀한 항상성 제어하에 있으며 혈액 응고, 신경 및 근육의 흥분 가능성, 및 정상적인 골형성 등의 여러 가지 프로세스를 제어한다. 칼슘 수용체 단백질은 어느 한 종류의 특정한 세포가 세포외 Ca^{2+} 농도 변화에 응답하는 것을 가능하게 한다. 예를 들면, 세포외 Ca^{2+} 는 상피소체 세포로부터의 상피소체 호르몬의 분비를 저해하고, 파골 세포에 의한 뼈 흡수를 저해하며 C 세포에서의 칼시토닌의 분비를 자극한다.

무기 이온 수용체 활성을 조절하는 화합물을 사용하여 무기 이온 수용체의 하나 이상의 활성에 영향을 줌으로써 질병 또는 질환을 치료하고, 환자에게 유익한 효과를 부여할 수 있다. 예를 들면, 골조울증은 골량의 감소 및 골절의 위험 증가를 특징으로 하는 연령 관련 질환이다. 파골세포에 의한 골흡수를 직접적으로(예를 들면 파골세포 이온 모방 화합물) 혹은 내인성 칼시토닌 수준을 증가시킴으로써 간접적으로(예를 들면 C세포이온 모방 화합물), 및(또는) 상피소체 호르몬 수준을 감소시킴으로써(예를 들면, 상피소체 세포이온 모방 화합물) 차단하는 화합물은 골량 감소를 늦출 수 있고, 이 때문에 골조울증에 걸린 환자에게 유익한 영향을 줄 수 있다.

또한, 저용량의 PTH의 간헐적인 투여가 골량 및 적절한 골의 리모델링에 동화적 효과를 주는 것이 알려져 있다. 따라서, 상피소체 호르몬의 과도적 증가를 불러 일으키는 화합물 및 투여 양생(예를 들면, 상피소체 세포이온 길항제(ionolytic)의 간헐적 투여)는 골조울증에 걸린 환자에서 골량을 증가시킬 수 있다.

또한, 하나 이상의 무기 이온 수용체 활성의 결손에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환을 본 발명에 의해 치료할 수 있다. 예를 들면, 원발성 상피소체 기능 항진증의 한 형태는 이상하게 높은 수준의 상피소체 호르몬 및 순환 칼슘에 대한 상피소체의 감소된 응답성에 의해 특징지어진다. 칼슘 수용체 조절제를 사용하여, 칼슘에 대한 상피소체 세포의 응답성을 조절할 수 있다.

바람직하게는 이 화합물은 칼슘 수용체 활성을 조절하여, 칼슘 수용체의 하나 이상의 활성을 조절함으로써 영향을 받을 수 있는 질병 또는 질환 치료에 사용된다. 바람직하게는, 질병 또는 질환은 비정상적인 골 및 미네랄 항상성에 의해, 더욱 바람직하게는 칼슘 항상성에 의해 특징지어진다: 비정상적인 칼슘 항상성은 다음의 활성 중 하나 또는 그 이상에 의해 특징지어진다.

(1) 혈청 칼슘의 비정상적인 증가 또는 감소; (2) 칼슘의 뇨배출의 비정상적인 증가 또는 감소; (3) 골칼슘 수준, 예를 들면, 골미네랄 밀도 측정에 의해 평가되는 수준의 비정상적인 증가 또는 감소; (4) 식이 칼슘의 비정상적인 흡수; 및 (5) 칼슘 항상성에 영향을 주는 순환 메신저 또는 호르몬, 예를 들면, 상피소체 호르몬 및 칼시토닌의 생산 및(또는) 방출의 비정상적인 증가 또는 감소. 이들의 칼슘 항상성의 다른 관점에 있어서의 비정상적인 증가 또는 감소는, 일반 집단에서 생기는 것과 관련되며, 일반적으로 질병 또는 질환을 수반한다.

보다 일반적으로는, 무기 이온 수용체의 활성을 조절하는 분자는, 비정상적인 무기 이온 항상성에 의해 특징지어지는 질병의 치료에 있어서 유용하다. 바람직하게는, 이 분자는, 무기 이온 수용체의 하나 이상의 영향을 조절한다. 무기 이온 수용체 조절제에는, 이온 모방제(ionmimetics), 이온 길항제(ionolytics), 칼슘 모방제(calcimimetics) 및 칼슘 길항제(calcilytics)가 포함된다.

이온 모방제는 무기 이온 수용체에서 증가하는 이온 농도의 영향을 모방하는 분자이다. 바람직하게는,

이 분자는 하나 이상의 칼슘 수용체 활성화에 영향을 미친다. 칼슘 모방제는 하나 이상의 칼슘 수용체 활성화에 영향을 미치는 이온 모방제이며, 바람직하게는 칼슘 수용체에 결합한다.

이온 길항제는, 무기 이온 수용체에서 무기 이온에 의해 일어나는 하나 이상의 활성을 감소시키고 차단하는 분자이다. 바람직하게는, 이 분자는 하나 이상의 칼슘 수용체 활성을 저해한다. 칼슘 길항제는, 세포외 칼슘에 의해 야기되는 하나 이상의 칼슘 수용체 활성을 저해하는 이온 길항제이며, 바람직하게는 칼슘 수용체에 결합한다.

무기 이온 수용체 조절제는 약제 또는 조성물로서 제제되어 환자에게 투여할 수 있다. 약제 또는 조성물은 포유 동물, 바람직하게는 인간에게 투여하기에 적당한 형태인 약제 또는 조성물이다. 투여에 적합한 형태에 관해서 고려해야 할 것은 당해 기술 분야에서 알려져 있고, 독성적 영향, 용해성, 투여 경로 및 활성 유지를 포함한다.

본 발명의 다른 관점은, 본 명세서 중에 개시된 약제를 사용하여 무기 이온 수용체 활성을 조절함으로써 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이와 같은 치료를 필요로 하는 환자는, 표준적인 의학기술, 예를 들면 일상적인 혈액 분석에 의해 동정할 수 있다. 예를 들면, 그 생산 또는 분비가 무기 이온 농도의 변화에 영향을 받는 단백질의 결손을 검출함으로써 또는 무기 이온 항상성에 영향을 주는 비정상적인 수준의 무기 이온 또는 호르몬을 검출함에 따른 것이다.

치료 방법은 치료적 유효량의 무기 이온 수용체 조절제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 태양에 있어서는, 이들 방법은 비정상적인 무기 이온 항상성에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환을, 보다 바람직하게는 비정상적인 칼슘 항상성에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환을 치료하기 위하여 사용된다. 비정상적인 칼슘 항상성에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환으로서, 상피소체 기능 항진증, 골조울증, 신성골이 영양증 및 다른 골 및 미네랄 관련 질환, 및 유사 질환(예를 들면, 표준적인 의학 교과서 "Harrison's Principles of Internal Medicine" 등에 기재된 바와 같은 것)을 들 수 있다. 이와 같은 질병 및 질환을 하나 이상의 Ca^{2+} 의 영향을 모방 또는 차단하고, 이에 따라 환자의 체내에서 단백질 또는 다른 분자의 수준으로 직접적 또는 간접적으로 영향을 미치는 칼슘 수용체 조절제를 사용하여 치료한다.

"치료적 유효량"이란, 환자에서 질병 및 질환 중 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시키던가, 또는 질병 혹은 질환에 관련되던가, 또는 그 원인이 되는 하나 이상의 물리학적 또는 생물학적 파라미터를 부분적 혹은 완전히 정상으로 복귀시키는 약제의 양을 의미한다.

바람직한 태양에 있어서, 환자는 하나 이상의 칼슘 수용체 제어 부분의 이상 수준에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환을 갖고 있고 이 분자는 상피소체 세포, 파골 세포, 신방사 구체 세포, 근위 뇨세관 세포, 원위 뇨세관 세포, 중추 신경계 세포, 말초 신경계 세포, 췌장의 루프가 굽은 상행각 및(또는) 집합관의 세포, 표피 중의 케라티노사이트, 갑상선 중의 방여포 세포(C세포), 장세포, 태반 중의 영양아 세포, 혈소판, 혈관 평활근 세포, 심방 세포, 가스트린 분비 세포, 글루카곤 분비 세포, 신사구체간질 세포, 유선(乳腺) 세포, 베타 세포, 지방 세포, 면역 세포 및 위장관 세포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 세포의 칼슘 수용체에 대하여 활성을 갖는다.

보다 바람직하게는, 세포는 상피소체 세포이고 분자는 환자의 혈청 중의 상피소체 호르몬의 수준을 저하시킨다. 더욱 바람직하게는, 수준은 혈장 Ca^{2+} 의 감소를 일으키기에 충분한 정도까지 저하되고, 가장 바람직하게는 상피소체 호르몬 수준은 정상적인 고체로 존재하는 수준까지 저하된다.

이와 같이, 본 발명은 무기 이온 수용체 활성을 조절함으로써 질병 및 질환을 치료하기에 유용한 약제 및 방법을 특징으로 한다. 예를 들면, 본 발명의 분자는 세포외 칼슘의 변화를 검출하여 여기에 응답하는 다른 형태의 세포의 칼슘 수용체를 표적으로 사용할 수 있다. 예를 들면, 세포외 칼슘을 모방하는 분자를 사용하여, 상피소체로부터의 상피소체 호르몬의 분비를 선택적으로 억제하고, 또는 파골 세포에 의한 골흡수를 억제하며 또는 C세포로부터의 칼시토닌의 분비를 자극할 수 있다. 이와 같은 분자는 비정상적인 칼슘 항상성에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환, 예를 들면, 상피소체 기능 항진증, 신성골이 영양증 및 골조울증의 치료에 사용할 수 있다.

본 발명의 다른 특징 및 이점은 이하의 본 발명의 바람직한 태양의 설명 및 특허 청구의 범위로부터 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은, 실시예 1 내지 23에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 2는, 화학식 1에서 X가 O인 본 발명의 화합물의 합성 방법을 나타낸다.

도 3은, 화학식 1에서 X가 S인 본 발명의 화합물의 합성 방법을 나타낸다.

도 4는, 화학식 1에서 Ar_1 이 벤조티아졸 또는 벤조옥사졸인 본 발명의 화합물의 합성 방법을 나타낸다.

도 5는, 실시예 24 내지 26에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 스킴을 나타낸다.

도 6은, 실시예 27 내지 32에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.

도 7은, 실시예 33 내지 36에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.

도 8은, 실시예 37 내지 40에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.

도 9는, 실시예 41 및 42에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.

도 10은, 실시예 43 내지 56에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 11은, 실시예 57 내지 70에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.

- 도 12는, 실시예 71 내지 84에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 13은, 실시예 85 및 86에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 14는, 실시예 88에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 15는, 실시예 89 및 90에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 16은, 실시예 91 내지 93에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 17은, 실시예 94 내지 96에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 18은, 실시예 97 내지 100에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 19는, 실시예 101 내지 103에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 20은, 실시예 104 내지 106에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 21은, 실시예 107 내지 109에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 22는, 실시예 110 내지 112에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 23은, 실시예 113 내지 115에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 24는, 실시예 116 내지 118에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 25는, 실시예 119 내지 121에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조 및 합성 방법을 나타낸다.
- 도 26은, 실시예 122 내지 134에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 27은, 실시예 135 내지 147에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 28은, 실시예 148 내지 189에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 29은, 실시예 190 내지 231에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 30은, 실시예 232 내지 271에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 31은, 실시예 272 내지 313에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 32는, 실시예 314 내지 355에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 33은, 실시예 356 내지 387에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 34는, 실시예 388 내지 407에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 35는, 실시예 408 내지 413에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 36은, 실시예 416 내지 428에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 37은, 실시예 429 내지 441에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 38은, 실시예 442 내지 455에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 39는, 실시예 456 내지 469에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 40은, 실시예 470 내지 480에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 41은, 실시예 481 내지 490에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 42는, 실시예 491 내지 495에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 43은, 실시예 496 내지 504에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 44는, 실시예 505 내지 517에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 45는, 실시예 518 내지 529에서 합성된 본 발명의 화합물의 구조를 나타낸다.
- 도 46은, 본 발명의 화합물 K-2027을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 47은, 본 발명의 화합물 K-2052를 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 48은, 본 발명의 화합물 K-2076을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 49는, 본 발명의 화합물 K-2087을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 50은, 본 발명의 화합물 K-2117를 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 51은, 본 발명의 화합물 K-2240을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 52는, 본 발명의 화합물 K-2243을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 53은, 본 발명의 화합물 K-2246을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.
- 도 54는, 본 발명의 화합물 K-2247를 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.

도 91은, 본 발명의 화합물 K-2304를 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.

도 92는, 본 발명의 화합물 K-2305를 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.

도 93은, 본 발명의 화합물 K-2309를 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.

도 94는, 본 발명의 화합물 K-2310을 투여한 쥐의 혈장 Ca^{2+} 수준의 변화를 나타낸다.

도 95는, 본 발명의 화합물 K-2076, K-2117 또는 K-2259를 투여한 쥐의 혈청 PTH 수준의 변화를 나타낸다.

도 96은, 본 발명의 화합물 K-2076, K-2117 또는 K-2259를 투여한 쥐의 혈청 PTH의 투여전 수준에 대한 상대 수준의 변화를 나타낸다.

실시예

<바람직한 태양의 설명>

본 발명은, 무기 이온 수용체에서 무기 이온의 영향을 모방 또는 차단할 수 있는 무기 이온 수용체 조절제를 기재한다. 무기 이온 수용체 조절제의 바람직한 용도는 무기 이온 수용체 활성을 조절함으로써 질병 또는 질환을 치료하는 것이다. 바람직하게는, 이 분자는 비정상적인 이온 항상성, 보다 바람직하게는 비정상적인 비정상적인 항상성에 의해 특징지어지는 질병 또는 질환을 치료하기 위해 사용된다. 무기 이온 수용체 조절제의 다른 용도, 예를 들면 진단 용도는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다 (네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)).

1. 칼슘 수용체

칼슘 수용체 및 칼슘 수용체를 코딩하는 핵산은 네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)에 기재되어 있다. 칼슘 수용체는 다른 형태의 세포, 예를 들면, 상피세포 세포, 파골 세포, 신방사 구체 세포, 근위 뇨세관 세포, 원위 뇨세관 세포, 중추 신경계 세포, 말초 신경계 세포, 헨레의 루프가 굽은 상행각 및(또는) 집합관의 세포, 표피 중의 케라티노사이트, 갑상선 중의 방세포(傍濾胞) 세포(C세포), 장세포, 태반 중의 영양아 세포, 혈소판, 혈관 평활근 세포, 심방 세포, 가스트린 분비 세포, 글루카곤 분비 세포, 신사구체간질 세포, 유선 세포, 베타 세포, 지방 세포, 면역 세포 및 위장관 세포에 존재한다. 이들 형태의 세포 상의 칼슘 수용체는 다를지도 모른다. 또, 세포가 둘 이상의 형태의 칼슘 수용체를 가질 가능성도 있다.

다른 세포로부터의 칼슘 수용체 활성 및 아미노산 배열의 비교는 구별할 수 있는 칼슘 수용체의 형태가 존재하는 것을 나타낸다. 예를 들면, 칼슘 수용체는 여러 가지의 2가 및 3가 양이온에 응답한다. 상피세포 칼슘 수용체는 칼슘 및 Gd^{3+} 에 응답하는 한편, 파골 세포는 칼슘 등의 2가 양이온에 응답하지만 Gd^{3+} 에는 응답하지 않는다. 따라서, 상피세포 칼슘 수용체는 파골 세포 상의 칼슘 수용체와 약학적으로 구별된다.

한편, 상피세포 세포 및 C 세포에 존재하는 칼슘 수용체를 코딩하는 핵산 배열은 이들 수용체가 매우 유사한 아미노산 구조를 갖는 것을 나타낸다. 어쨌든, 칼슘 모방 화합물은 상피세포 세포 및 C 세포에서 약리학적 차이를 나타내며 다른 활성을 제어한다. 따라서, 칼슘 수용체가 유사한 구조를 갖고 있다고 해도 칼슘 수용체의 약리학적 성질은 그 수용체가 발현하는 세포 또는 장기의 형태에 의해 매우 현저하게 달라지게 될 것이다.

일반적으로, 칼슘 수용체는 세포외 Ca^{2+} 에 대하여 낮은 친화성을 갖는다(외관의 K_d 는 일반적으로 약 0.5 mM보다 높다). 칼슘 수용체는 유리된 또는 결합된 에펙터 기구를 포함할 수도 있으며(Cooper, Bloom and Roth, "The Biochemical Basis of Neuropharmacology", Ch. 4), 따라서, 세포내 칼슘 수용체(예를 들면, 카르모주린 및 트로포닌)와는 구별된다.

칼슘 수용체는 세포외 칼슘 수준의 변화에 응답한다. 실제의 변화는 특정한 수용체 및 그 수용체를 포함하는 세포주에 의해 달라진다. 예를 들면, 상피세포 세포 중의 칼슘 수용체에 미치는 칼슘의 시험관 내에서의 영향에는 다음과 같은 것이 포함된다:

1. 세포내 칼슘의 증가. 이 증가는 세포외 칼슘의 유입 및(또는) 세포내 칼슘의 이동에 따른 것이다. 세포내 칼슘의 증가 특징은 다음과 같다:

(a) $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 급속(피크까지의 시간 < 5초) 내지 일시적인 증가, 이것은 1 μM 의 La^{3+} 또는 1 μM 의 Gd^{3+} 에 의한 저해에 대하여 무반응성이고, (세포외 Ca^{2+} 의 부존재하) 이오노마이신에 의한 전처리에 의해 저지된다;

(b) 증가는 디히드로피리딘류에 의해 저해되지 않는다;

(c) 일시적인 증가는 10 mM의 불소화나트륨에 의한 10 분간의 전처리에 의해 저지된다;

(d) 일시적인 증가는 단백질키나아제 C(PKC)의 활성화제, 예를 들면 포르볼밀리스테이트아세테이트(PMA), 메젤레인 또는 (-) -인드라캄 V 등에 의한 전처리에 의해 감소한다. 단백질키나아제 C 활성화제의 총체적 효과는 최대 응답에 영향을 주는 일 없이 칼슘에 대한 농도-응답 곡선을 오른쪽으로 시프트시키는 것이다; 및

(e) 백일해 독소(100 ng/ml, > 4시간)에 의한 처리는 증가에 영향을 주지 않는다;

2. 이노시톨-1,4,5-3인산 또는 디아실글리세롤의 생성의 급속한(< 30초) 증대, 백일해 독소(100 ng/ml,

>4시간)에 의한 처리는 증가에 영향을 주지 않는다;

3. 도파민- 및 이소프로테레놀-자극 사이클릭 AMP 생성의 저해. 이 효과는 백일해 독소(100 ng/mg, >4 시간)에 의한 처리에 의해 차단된다; 및

4. PTH 분비의 저해. 백일해 독소(100 ng/mg, >4시간)에 의한 처리는 PTH 분비의 저해에 영향을 주지 않는다.

당해 기술분야에서 알려져 있는 수법을 사용함으로써 다른 세포 중의 다른 칼슘 수용체에 미치는 칼슘의 영향을 용이하게 판정할 수 있다. 이와 같은 영향은 세포내 칼슘의 증가에 관해서는 상피소체 세포에서 관찰되는 것과 유사할 것이다. 그러나, 다른 관점 예를 들면 상피소체 호르몬 이외의 호르몬의 방출 원인 또는 저해에서의 영향은 달라질 것이 예측된다.

II. 무기 이온 수용체 조절제

무기 이온 수용체 조절제는 하나 이상의 무기 이온 수용체 활성을 일으키거나, 또는 세포외 무기 이온에 의해 야기되는 하나 이상의 무기 이온 수용체 활성을 차단한다. 칼슘 수용체 조절제는 칼슘 수용체에 미치는 세포외 Ca^{2+} 의 영향을 모방 또는 차단할 수 있다. 바람직한 칼슘 수용체 조절제는 칼슘 모방제 및 칼슘 길항제이다.

무기 이온 수용체 조절제는 어떤 한 분자가 특정한 활성을 갖는 것(즉, 리드 분자)이 표시된 후에 설계된 분자를 스크리닝함으로써 동정할 수 있다 (네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)).

본 발명에 의해 기재되는 바람직한 무기 이온 수용체 조절제는 극히 낮은 EC_{50} 치를 가진다.

EC_{50} 은 최대 효과의 절반 효과를 일으키는 분자의 농도이다. IC_{50} 은 최대차단 효과의 절반 효과를 일으키는 분자의 농도이다. EC_{50} 또는 IC_{50} 은 무기 이온 수용체에서의 무기 이온 중 하나 이상의 활성을 분석함으로써 결정할 수 있다. 바람직하게는 그와 같은 분석은 특정한 칼슘 수용체에 특이적이다. 예를 들면, 그 생산 또는 분비가 특정한 무기 이온 수용체에 의해 조절되는 호르몬을 측정하는 분석이 바람직하다.

$[Ca^{2+}]_i$ 의 증가는, 예를 들면 형광 유도제를 사용함으로써 또는 칼슘 수용체를 코딩하는 핵산을 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모(卵母) 세포 중에서의 Cl^- 전류의 증가를 측정함으로써, 표준적인 수법을 사용하여 검출할 수 있다 (네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)). 예를 들면, 칼슘 수용체를 발현하는 세포, 예를 들면, 상피소체 세포, 파골 세포, 신방사 구체 세포, 근위 뇨세관 세포, 원위 뇨세관 세포, 헨레의 루프가 굽은 상행각 및(또는) 집합관의 세포, 표피 중의 케라티노사이트, 갑상선 중의 방여포 세포(C세포), 장세포, 중추 신경계 세포, 말초 신경계 세포, 태반 중의 영양아 세포, 혈소판, 혈관 평활근 세포, 심방 세포, 가스트린 분비 세포, 글루카곤 분비 세포, 신사구체간질 세포, 유선 세포, 베타 세포, 지방 세포, 면역 세포 및 위장관 세포로부터 폴리(A)⁺ mRNA를 얻을 수 있다. 바람직하게는, 핵산은 상피소체 세포, C 세포 또는 파골 세포로부터 얻어진다. 보다 바람직하게는, 핵산 칼슘 수용체를 코딩하여 플라스미드 또는 벡터 상에 존재한다.

바람직하게는 이 분자는 칼슘 수용체에서 5 μM 이하, 보다 바람직하게는 1 μM 이하, 100 nM, 10 nM, 또는 1 nM의 EC_{50} 또는 IC_{50} 을 갖는 칼슘 모방제 또는 칼슘 길항제이다. 이와 같은 낮은 EC_{50} 또는 IC_{50} 의 값은 치료 또는 진단을 위해 생체 내 또는 시험관 내에서 사용할 수 있는 분자의 농도를 낮추는 것이 가능해지기 때문에 유리하다. 이와 같은 낮은 EC_{50} 및 IC_{50} 을 갖는 분자의 발견은 동일한 효력 및 유효성을 갖는 계속된 분자의 설계 및 합성을 가능케 한다.

바람직한 태양에 있어서 칼슘 수용체의 조절제는 시험관 내에서 상피소체 세포로부터의 상피소체 호르몬 분비를 저해하고 생체 내에서 PTH 분비를 감소시키며; 시험관 내에서 C 세포로부터의 칼시토닌 분비를 촉진하고, 생체 내에서 칼시토닌 수준을 상승시키며; 또한 시험관 내에서 파골 세포에 의한 골흡수를 차단하고 생체 내에서 골흡수를 저해하는 칼슘 모방제이다.

다른 바람직한 태양에 있어서는, 칼슘 수용체의 조절제는 시험관 내에서 상피소체 세포로부터의 상피소체 호르몬의 분비를 일으키고, 생체 내에서 상피소체 호르몬의 수준을 상승시키는 칼슘 길항제이다.

바람직하게는, 이 약제는 특정한 세포에 있어서 무기 이온 수용체 활성, 보다 바람직하게는, 칼슘 수용체 활성을 선택적으로 표적화 한다. "선택적으로"란, 이 분자가 어떤 정해진 농도의 약제에 대하여 하나의 형태의 세포에서, 다른 형태의 세포에서보다도 무기 이온 수용체 활성에 의해 큰 영향을 나타내는 것을 의미한다. 바람직하게는, 영향의 차이는 10 배 또는 그 이상이다. 바람직하게는, 농도는 혈장 농도를 나타내고, 측정되는 영향은 세포의 메신저, 예를 들면, 혈장 칼시토닌, 상피소체 호르몬 또는 혈장 칼슘 등이다. 예를 들면, 바람직한 태양에서는 이 약제는 칼시토닌 분비와 비교하여 PTH 분비를 선택적으로 표적화한다.

다른 바람직한 태양에 있어서는, 이 분자는 상피소체 세포, 파골 세포, 신방사 구체 세포, 근위 뇨세관 세포, 원위 뇨세관세포, 헨레의 루프가 굽은 상행각 및(또는) 집합관의 세포, 중추 신경계 세포, 말초 신경계 세포, 표피 중의 케라티노사이트, 갑상선 중의 방여포 세포(C세포), 장세포, 태반 중의 영양아 세포, 혈소판, 혈관 평활근 세포, 심방 세포, 가스트린 분비 세포, 글루카곤 분비 세포, 신사구체간질 세포, 유선 세포, 베타 세포, 지방 세포, 면역 세포 및 위장관 세포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의, 단 전부가 아닌 세포에서 1 μM 이하의 EC_{50} 또는 IC_{50} 을 갖는다.

바람직하게는 무기 이온 수용체 조절제는 무기 이온 수용체를 갖는 세포에 있어서 세포외 이온의 모든 영향을 모방 또는 차단한다. 예를 들면, 칼슘 수용체 조절제는 바람직하게는, 칼슘 수용체를 갖는 세포에서 세포외 이온의 모든 영향을 모방 또는 차단한다. 칼슘 모방제는 세포외 Ca^{2+} 의 모든 생물학적 활성을 가질 필요는 없으나, 하나 이상의 그와 같은 활성을 모방한다. 마찬가지로, 칼슘 길항제는 세포외 칼슘

에 의해 야기되는 모든 활성을 감소 또는 방해할 필요는 없다. 또한, 다른 칼슘 모방제 및 다른 칼슘 길항제는 그 영향을 나타내기 위해서 칼슘 수용체 상의 세포외 Ca^{2+} 와 동일한 부위에 결합될 필요는 없다.

A. 칼슘 모방제

칼슘 수용체에서 Ca^{2+} 의 활성을 모방 또는 차단하는 분자의 능력은 당해 기술 분야에서 알려져 있는 방법을 사용하여 결정할 수 있으며, 네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)에 의해 기재되어 있다. 예를 들면, 칼슘 모방제는 시험관 내에서 상피소체 세포에 대하여 실험했을 때, 이하의 활성 중 하나 또는 그 이상, 바람직하게는 모두를 갖는다.

1. 분자는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 급속(피크까지의 시간 < 5초) 내지 일시적인 증가를 일으키고, 이것은, $1 \mu\text{M}$ 의 La^{3+} 또는 $1 \mu\text{M}$ 의 Gd^{3+} 에 의한 저해에 대하여 무반응성이다. $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 증가는 세포외 Ca^{2+} 의 부재하에서 지속되지만, (세포외 Ca^{2+} 의 부존재하) 이오노마이신에 의한 전처리에 의해 저지된다;
2. 분자는 세포외 Ca^{2+} 의 준최대 농도에 의해 유발되는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 증가를 촉진한다;
3. 세포외 Ca^{2+} 에 의해 유발되는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 증가는 디히드로피리딘류에 의해 저해되지 않는다;
4. 분자에 의해 야기되는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 일시적인 증가는 10 mM 의 불소화나트륨에 의한 10 분간의 전처리에 의해 저지된다;
5. 분자에 의해 야기되는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 일시적인 증가는 단백질키나아제 C(PKC)의 활성화제, 예를 들면, 포르볼릴리스테이트아세테이트(PMA), 메젤레인 또는 (-) -인드라탄 V 등에 의한 전처리에 의해 감소한다. 단백질키나아제 C 활성화제의 총체적 효과는, 최대 응답에 영향을 주는 일 없이 분자의 농도-응답 곡선을 오른쪽으로 시프트시키는 것이다;
6. 분자는 이노시톨-1,4,5-3인산 및(또는) 디아실릴글리세롤의 생성의 급속한(< 30초) 증가를 일으킨다.
7. 분자는 도파민- 또는 이소프로테레놀-자극 시클릭 AMP 형성을 저해한다;
8. 분자는 PTH 분비를 저해한다;
9. 백일해 독소(100 ng/ml , > 4시간)에 의한 전처리는 시클릭 AMP 형성에서의 분자의 저해 효과를 방해하지만, $[\text{Ca}^{2+}]_i$, 이노시톨-1,4,5-3인산 또는 디아실릴글리세롤의 증가 및 PTH 분비의 감소에 영향을 주지 않는다;
10. 분자는 소 또는 인간 상피소체 세포로부터의 폴리(A)⁺ 농축 mRNA를 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모 세포 중에서 Ca^{2+} 전류의 증가를 유발하지만, 물 또는 쥐의 뇌 또는 간장 mRNA를 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모 세포에는 영향을 주지 않는다;
11. 마찬가지로, 상피소체 세포로부터 클로닝된 칼슘 수용체를 사용했을 경우, 분자는 수용체를 코딩하는 특정한 cDNA 또는 mRNA 분자를 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모 세포의 응답을 유발할 것이다.

임수 가능한 기술을 사용하여 다른 칼슘 활성을 측정할 수 있다 (네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)). 다른 칼슘 응답성 세포에 있어서, 바람직하게는 칼슘 수용체에서 Ca^{2+} 활성을 모방하는 분자의 동일한 정의는, 본 명세서 및 네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)에서 제공되는 실시예로부터 분명해진다.

바람직하게는, 이 약제는 본 명세서 또는 네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)에 기재된 바이오 분석에 의해 측정하고, 이하의 활성 중 하나 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 전부를 갖는; 세포내 칼슘의 일시적 증가를 일으키고(바람직하게는, 세포내 칼슘을 이동시킴으로써), 30 초간보다 짧은 지연 시간을 갖는; $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 급속한(30초간 이내에 발생한다) 증가를 일으키고; $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 지속적인 증가(30 초간보다 길다)를 일으키며(바람직하게는 세포외 칼슘의 유입을 일으킴으로써); 이노시톨-1,4,5-3인산 또는 디아실글리세롤의 수준 증가를 일으키고(바람직하게는 60 초간보다 짧은 동안); 그리고, 도파민 또는 이소프로테레놀-자극 시클릭 AMP 생성을 저해한다.

$[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 일시적인 증가는 바람직하게는 세포를 10 mM 의 불소화나트륨으로 10 분간 전처리함으로써 저지되거나, 또는 일시적인 증가는, 단백질키나아제 C(PKC)의 활성화제, 바람직하게는 포르볼릴리스테이트아세테이트(PMA), 메젤레인 또는 (-) -인드라탄 V로 세포를 가볍게(10 분 이내) 전처리함으로써 감소한다.

B. 칼슘 길항제

세포외 칼슘의 활성을 차단하는 분자의 능력은 표준적인 방법을 사용하여 판정할 수 있다 (네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)). 예를 들면, 세포외 칼슘의 영향을 차단하는 분자는 상피소체 세포에 관하여 사용되는 경우, 시험관 내에서 상피 소체 세포에 대하여 실험하였을 때, 이하의 활성 중 하나 또는 그 이상, 바람직하게는 모두를 보유한다:

1. 분자는 부분적으로 또는 완전히, 증가한 세포외 Ca^{2+} 농도의 이하의 능력을 차단한다.

a) $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 증가,

- b) 세포내 Ca^{2+} 의 이동,
- c) 이노시톨-1,4,5-3인산의 생성 증가,
- d) 도파민- 또는 이소프로테레놀-자극 시클릭 AMP 형성의 감소, 및
- e) PTH 분비의 저해;

2. 분자는 세포외 Ca^{2+} 또는 칼슘 모방제에 의해 유발되는 소 또는 인간 상피소체 세포로부터의 폴리 (A)⁺ mRNA를 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모 세포 중에서 Cl^- 전류의 증가를 방해하지만, 물 또는 간장 mRNA를 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모 세포에서는 방해하지 않는다;

3. 마찬가지로, 상피소체 세포로부터 클로닝된 칼슘 수용체를 사용했을 경우, 분자는 칼슘 수용체를 코딩하는 특정한 cDNA, mRNA 또는 cRNA를 주입한 아프리카 손톱 개구리의 난모 세포의, 세포외 Ca^{2+} 또는 칼슘 모방 화합물에 의해 유발된 응답을 방해한다.

칼슘 응답성 세포에 있어서, 바람직하게는 칼슘 수용체에서 Ca^{2+} 활성을 차단하는 분자의 동일한 정의는, 본 명세서 및 네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)에서 제공되는 실시예로부터 분명해진다.

III. 질병 또는 질환의 치료

본 발명에 의해 기재되는 화합물의 바람직한 용도는, 무기 이온 수용체 활성을 조절함으로써 다른 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 것이다. 본 발명의 무기 이온 수용체 조절제는 무기 이온 수용체에 영향을 주고, 하나 이상의 세포성 효과를 일으켜, 최종적으로는 치료적 효과를 발생시킨다.

무기 이온 수용체, 예를 들면 칼슘 수용체를 갖는 세포를 표적으로 함으로써, 본 발명에 의해 다른 질병 및 질환을 치료할 수 있다. 예를 들면, 원발성 상피소체 기능 항진증(HPT)은 고칼슘 혈증 및 순환 PTH의 수준 증가에 의해 특징지어진다. HPT의 주요한 형태에 부수되는 결함은 상피소체 세포의, 세포외 Ca^{2+} 에 의한 음의 피드백 제어에 대한 감수성의 감소이다. 따라서, 원발성 HPT 환자로부터의 조직에서는, 세포외 Ca^{2+} 에 대한 "세트 포인트"가 우측으로 시프트하고, 그 때문에 PTH 분비를 억제하기 위해서는 통상보다 높은 세포외 Ca^{2+} 농도가 필요하다. 또한, 원발성 HPT에서는 높은 세포외 Ca^{2+} 농도에서조차 종종 PTH 분비를 부분적으로밖에 억제하지 못한다. 2차(요독증의) HPT에서는 Ca^{2+} 가 억제되는 PTH 분비의 정도가 정상이라도 세포외 Ca^{2+} 에 대한 세트 포인트가 동일하게 증가하고 있는 것이 관찰된다. PTH 분비의 변화는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 변화에 평행인; 세포외 Ca^{2+} 유도성의 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 증가의 세트 포인트는 우측으로 시프트하여 이와 같은 증가의 정도는 감소한다.

세포외 Ca^{2+} 의 작용을 모방하는 분자는 원발성 및 2차 HPT의 양쪽의 장기 관리에 있어서 유익하다. 이와 같은 분자는 고칼슘 혈증 상태 단독으로는 달성할 수 없는 PTH 분비 억제에 필요한 부가 자극을 제공하고, 이것으로 인해 고칼슘 혈증 상태의 경감을 돕게 된다. 세포외 Ca^{2+} 보다 큰 효과를 갖는 분자는 선종양 조직에서 특히 성가신 PTH 분비의 명백한 비억제 가능 인자를 정복할 수 있다. 별도로 또는 부가적으로, 장기 고칼슘 혈증이 소 및 인간 선종증(腺腫症) 상피소체 조직에서 preperPTH mRNA의 수준을 억제하는 것이 표시되어 있기 때문에, 이러한 분자는 PTH의 합성을 억제할 수 있다. 장기 고칼슘 혈증 또는 상피소체 세포의 시험관 내에서의 증식을 억제하여 칼슘 모방제는 2차 HPT에 특징적인 상피소체 세포 과형성의 제한에도 또한 유효할 수 있다.

상피소체 이외의 세포는 세포외 Ca^{2+} 농도의 물리적 변화에 직접 응답할 수 있다. 예를 들면, 갑상선 중의 방여포 세포(C-세포)로부터의 칼시토닌 분비는 세포외 Ca^{2+} 의 농도 변화에 의해 제어된다.

단리된 파골 세포는 세포외 Ca^{2+} 의 농도 증가에 응답하고, 이것에 대응하여 부분적으로는 세포내 Ca^{2+} 의 이동으로부터 발생하는 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 가 증가한다. 파골 세포에서의 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 의 증가는, 골흡수의 저해를 수반한다. 골형성 파골 세포로부터의 알칼리 포스파타아제의 방출은 칼슘에 의해 직접 자극된다.

간장의 방사구체 세포로부터의 레닌의 분비는 PTH 분비와 동일하게 세포외 Ca^{2+} 의 농도 증가에 의해 억제된다. 세포외 Ca^{2+} 는 이들 세포에서 세포내 Ca^{2+} 의 이동을 일으킨다. 칼슘에 응답하는 다른 신장 세포는 이하와 같다: 상승한 Ca^{2+} 는 근위 뇨세관 세포에 의한 1, 25 (OH)₂-비타민 D의 형성을 저해하고, 원위 뇨세관 세포에 있어서 칼슘 결합 단백질의 생산을 자극하여, Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 의 뇨세관 재흡수 및 헨레 루프의 수질(髓質)이 굽은 상행각(MTAL)에서의 바소프레신의 작용을 저해하고, 피질 집합관 세포에서의 바소프레신의 작용을 감소시켜 신사구체 혈관의 혈관 평활근 세포에 영향을 미친다.

칼슘은 또, 장규브렐 세포, 유선 세포 및 피부 세포의 분화를 촉진하고, 심방으로부터의 심방성 나트륨 이노 펩티드의 분비를 저해하고; 혈소판 중에서의 cAMP 축적을 감소시켜; 가스트린 및 글루카곤의 분비를 변화시켜; 혈관 평활근 세포에 작용하여 세포의 혈관 작용성 인자의 분비를 변화시키고; 그리고 중추 신경계 및 말초 신경계의 세포에 영향을 미친다.

따라서, Ca^{2+} 는 그 세포내 신호로서의 중요한 역할에 추가하여 세포외 신호로서 기능하고 있는 특정한 세포의 응답도 제어하고 있음을 시사하는 충분한 지표가 있다. 본 발명의 분자는 이들 세포에서의 파괴된 Ca^{2+} 응답과 관련된 질병 및 질환의 치료에 사용할 수 있다.

영향을 받은 세포에 근거하여 치료 또는 예방할 수 있는 특정한 질병 및 질환에는, 급발작, 졸중, 두부 외상, 척추 손상, 저산소증 유도성 신경세포 장애(예를 들면, 심정지 또는 신생아 궁박(窮迫)에서의 것), 간질, 신경 병질성 질환(예를 들면, 알츠하이머병, 한친통병 및 퍼킨스병), 치매, 근긴장, 우울병, 불안, 공황(恐慌) 질환, 강박 신경증, 외상후 스트레스 질환, 정신 분열증, 악성 신경 이완 증후군 및 투렛 증후군 등의 중추 신경계의 질병 및 질환; 부적당한 ADH 분비(SIAH)의 증후군, 간경변, 심부전 및 네프로제 등의 신장에 의한 과잉수분 재흡수가 관여하는 질환; 고혈압증; 양이온성 항생물질(예를 들면, 아미노글리코사이드 항생물질)로부터의 신장 독성의 예방 및(또는) 저감; 설사 및 대장 경련 등의 소화관 운동성 질환; 위장궤양 질환; 살코이드시스 등의 위장 흡수 질환; 및 자기 면역 질환 및 장기 이식 거절 등도 포함된다.

본 발명의 무기 이온 수용체 조절제는 전형적으로는 인간 환자 치료에 사용되지만, 이들을 다른 온혈 동물종, 예를 들면 다른 영장류 및 돼지, 소, 가금 등의 가축 및 말, 개 및 고양이 등의 경기 동물 및 애완동물 동물에 생기는 유사한 또는 동일한 질병 또는 질환을 치료하기 위해 사용할 수도 있다.

IV. 투여

본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 혹은 프로드러그는 그 자체로 또는 그것을 적당한 담체 또는 부형제와 함께 혼합한 의약 조성물로 인간 환자에게 투여할 수 있다. 약제의 처방 및 투여를 위한 기술은, "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA의 최신 판에서 찾아볼 수 있다. 이온 모방제 및 이온 길항제의 투여는, 네메스 등의 PCT/US 93/01642(국제 공개 WO 94/18959)에서 논의되어 있다.

"의약 조성물"이란, 하나 이상의, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 혹은 프로드러그와 다른 화학 화합물을 예를 들어 생리학적으로 허용되는 담체 및 부형제와의 혼합물을 나타낸다. 의약 조성물의 목적은 화합물을 생물에게 용이하게 투여하기 위한 것이다.

"프로드러그"란, 생체 내에서 친약제로 변환되는 약제를 나타낸다. 프로드러그는 경우에 따라서는 친약 제보다도 투여가 용이하기 때문에 종종 유용하다. 예를 들면, 이들은 경구 투여에 의해 생물학적 이용 능력이 있으나 친약제는 그렇지 못하다. 또한, 프로드러그는 친약제에 비해 의약 조성물 중으로의 개량된 용해성을 갖고 있어도 좋다. 프로드러그의 예는, 에스테르("프로드러그")로서 투여되어 세포막을 통한 수송(여기에서 수용성은 유리하지 못하다)을 용이하게 하지만, 그 후 세포내(여기에서는 수용성이 유리하다)에 일단 들어가면 여기에서 대사적으로 가수분해되어 카르복실산이 되는 것과 같은 본 발명의 화합물을 들 수 있는데, 이것에 한정되지 않는다.

본 명세서에서 사용되는 경우, "에스테르"란, R가 기재되는 기 중, 수소 이외의 임의의 것인 본 명세서에서 정의된 카르복실기를 나타낸다.

본 명세서에서 사용되는 경우, "생리학적으로 허용되는 담체"란, 생물에 유의한 자극을 일으키지 않고, 투여되는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 나타낸다.

"부형제"란, 의약 조성물에 첨가되어 화합물의 투여를 더욱 용이하게 하는 불활성 물질을 나타낸다. 부형제의 예로서는, 탄산칼슘, 인산칼슘, 여러 가지의 당 및 여러 종류의 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌글리콜을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

적당한 형태는, 부분적으로는 용도 및 주입 경로(예를 들면, 경구, 경피 또는 주입)에 의존한다. 이와 같은 형태는 표적 세포가 다세포 숙주 중에 존재하여도 또는 배양물 중에 존재하여도, 약제가 표적 세포에 도달하는 것을 가능케 하지 않으면 안된다. 예를 들면, 혈액 중에 주입되는 약학적 체제 또는 조성물은 사용되는 농도에서 가용성이여야 한다. 다른 인자는 당해 기술 분야에서 알려져 있으며, 여기에는 예를 들면 약제 또는 조성물이 그 효과를 발휘하는 것을 방해하는 독성 및 형태 등에 대해서 고려하는 것이 포함된다.

약제는 또한 약학적으로 허용될 수 있는 염(예를 들면, 산부가염) 및 그 복합체로서 처방할 수도 있다. 이와 같은 염의 제조는 약제의 생물학적 효과의 발휘를 방해하지 않고, 약제의 생리학적 특성을 변경함으로써 약리학적 사용을 가능케 한다. 물리학적 성질의 유용한 변경에는, 융점을 저하시켜 경점막 투여를 용이하게 하는 것 및 용해성을 높여, 보다 높은 농도의 약제 투여를 가능케 하는 것이 포함된다.

전신 투여에는 경구 투여가 바람직하다. 대체법으로서 예를 들면, 근육내, 정맥내, 복강내 및 피하 주사를 사용할 수도 있다. 주사를 위해서는, 본 발명의 분자를 액체 용액상, 바람직하게는 Hank 용액 또는 링겔 용액 등의 생리학적으로 적합한 완충액 중에서 처방한다. 또한, 분자를 고형으로 처방하고 사용하기 직전에 재용해 또는 현탁시킬 수도 있다. 동결 건조형을 제조할 수도 있다.

경점막적 또는 경피적 방법에 의해 전신 투여해도 좋고, 또한 분자를 경구적으로 투여할 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해서는 침투시켜야 할 격벽에 적절한 침투제를 처방에 사용한다. 이와 같은 침투제는, 당해 기술 분야에서 일반적으로 알려져 있고, 예를 들면 경점막 투여를 위한 담즙산염 및 후시딘 산 유도체를 포함한다. 또한, 계면 활성제를 사용하여 침투를 용이하게 할 수도 있다. 경점막 투여는, 예를 들면 비강(鼻腔) 스프레이, 또는 좌약을 사용하는 것이어도 좋다. 경구 투여를 위해서는 분자를 캡슐, 정제 및 토닉 등의 관용적인 경구 투여형으로 처방한다.

국소 처방을 위해서는 본 발명의 분자를 당해 기술 분야에서 일반적으로 알려져 있는 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 처방한다.

일반적으로, 치료적 유효량은 그 EC_{50} 또는 IC_{50} 및 환자의 연령 및 체격, 및 리환(罹患) 중의 질병 또는 질환에 의존하여 분자 약 1 nM 내지 3 μ M, 바람직하게는 0.1 nM 내지 1 μ M이다. 일반적으로, 치료해야 할 동물 1 kg 당 약 0.1 내지 50 mg, 바람직하게는 0.01 내지 20 mg의 양이다.

실시예

이하에 본 발명의 화합물의 합성예를 기재하지만, 이들은 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

실시에 1 내지 23에 있어서는 도 1에 나타난 화합물을 합성하였다. 화학식 1에서 X가 0인 본 발명의 화합물은 출발 원료로서 2-, 3- 또는 4-클로로페놀을 사용하여 도 2의 방법에 따라서 합성하였다. 화학식 1에서 X가 S인 본 발명의 화합물은 출발 원료로서 2- 또는 4-클로로티오페놀을 사용하여 도 3의 방법에 따라서 합성하였다. 단, 경우에 따라서는 용매로서 염화메틸렌을 사용하였다. 또, 화학식 1에서 Ar₁이 벤조티아졸 또는 벤조옥사졸인 본 발명의 화합물은 도 4의 방법에 따라서 합성하였다.

또, 실시에 24 내지 36에서는 도 5 내지 도 7에 나타난 방법에 따라 본 발명의 화합물을 합성하였다.

(실시에 1) 화합물 2의 합성

2-클로로페놀 500 mg(3.88 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 582 mg(4.28 mmol) 및 1,4-디브로모부탄을 첨가하여 80℃에서 3시간 가열 환류 하에서 반응시켰다. 반응 종료 후, 실온에서 방냉하고 다시 물을 첨가하여 아세트산에틸로 분액 추출을 행하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 이들 유기층을 감압하에서 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 50 g(헥산/아세톤=12:1)으로 정제하여, 무색 투명한 시럽상의 화합물 1을 994 mg(3.88 mmol), 수율 100 %로 얻었다.

이어서, 얻어진 화합물 1의 994 mg(3.88 mmol)을 아세트니트릴 18 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 652 mg(4.7 mmol) 및 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 1.1 g(7.28 mmol)을 첨가하여 90℃에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 방냉하여 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 100 g(클로로포름/메탄올=50:1)로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 2를 643 mg(1.93 mmol), 수율 50.2 %로 얻었다.

MS m/z : 333. ¹H-NMR δ : 1.34 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.60-1.73 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48-2.62 (2H, m), 3.75 (3H, q, J=6.7 Hz), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.77 (1H, dd, J=7.4 Hz, J=2.0 Hz), 6.89-6.90 (4H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.6 Hz).

(실시에 2) 화합물 4의 합성

1,4-디브로모부탄 대신에 1,5-디브로모펜탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 4를 얻었다.

MS m/z : 347. ¹H-NMR δ : 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.48-1.57 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 3.74 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.77-6.79 (1H, m), 6.85-6.89 (4H, m), 7.16-7.26 (2H, m).

(실시에 3) 화합물 6의 합성

마찬가지로 1,4-디브로모부탄 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 6을 얻었다.

MS m/z : 361. ¹H-NMR δ : 1.35 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.34-1.39 (2H, m), 1.45-1.54 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.41-2.54 (2H, m), 3.73 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.77-6.78 (1H, m), 6.85-6.90 (4H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.0 Hz).

(실시에 4) 화합물 8의 합성

3-클로로페놀 548 mg(4.25 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시켜, 실온에서 탄산칼륨 652 mg(4.72 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 0.56 ml(4.69 mol)을 첨가하여 80℃에서 3시간 가열 환류 하에서 반응시켰다. 반응 종료 후, 실온에서 방냉하고 다시 물을 첨가하여 아세트산에틸로 분액 추출을 행하였다. 얻어진 유기층을 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 이들 유기층을 감압 하에서 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 50 g(헥산/아세톤=12:1)으로 정제하여, 무색 투명한 시럽상의 화합물 7을 846 mg(3.31 mmol), 수율 88.3 %로 얻었다.

이어서, 얻어진 화합물 7의 846 mg(3.31 mmol)을 아세트니트릴 18 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 523 mg(3.78 mmol) 및 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 550 mg(3.64 mmol)을 첨가하여, 90℃에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 방냉하고 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 100 g(클로로포름/메탄올=50:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 8을 481 mg(1.46 mmol), 수율 45.0 %로 얻었다.

MS m/z : 333. ¹H-NMR δ : 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.57-1.67 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.74 (1H, q), 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=2.5 Hz), 6.85-6.86 (1H, m), 7.5-7.18 (1H, dd, J=2.7 Hz), 7.22-7.26 (1H, m).

(실시에 5) 화합물 10의 합성

1,4-디브로모부탄 대신에 1,5-디브로모펜탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 10을 얻었다.

MS m/z : 347. ¹H-NMR δ : 1.35 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.43-1.56 (4H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 3.73 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J=2.0 Hz, J=8.5 Hz), 6.70-6.79 (1H, m), 6.86-6.91 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J=3.0 Hz), 7.22-7.26 (1H, m).

(실시예 6) 화합물 12의 합성

마찬가지로, 1,4-디브로모부탄 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 12를 얻었다.

MS m/z : 361. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.33-1.53 (6H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.86-6.91 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.3 Hz), 7.22-7.26 (1H, m).

(실시예 7) 화합물 14의 합성

4-클로로페놀 362 mg(2.82 mmol)을 아세트니트릴 5 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 429 mg(3.10 mmol) 및 디브로모부탄 0.36 ml(3.01 mmol)을 첨가하여 80°C에서 3시간 가열 환류 하에서 반응시켰다. 반응 종료 후, 실온에서 냉각하고 다시 물을 첨가하여 아세트산에틸로 분액 추출을 행하였다. 얻어진 유기층을 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 이들 유기층을 감압 하에서 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 50 g(헥산/아세톤=12:1)으로 정제하여, 무색 투명한 시럽상의 화합물 13을 414 mg(1.62 mmol), 수율 69.4 %로 얻었다.

이어서, 얻어진 화합물 13의 846 mg(3.31 mmol)을 아세트니트릴 18 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 523 mg(3.78 mmol) 및 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 550 mg(3.64 mmol)을 첨가하여 90°C에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 냉각하고 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 100 g(클로로포름/메탄올=50:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명 시럽상의 화합물 14을 481 mg(1.46 mmol), 수율 45.0 %로 얻었다.

MS m/z : 333. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.56-1.67 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.77-6.79 (3H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 7.19-7.26 (3H, m).

(실시예 8) 화합물 16의 합성

1,4-디브로모부탄 대신에 1,5-디브로모펜탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 16을 얻었다.

MS m/z : 347. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.43-1.56 (4H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 3.72 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.80 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.76-6.80 (3H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.19-7.26 (3H, m).

(실시예 9) 화합물 18의 합성

마찬가지로, 1,4-디브로모부탄 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 18을 얻었다.

MS m/z : 361. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.32-1.53 (6H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.41-2.53 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.77-6.81 (3H, m), 6.88-6.89 (3H, m), 7.19-7.26 (3H, m).

(실시예 10) 화합물 20의 합성

2-클로로티오펜올 330 mg(2.28 mmol)을 염화메틸렌 6.5 ml에 용해시키고, 실온에서 트리에틸아민 0.35 ml(2.51 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 0.23 ml(2.26 mmol)을 첨가하여 45°C에서 6시간 가열 환류 하에서 반응시켰다. 반응 종료 후, 실온에서 반응계에 다시 트리에틸아민 0.30 ml(2.15 mmol)을 적하하고, 다시 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 350 mg(2.31 mmol)을 첨가하여 90°C에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 냉각하고 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 50 g(클로로포름/메탄올=65:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 20을 102 mg(0.304 mmol), 두 공정 수율 13.2 %로 얻었다.

MS m/z : 335. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.79-1.86 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 3.74 (1H, q, J=6.7 Hz), 3.81 (3H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.5 Hz, J=8.0 Hz), 6.88-6.90 (2H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz).

(실시예 11) 화합물 22의 합성

마찬가지로, 1,3-디브로모프로판 대신에 1,4-디브로모부탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 22을 얻었다.

MS m/z : 349. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.58-1.72 (4H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.80 (3H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.87-6.88 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.0 Hz).

(실시예 12) 화합물 24의 합성

마찬가지로, 1,3-디브로모프로판 대신에 1,5-디브로모펜탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 24을 얻었다.

MS m/z : 363. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.42-1.55 (4H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.40-2.53

(2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.72 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, J=8.0 Hz).

(실시예 13) 화합물 26의 합성

마찬가지로, 1,3-디브로모프로판 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 26을 얻었다.

MS m/z : 377. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.41-1.50 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, J=8.0 Hz).

(실시예 14) 화합물 28의 합성

4-클로로티오펜올 540 mg(3.77 mmol)을 염화메틸렌 10 ml에 용해시키고, 실온에서 트리에틸아민 1.60 ml (11.5 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 0.63 ml(4.10 mmol)을 첨가하여, 45°C에서 3시간 가열 환류 하에서 반응시켰다. 반응 종료 후, 일단 염화메틸렌을 감압 하에서 제거하고, 잔사를 아세토니트릴 9 ml에 용해시켰다. 실온에서 탄산칼륨 500 mg(3.62 mmol)을 첨가하고, 다시 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 350 mg(2.31 mmol)을 적하하여, 90°C에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 냉각하고 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세정을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 75 g(클로로포름/메탄올=65:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 28을 397 mg(1.13 mmol), 두 공정 수율 33.1 %로 얻었다.

MS m/z : 335. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.72-1.78 (2H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.22-7.25 (4H, m).

(실시예 15) 화합물 30의 합성

마찬가지로, 1,3-디브로모프로판 대신에 1,4-디브로모부탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 30을 얻었다.

MS m/z : 363. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.60 (2H, tt, J=7.5 Hz), 2.39-2.44 (1H, m), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.7 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.87-6.88 (2H, m), 7.20-7.26 (5H, m).

(실시예 16) 화합물 32의 합성

마찬가지로, 1,3-디브로모프로판 대신에 1,5-디브로모펜탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 32를 얻었다.

MS m/z : 377. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.27-1.48 (4H, m), 1.60 (2H, tt, J=7.5 Hz), 2.39-2.44 (1H, m), 2.46-2.51 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.7 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.21-7.26 (5H, m).

(실시예 17) 화합물 34의 합성

마찬가지로, 1,3-디브로모프로판 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 34를 얻었다.

MS m/z : 349. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.52-1.67 (6H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.86 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.80 (3H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m).

(실시예 18) 화합물 36의 합성

2-머캅토벤조티아졸 440 mg(2.63 mmol)을 염화메틸렌 9 ml에 용해시키고, 실온에서 트리에틸아민 1.1 ml (7.89 mmol), 또한 1,4-디브로모부탄 0.35 ml(2.93 mmol)을 첨가하여 동일 온도에서 12시간 반응시켰다. 반응 종료 후, 일단 염화메틸렌을 감압 하에서 제거하고, 잔사를 아세토니트릴 8 ml에 용해시켰다. 실온에서 탄산칼륨 800 mg(5.79 mmol)을 첨가하고, 다시 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 320 mg(2.12 mmol)을 적하하여 90°C에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 냉각하고 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 70 g(클로로포름/메탄올=50:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 36을 267 mg(0.72 mmol), 두 공정 수율 27.1 %로 얻었다.

MS m/z : 372. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.61-1.68 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.73 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.80 (3H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz).

(실시예 19) 화합물 38의 합성

2-머캅토벤조티아졸 409 mg(2.45 mmol)을 아세토니트릴 4 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 690 mg(4.99 mmol), 또한 1,5-디브로모펜탄 0.32 ml(2.68 mmol)를 첨가하여, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 다시 탄산칼륨 420 mg(3.04 mmol)을 첨가하고, 다시 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 260

mg(1.72 mmol)을 적하하여 90℃에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 방냉하고 물을 첨가하였다. 이어서, 아세트산에틸, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 50 g(클로로포름/메탄올=50:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 38을 215 mg(0.57 mmol), 두 공정 수율 45.0 %로 얻었다.

MS m/z : 386. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.44–1.56 (4H, m), 1.78–1.84 (2H, m), 2.42–2.51 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76–6.78 (1H, m), 6.86–6.88 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz), 7.26–7.30 (1H, m), 7.39–7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.5 Hz).

(실시예 20) 화합물 40의 합성

1,5-디브로모펜탄 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 40을 얻었다.

MS m/z : 400. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.43–1.50 (6H, m), 1.80 (2H, tt, J=7.5 Hz), 2.40–2.52 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76–6.78 (1H, m), 6.87–6.89 (2H, m), 7.22–7.30 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz).

(실시예 21) 화합물 42의 합성

2-머캅토벤조크사졸 467 mg(3.09 mmol)을 아세트니트릴 7 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 527 mg(3.81 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 0.41 ml(3.43 mmol)을 첨가하여, 같은 온도에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 다시 아세트니트릴 4.4 ml 및 탄산칼륨 420 mg(3.04 mmol)을 첨가하고, 다시 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 320 mg(2.12 mmol)을 적하하여, 90℃에서 12시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 종료 후, 실온에서 방냉하고 물을 첨가하였다. 이어서, 클로로포름, 포화식염수로 각각 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 50 g(클로로포름/메탄올=60:1)으로 정제하여, 옅은 황색의 투명한 시럽상의 화합물 42을 147 mg(0.41 mmol), 두 공정 수율 13.4 %로 얻었다.

MS m/z : 356. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, J=6.7), 1.61–1.68 (2H, m), 1.81–1.89 (2H, m), 2.46–2.59 (2H, m), 3.28 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.73 (1H, q, J=6.7 Hz), 3.80 (3H, s), 6.76–6.78 (1H, m), 6.88–6.89 (2H, m), 7.21–7.28 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.0 Hz).

(실시예 22) 화합물 44의 합성

1,4-디브로모부탄 대신에 1,5-디브로모펜탄을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 44를 얻었다.

MS m/z : 370. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.33 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.46–1.56 (4H, m), 1.81 (2H, m), 2.41–2.53 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76–6.78 (1H, m), 6.86–6.89 (2H, m), 7.20–7.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5 Hz).

(실시예 23) 화합물 46의 합성

1,4-디브로모부탄 대신에 1,6-디브로모헥산을 사용하고, 동일한 두 공정에 의해 목적하는 화합물 46을 얻었다.

MS m/z : 384. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.32–1.62 (6H, m), 1.81 (2H, qq, J=7.5 Hz), 2.40–2.52 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76–6.79 (1H, m), 6.87–6.89 (2H, m), 7.21–7.29 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0 Hz).

(실시예 24) 화합물 52 및 53의 합성

5-메톡시글라민 47(25 g, 122.4 mmol)의 EtOH(500 ml) 용액에, NaBH_4 (21.5 g, 568.3 mmol, 4.6 mol eq.)를 첨가하여 5.5시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 NH_4Cl 을 첨가하고 실온에서 교반한 후, 반응액을 물에 첨가하였다. AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카겔, CHCl_3 -AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 48(17.31 g, 87.8 %)를 얻었다.

화합물 48(17.3 g, 107.5 mmol)의 무수 THF(500 ml) 용액에 52.9 % NaH(20 g, 500 mmol, 4.6 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 1.5시간 교반하였다. 그 후, 열화도실(30 g, d=1.333, 157.4 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 빙냉 하에서 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, CHCl_3 -AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 49(36.8 mg, 82.8 %)를 얻었다.

BBr_3 (17 ml, d=2.698, 183.1 mmol)을, 화합물 49(28.43 g, 90.25 mmol)을 CH_2Cl_2 (800 ml)에 용해한 용액에, 내온 0 내지 5℃로 적하하여 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 빙냉 하에서 물에 첨가하고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. CH_2Cl_2 층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔 400 g, CHCl_3 : MeOH=1000:1]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 50(16.46 g, 60.6 %)를 얻었다.

화합물 50(16.46 g, 54.7 mmol)의 MeCN(300 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(11.2 ml, d=1.333, 109.5 mmol, 2.0 mol eq.) 및 K₂CO₃(22 g, 159.2 mmol, 2.9 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 2.5시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하여 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-아세톤]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 51(18.34 g, 79.7 %)를 얻었다.

화합물 51(200 mg, 0.48 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(142.52 mg 0.95 ml, 2.0 mol eq.) 및 K₂CO₃(131.3 mg, 0.95 mmol, 2.0 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 황갈색 잔사를 EtOH(3 ml)에 용해하고, 35 % KOH aq.(1 ml)을 첨가하여 외온 80℃에서 2시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 농축하고 물에 첨가하여 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여, 무색 오일 52(122.6 mg, 93.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 338 (M⁺). ¹H-NMR δ : 1.36 (3H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 1.97 (2H, dt, J=6.7, 12.8 Hz, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.67 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH₂), 2.74 (1H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH₂), 3.77 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.07 (2H, m, CH₂), 6.78 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C₆-H), 6.82 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C₆-H), 6.90 (2H, d, J=1.8 Hz, C₂-H), 6.91 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 6.94 (1H, s, C₂-H), 6.99 (1H, d, J=1.8 Hz, C₄-H), 7.21 (1H, d, J=7.9 Hz, C₇-H), 7.23 (1H, t, J=7.9 Hz, C₅-H), 7.81 (1H, s, NH).

화합물 51(200 mg, 0.48 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-1-(1-나프틸)에틸아민(162.7 mg, 0.95 mmol, 2.0 mol eq.) 및 K₂CO₃(131.3 mg, 0.95 mmol, 2.0 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 황갈색 잔사를 EtOH(1 ml)에 용해하고, 35 % KOH aq.(1 ml)을 첨가하여 외온 80℃에서 2시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 농축하고 물에 첨가하여 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 53(122.6 mg, 93.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 358 (M⁺). ¹H-NMR δ : 1.53 (3H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 2.03 (2H, dt, J=6.7, 12.8 Hz, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.83 (2H, dt, J=6.7, 12.8 Hz, CH₂), 4.12 (2H, dt, J=3.1, 9.2 Hz, CH₂), 4.68 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 6.83 (1H, dd, J=1.8, 9.2 Hz, C₂-H), 6.94 (1H, s, C₂-H), 7.01 (1H, d, J=1.8 Hz, C₄-H), 7.21 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.48 (1H, t, J=7.9 Hz, C₃-H), 7.49 (1H, t, J=7.9 Hz, C₆-H), 7.50 (1H, t, J=7.9 Hz, C₇-H), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz, C₅-H), 7.75 (1H, d, J=7.9 Hz, C₈-H), 7.82 (1H, s, NH), 7.88 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C₆-H), 8.21 (1H, d, J=7.9 Hz, C₇-H).

(실시예 25) 화합물 56의 합성

9-하이드록시플루오렌 54(500 mg, 2.74 mmol)의 톨루엔(5 ml) 용액에 3-브로모-1-프로판올(0.273 ml, d=1.537, 3.02 mmol, 1.1 mmol eq.) 및 p-TsOH·H₂O(5.1 mg, 0.027 mmol, 0.01 mmol eq.)을 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물을 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 오일 55(723.4 mg, 87.0 %)를 얻었다.

화합물 55(200 mg, 0.66 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(148.5 mg 0.99 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K₂CO₃(136.8 mg, 0.99 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 56(216.6 mg, 88.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 373 (M⁺). ¹H-NMR δ : 1.30 (3H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 1.67 (2H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH₂), 2.49 (1H, dt, J=6.7, 14.0 Hz, CH₂), 2.56 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH₂), 3.21 (2H, t, J=6.7 Hz, CH₂), 3.69 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH₃), 5.59 (1H, s, CH), 6.76 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C₆-H), 6.85 (1H, d, J=1.8 Hz, C₂-H), 6.87 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.21 (1H, t, J=7.9 Hz, C₅-H), 7.28 (2H, t, J=7.9 Hz, C₃, C₆-H), 7.37 (2H, t, J=7.9 Hz, C₂, C₇-H), 7.53 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz, C₅-H), 7.65 (2H, d, J=7.9 Hz, C₁, C₈-H), 7.81 (1H, s, NH).

(실시예 26) 화합물 59의 합성

2-하이드록시플루오렌 57(200 mg, 1.1 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.22 ml, d=1.333, 2.2 mmol, 2.0 mmol eq.) 및 K₂CO₃(182.0 mg, 1.32 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 58(202.4 mg, 73.3 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 2.35 (2H, dt, $J=6.1, 12.2$ Hz, CH_2), 3.64 (2H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 3.86 (2H, s, $\text{C}_9\text{-H}_2$), 4.17 (2H, t, $J=6.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 6.93 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.11 (1H, d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.23 (1H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.34 (1H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.50 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.67 (1H, d, $J=6.7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.69 (1H, t, $J=6.7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$).

화합물 58(100 mg, 0.33 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(49.5 mg 0.33 mmol, 1.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (54.7 mg, 0.40 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C 에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 59(216.6 mg, 88.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 373 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.36 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 1.96 (2H, m, CH_2), 2.65 (1H, dt, $J=6.7, 11.6$ Hz, CH_2), 2.73 (1H, dt, $J=6.7, 12.2$ Hz, CH_2), 3.77 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.85 (2H, s, CH_2), 4.07 (2H, q, $J=5.5$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}_2$), 6.77 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.89 (1H, d, $J=1.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.90 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.90 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_2'\text{-H}$), 7.06 (1H, s, $\text{C}_4'\text{-H}$), 7.22 (1H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.22 (1H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_6'\text{-H}$), 7.33 (1H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_7'\text{-H}$), 7.49 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_1'\text{-H}$), 7.65 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_8'\text{-H}$), 7.68 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_5'\text{-H}$).

(실시에 27) 화합물 62의 합성

α -클로로페놀 60(500 mg, 3.89 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.39 ml, $d=1.989$, 3.89 mmol, 1.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (591.2 mg, 4.28 mmol, 1.1 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C 에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하여 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 61(824.0 mg, 84.9 %)를 얻었다.

화합물 61(200 mg, 0.66 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(148.5 mg 0.99 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (136.8 mg, 0.99 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C 에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 62(222.6 mg, 87.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 319 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.37 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 1.99 (2H, dt, $J=6.7, 12.2$ Hz, CH_2), 2.67 (1H, dt, $J=6.7, 13.4$ Hz, CH_2), 2.75 (1H, dt, $J=6.7, 11.6$ Hz, CH_2), 3.75-3.79 (1H, m, CH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 4.09 (2H, dt, $J=1.8, 6.1$ Hz, CH_2), 6.77 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.89 (1H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.90 (1H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.90 (1H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_3'\text{-H}$), 7.20 (1H, dt, $J=1.8, 7.3$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.22 (1H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.4 (1H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, $\text{C}_6'\text{-H}$).

(실시에 28) 화합물 65의 합성

m -클로로페놀 63(500 mg, 3.89 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.39 ml, $d=1.989$, 3.89 mmol, 1.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (591.2 mg, 4.28 mmol, 1.1 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C 에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하여 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 64(884.2 mg, 91.1 %)를 얻었다.

화합물 64(200 mg, 0.66 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(148.5 mg 0.99 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (136.8 mg, 0.99 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C 에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 65(229.3 mg, 89.7 %)를 얻었다.

MS m/z : 319 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.35 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 1.88-1.96 (2H, m, CH_2), 2.61 (1H, dt, $J=6.7$ Hz, CH_2), 2.70 (1H, dt, $J=6.7, 11.6$ Hz, CH_2), 3.75 (1H, q, $J=6.7, 11.6$ Hz, CH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.96-4.04 (2H, m, CH_2), 6.75 (1H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.78 (1H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.88 (1H, s), 6.88-6.92 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.23 (1H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$).

(실시에 29) 화합물 68의 합성

p -클로로페놀 66(500 mg, 3.89 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.39 ml, $d=1.989$, 3.89 mmol, 1.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (591.2 mg, 4.28 mmol, 1.1 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C 에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 67(876.5 mg, 90.3 %)를 얻었다.

화합물 67(200 mg, 0.66 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(148.5 mg 0.99 mmol,

1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (136.8 mg, 0.99 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 68(293.1 mg, 87.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 319 (M^+). ^1H -NMR (90 MHz) d : 1.35 (3H, d, J=6.4 Hz, CH_3), 1.91 (2H, dt, J=6.4, 12.7 Hz, CH_2), 2.67 (2H, dt, J=2.4, 6.4 Hz, CH_2), 3.75 (1H, q, J=6.4 Hz, CH), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz, CH_2), 6.70-6.91 (5H, m), 7.14 (3H, m).

(실시예 30) 화합물 71의 합성

3-하이드록시벤조푸란 69(500 mg, 2.71 mmol)의 MeCN(5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.55 ml, d=1.989, 5.43 mmol, 2.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (750.1 mg, 5.43 mmol, 2.0 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 프리즘 결정 70(804.3 mg, 77.0 %)를 얻었다.

화합물 70(800 mg, 2.62 mmol)의 MeCN(5 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(590.2 mg 3.93 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (543.7 mg, 3.93 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 71(880.8 mg, 89.5 %)를 얻었다.

MS m/z : 375 (M^+). ^1H -NMR δ : 1.38 (3H, d, J=6.7 Hz, CH_3), 2.01 (2H, m, CH_2), 2.70 (1H, dt, J=6.7, 14.0 Hz, CH_2), 2.77 (1H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH_2), 3.80 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.10-4.17 (2H, m, CH_2), 6.79 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz, C_6 -H), 6.91 (1H, d, J=1.8 Hz, C_2 -H), 6.92 (1H, d, J=7.3 Hz, C_4 -H), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.6 Hz, C_3 -H), 7.24 (1H, t, J=7.3 Hz, C_5 -H), 7.33 (1H, t, J=7.3 Hz, C_6 -H), 7.41 (1H, d, J=2.5 Hz, C_1 -H), 7.45 (1H, dt, J=1.2, 7.3 Hz, C_7 -H), 7.46 (1H, d, J=7.3 Hz, C_5 -H), 7.55 (1H, d, J=8.6 Hz, C_4 -H), 7.91 (1H, d, J=7.3 Hz, C_8 -H).

(실시예 31) 화합물 74의 합성

2-나프톨 72(300.0 mg, 2.16 mmol)의 무수 THF(3 ml) 용액에 3-브로모-1-프로판올(300 ml, d=1.537, 2.16 mmol, 1.0 mol eq.) 및 PPh_3 (622.7 mg, 2.37 mmol, 1.1 mol eq.)을 첨가하고, 여기에 DEAD(0.41 ml, d=1.106, 2.37 mmol, 1.1 mol eq.)를 무수 THF(3 ml)에 용해한 용액을 첨가하여, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 73(551.8 mg, 100 %)를 얻었다.

화합물 73(200 mg, 0.75 mmol)의 MeCN(5 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(169.8 mg 1.13 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (156.5 mg, 1.13 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여, 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 74(230.8 mg, 91.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 335 (M^+). ^1H -NMR δ : 1.41 (3H, d, J=6.7 Hz, CH_3), 2.13 (2H, dt, J=6.7, 12.8 Hz, CH_2), 2.73 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH_2), 2.85 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH_2), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.83 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 4.23 (2H, dt, J=1.2, 6.1 Hz, CH_2), 6.80 (1H, dd, J=2.4, 7.9 Hz, C_6 -H), 6.83 (1H, d, J=7.3 Hz, C_2 -H), 6.92 (1H, d, J=2.4 Hz, C_2 -H), 6.93 (1H, d, J=7.9 Hz, C_4 -H), 7.24 (1H, t, J=7.9 Hz, C_5 -H), 7.39 (1H, t, J=7.9 Hz, C_6 -H), 7.45 (1H, d, J=7.9 Hz, C_4 -H), 7.48 (1H, dd, J=1.2, 7.9 Hz, C_3 -H), 7.52 (1H, dt, J=1.2, 7.9 Hz, C_7 -H), 7.83 (1H, d, J=7.9 Hz, C_5 -H), 8.22 (1H, d, J=7.9 Hz, C_8 -H).

(실시예 32) 화합물 77의 합성

2-나프탈렌티올 75(300 mg, 1.87 mmol)의 CH_2Cl_2 (5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.23 ml, d=1.989, 2.25 mmol, 1.2 mol eq.) 및 Et_3N (0.31 ml, d=0.726, 2.25 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하여 외온 40℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 5 % HCl aq., 물 이어서 포화 NaCl aq.로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하여 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 76(241.3 mg, 45.9 %)를 얻었다.

화합물 76(241 mg, 0.86 mmol)의 MeCN(5 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(193.0 g 1.29 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (177.8 mg, 1.29 mmol, 1.5 mol eq.)을 첨가하여, 외온 60℃에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피

피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 77(209.8 mg, 69.7 %)를 얻었다.

MS m/z : 351 (M^+). ^1H -NMR δ : 1.38 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 2.01 (2H, dt, $J=6.7$ Hz, CH_2), 2.73 (2H, dt, $J=6.7$, 25.0 Hz, CH_2), 3.80 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.13 (2H, m, CH_2), 6.79 (1H, dd, $J=1.8$, 7.3 Hz, C_6-H), 6.91 (1H, d, $J=1.2$ Hz, C_2-H), 6.92 (1H, d, $J=7.3$ Hz, C_4-H), 7.02 (1H, dd, $J=2.5$, 7.3 Hz, C_3-H), 7.24 (1H, t, $J=7.3$ Hz, C_5-H), 7.33 (1H, t, $J=7.3$ Hz, C_6-H), 7.41 (1H, d, $J=2.5$ Hz, C_1-H), 7.45 (1H, dt, $J=1.2$, 7.3 Hz, C_7-H), 7.46 (1H, d, $J=7.3$ Hz, C_4-H), 7.55 (1H, d, $J=7.3$ Hz, C_5-H), 7.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz, C_8-H).

(실시예 33) 화합물 80의 합성

5-하이드록시인돌 78(500 mg, 3.76 mmol)의 MeCN(5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(833.9 mg, $d=1.989$, 4.13 mmol, 1.1 mol eq.) 및 K_2CO_3 (570.9 mg, 4.13 mmol, 1.1 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 79 (586 mg, 61.4 %)를 얻었다.

^1H -NMR δ : 2.33 (2H, dt, $J=6.1$, 12.2 Hz, CH_2), 3.63 (2H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 4.13 (2H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 6.47 (1H, t, $J=2.4$ Hz, C_3-H), 6.85 (1H, dd, $J=2.4$, 8.5 Hz, C_6-H), 7.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz, C_4-H), 7.17 (1H, t, $J=2.4$ Hz, C_2-H), 7.26 (1H, d, $J=8.5$ Hz, C_7-H), 8.03 (1H, s, NH).

화합물 79(200 mg, 0.79 mmol)의 MeCN(3 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(118.1 g 0.79 mmol, 1.5 mol eq.) 및 K_2CO_3 (130.6 mg, 0.94 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하여 외온 40°C에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 오일 80(265.1 mg, 82.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 324 (M^+). ^1H -NMR δ : 1.38 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 2.01 (2H, dt, $J=6.7$, 12.8 Hz, CH_2), 2.67 (1H, dt, $J=6.7$, 11.6 Hz, CH_2), 2.74 (1H, dt, $J=6.7$, 13.4 Hz, CH_2), 3.78 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.02-4.09 (2H, m, CH_2), 6.47 (1H, t, $J=3.1$ Hz, C_3-H), 6.78 (1H, dd, $J=3.1$, 7.9 Hz, C_6-H), 6.83 (1H, dd, $J=2.4$, 8.5 Hz, C_6-H), 6.90 (1H, d, $J=3.1$ Hz, C_2-H), 6.91 (1H, d, $J=7.9$ Hz, C_4-H), 7.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz, C_4-H), 7.18 (1H, t, $J=3.1$ Hz, C_2-H), 7.23 (1H, t, $J=7.9$ Hz, C_5-H), 7.27 (1H, d, $J=8.5$ Hz, C_7-H), 8.07 (1H, s, NH).

(실시예 34) 화합물 83의 합성

4-페닐페놀 81(400 mg, 2.35 mmol)의 MeCN(5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.48 ml, $d=1.989$, 4.7 mmol, 2.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (389.7 mg, 2.82 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 프리즘 결정 82(564.9 mg, 82.5 %)를 얻었다.

화합물 82(300 mg, 1.03 mmol)의 MeCN(4 ml) 용액에 (R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민(309.3 mg 2.06 mmol, 2.0 mol eq.) 및 K_2CO_3 (284.9 mg, 2.06 mmol, 2.0 mol eq.)을 첨가하여 외온 60°C에서 4시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, AcOEt-n-헥산]로 정제하여 무색 프리즘 결정 83 (311.9 mg, 83.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 361 (M^+). ^1H -NMR δ : 1.36 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 1.93-2.01 (2H, m, CH_2), 2.65 (1H, dt, $J=6.7$, 11.6 Hz, CH_2), 2.73 (1H, dt, $J=6.7$, 11.6 Hz, CH_2), 3.77 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.02-4.10 (2H, m, CH_2), 6.79 (1H, dd, $J=1.8$, 7.3 Hz, C_6-H), 6.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz, C_2-H), 6.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz, C_4-H), 6.95 (2H, dt, $J=2.4$, 9.2 Hz, C_3-H), 7.24 (1H, t, $J=7.3$ Hz, C_5-H), 7.30 (1H, t, $J=7.3$ Hz, C_4-H), 7.42 (2H, t, $J=7.3$ Hz, C_3-H), 7.51 (2H, dt, $J=2.4$, 9.2 Hz, C_2-H), 7.55 (2H, dd, $J=1.2$, 7.3 Hz, C_2-H).

(실시예 35) 화합물 88의 합성

(R)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 84(600 mg 4.0 mmol)의 CH_2Cl_2 (5 ml) 용액에 에틸말로닐클로라이드(662.4 mg, $d=1.176$, 4.4 mmol, 1.1 mol eq.) 및 Et_3N (0.66 ml, $d=0.726$, 4.8 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. CH_2Cl_2 층은 5 % HCl aq., 물 이어서 포화 NaCl aq.로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하여 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 85(790.0 mg, 98.4 %)를 얻었다.

^1H -NMR δ : 1.21 (3H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2CH_3), 1.42 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 3.23 (2H, d, $J=4.3$ Hz, CH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.12 (2H, q, $J=6.7$ Hz, CH_2CH_3), 5.04 (1H, dt, $J=6.7$, 14.0 Hz, CH), 6.72

(1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C₆-H), 6.79 (1H, d, J=1.8 Hz, C₂-H), 6.83 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.18 (1H, t, J=7.9 Hz, C₅-H), 7.36 (1H, s, NH),

화합물 85(897.6 mg, 3.39 mmol)의 EtOH(5 ml) 용액에 10 % NaOH aq. (2 ml)을 첨가하여 외온 80℃에서 1시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 농축하고 5 % HCl aq.로 산성으로 한 다음, 반응액을 물에 첨가하고, AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 5 % HCl aq., 물 이어서 포화 NaCl aq.로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하여 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 86(790 mg, 98.4 %)를 얻었다.

¹H-NMR δ : 1.47 (3H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 3.27 (2H, d, J=9.2 Hz, CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃), 5.05 (1H, dt, J=6.7, 14.0 Hz, CH), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 7.9 Hz, C₆-H), 6.83 (1H, d, J=2.4 Hz, C₂-H), 6.86 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.23 (1H, t, J=7.9 Hz, C₅-H), 7.47 (1H, d, J=7.9 Hz, NH).

화합물 86(400 mg, 1.68 mmol)의 DMF(5 ml) 용액에 (R)-3-메톡시-α-메틸벤질아민 (278.5 mg, 1.86 mmol, 1.1 mol eq.) 및 WSC·HCl(389.5 mg, 2.02 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 87(615.4 mg, 98.5 %)를 얻었다.

MS m/z : 370 (M⁺). ¹H-NMR δ : 1.42 (6H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 3.15 (2H, s, CH₂), 3.75 (6H, s, OCH₃), 5.04 (2H, dt, J=7.9, 14.7 Hz, CH), 6.77 (2H, dd, J=2.4, 7.9 Hz, C_{6,6'}-H), 6.80 (2H, d, J=2.4 Hz, C_{2,2'}-H), 6.83 (2H, d, J=7.9 Hz, C_{4,4'}-H), 7.20 (2H, t, J=7.9 Hz, C_{5,5'}-H), 7.47 (2H, s, NH).

화합물 87(100 mg, 0.270 mmol)의 무수 THF(5 ml) 용액에 빙냉하에 BH₃·THF 1 mol 용액(0.59 ml, 0.59 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하고, 온도를 실온까지 승온시켜, 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 5 % HCl aq.를 첨가하여 산성으로 하고, AcOEt로 추출하였다. 5 % HCl aq.층은 5 % NaOH aq.를 첨가하여 알칼리성으로 하고, AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 오일 88(76.3 mg, 82.6 %)를 얻었다.

MS m/z : 342 (M⁺). ¹H-NMR δ : 1.43 (6H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 1.62 (2H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH₂), 2.46 (2H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH₂), 2.54 (2H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH₂), 3.70 (2H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.80 (6H, s, OCH₃), 6.77 (2H, dd, J=2.4, 7.3 Hz, C_{6,6'}-H), 6.86 (2H, d, J=2.4 Hz, C_{2,2'}-H), 6.87 (2H, d, J=7.3 Hz, C_{4,4'}-H), 7.23 (2H, t, J=7.3 Hz, C_{5,5'}-H).

(실시에 36) 화합물 93의 합성

(R)-1-(1-나프틸)에틸아민 89(600 mg 3.5 mmol)의 CH₂Cl₂(5 ml) 용액에 에틸말로닐클로라이드(580.3 mg, d=1.176, 3.85 mmol, 1.1 mol eq.) 및 Et₃N(0.59 ml, d=0.726, 4.2 mmol, 1.2 mmol eq.)를 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. CH₂Cl₂층은 5 % HCl aq., 물 이어서 포화 NaCl aq.로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하여 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 90(662.9 mg, 66.5 %)를 얻었다.

¹H-NMR δ : 1.16 (3H, t, J=7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.60 (3H, d, J=7.3 Hz, CH₃), 3.24 (2H, dd, J=17.7, 26.3 Hz, CH₂), 4.07 (2H, q, J=7.3 Hz, CH₂CH₃), 5.89 (1H, dt, J=7.3, 14.6 Hz, CH), 7.35 (1H, d, J=7.9 Hz, NH), 7.38 (1H, t, J=7.9 Hz, C₃-H), 7.44 (1H, t, J=12.2 Hz, C₆-H), 7.45 (1H, d, J=7.9 Hz, C₂-H), 7.46 (1H, t, J=12.2 Hz, C₇-H), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz, C₅-H), 8.03 (1H, d, J=7.9 Hz, C₈-H).

화합물 90(662.5 mg, 2.32 mmol)의 EtOH(5 ml) 용액에 10 % NaOH aq. (2 ml)을 첨가하여 외온 80℃에서 1시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 농축하고 5 % HCl aq.로 산성으로 한 다음, 반응액을 물에 첨가하였다. 이어서, AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 5 % HCl aq., 물 이어서 포화 NaCl aq.로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 91(596.0 mg, 99.8 %)를 얻었다.

¹H-NMR δ : 1.66 (3H, d, J=6.7 Hz, CH₃), 3.20 (2H, dd, J=18.3, 29.9 Hz, CH₂), 5.91 (1H, dt, J=6.7, 14.7 Hz, CH), 6.99 (1H, d, J=7.3 Hz, NH), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz, C₃H), 7.48 (1H, t, J=7.9 Hz, C₆-H), 7.49 (1H, d, J=7.9 Hz, C₂-H), 7.53 (1H, dt, J=1.2, 7.9 Hz, C₇-H), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz, C₄-H), 7.83 (1H, d, J=7.9 Hz, C₅-H), 8.00 (1H, d, J=7.9 Hz, C₈-H).

화합물 91(400 mg, 1.56 mmol)의 DMF(5 ml) 용액에 (R)-1-(1-나프틸)에틸아민(293.2 mg, 1.71 mmol, 1.1 mol eq.) 및 WSC·HCl(359.2 mg, 1.87 mmol, 1.2 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 프리즘 결정 92(615.1 mg, 96.4 %)를 얻었다.

화합물 92(100 mg, 0.24 mmol)의 무수 THF(5 ml) 용액에 빙냉하에, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 mol 용액(0.54 ml, 0.54 mmol, 2.2 mol eq.)을 첨가하고, 온도를 실온까지 승온시켜 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고, 5 % HCl aq.를 첨가하여 산성으로 하고 AcOEt로 추출하였다. 5 % HCl aq.층은 5 % NaOH aq.를 첨가하여 알칼리성으로 하고, AcOEt로 추출하였다. AcOEt층은 물 및 포화 NaCl aq.로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-AcOEt]로 정제한 후, 무색 오일 93 (82.0 mg, 88.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 382 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.47 (6H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 1.72 (2H, dt, $J=6.7, 13.4$ Hz, CH_2), 2.62 (2H, dt, $J=6.7, 13.4$ Hz, CH_2), 2.68 (2H, dt, $J=6.7, 11.6$ Hz, CH_2), 4.60 (2H, q, $J=6.7$, CH), 7.45 (2H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_{3,3'}\text{-H}$), 7.48 (2H, dt, $J=1.8, 7.9$ Hz, $\text{C}_{6,6'}\text{-H}$), 7.50 (2H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_{7,7'}\text{-H}$), 7.60 (2H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_{2,2'}\text{-H}$), 7.74 (2H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_{4,4'}\text{-H}$), 7.87 (2H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, $\text{C}_{5,5'}\text{-H}$), 8.16 (2H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_{8,8'}\text{-H}$).

(실시예 37) 화합물 103의 합성

화합물 102

6-히드록시플라본 101(300 mg 1.26 mmol)의 아세토니트릴(5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.26 ml, $d=1.989$, 2.52 mmol, 2.0 mol eq.)과 탄산칼륨(208.8 mg, 1.51 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하여, 외온 60 °C에서 4시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제하여 화합물 102, 361.8 mg(80.0 %)를 무색 프리즘 결정으로 얻었다.

MS m/z : 375 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34-2.39 (2H, m, CH_2), 3.62 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2), 4.22 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2), 6.82 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, dd, $J=3.1, 9.2$ Hz, Ar-H), 7.51 (4H, m, Ar-H), 7.61 (1H, d, $J=3.1$ Hz, Ar-H), 7.92 (1H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, dd, $J=3.1, 9.2$ Hz, Ar-H), 7.44-7.53 (7H, m, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=3.1$ Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.91-7.93 (2H, m, Ar-H), 8.19 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

화합물 103

상기 화합물 102(125.8 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.)의 아세토니트릴(3 ml) 용액에 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(50 mg, 0.29 mmol)과 탄산칼륨(60.5 mg, 0.44 mmol, 1.5 mol eq.)를 첨가하여 외온 40 °C에서 6시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제하여 화합물 103, 67.1 mg(89.5 %)를 무색 오일로 서 얻었다.

MS m/z : 449 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.55 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 2.04 (2H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 2.07 (1H, s, NH), 2.82 (2H, m, CH_2), 4.15 (1H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 4.71 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 6.82 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, dd, $J=3.1, 9.2$ Hz, Ar-H), 7.44-7.53 (7H, m, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=3.1$ Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.91-7.93 (2H, m, Ar-H), 8.19 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

(실시예 38) 화합물 106의 합성

화합물 105

9-히드록시플루오렌 104(500 mg 2.74 mmol)의 톨루엔(5 ml) 용액에 3-브로모-1-프로판올(0.273 ml, $d=1.537$, 3.02 mmol, 1.1 mol eq.)와 p-톨루엔술폰산·수화물(5.1 mg, 0.027 mmol, 0.01 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, n-헥산-아세트산에틸]로 정제한 후, 화합물 105(723.4 mg, 87.0 %)를 무색 오일로 서 얻었다.

화합물 106

상기 화합물 105(106.2 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)의 아세토니트릴(3 ml) 용액에 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(50 mg, 0.29 mmol)과 탄산칼륨(48.4 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하여 외온 60 °C에서 6시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제하여 화합물 106, 33.7 mg(76.1 %)를 무색 오일로 서 얻었다.

MS m/z : 393 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.47 (3H, d, $J=6.1$ Hz, CH_3), 1.70–1.76 (2H, m, CH_2), 2.60–2.71 (2H, m, CH_2), 3.26 (2H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 4.61 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 5.59 (1H, s, CH), 7.26 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.28 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.38 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.46 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.48 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.49 (1H, t, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.53 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.54 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.63 (1H, d, $J=6.7$ Hz, Ar-H), 7.66 (2H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 8.20 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

(실시예 39) 화합물 109의 합성

화합물 108

2-히드록시디벤조푸란 107(500 mg 2.71 mmol)의 아세트니트릴(5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(0.55 ml, $d=1.989$, 5.43 mmol, 2.0 mol eq.)와 탄산칼륨(750.1 mg, 5.43 mmol, 2.0 mol eq.)를 첨가하여 외온 60°C에서 4시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸- n -헥산]로 정제하여 화합물 108, 804.3 mg(77.0 %)를 무색 프리즘 결정으로서 얻었다.

화합물 109

상기 화합물 108(106.9 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)의 아세트니트릴(3 ml) 용액에 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(50 mg, 0.29 mmol)과 탄산칼륨(60.5 mg, 0.44 mmol, 1.5 mol eq.)를 첨가하여, 외온 60°C에서 6시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸- n -헥산]로 정제하여 화합물 109, 67.2 mg(58.3 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 395 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.53 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 2.02–2.07 (2H, m, CH_2), 2.78–2.89 (2H, m, CH_2), 4.13–4.16 (2H, m, CH_2), 4.69 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 7.00 (1H, dd, $J=2.4$, 8.6 Hz, Ar-H), 7.33 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.44–7.51 (6H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, $J=2.4$, 9.7 Hz, Ar-H), 7.89 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 8.22 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H).

(실시예 40) 화합물 112의 합성

화합물 111

5-히드록시인돌 110(500 mg 3.76 mmol)의 아세트니트릴(5 ml) 용액에 1,3-디브로모프로판(833.9 mg, $d=1.989$, 4.13 mmol, 1.1 mol eq.)와 탄산칼륨(570.9 mg, 4.13 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 외온 60°C에서 4시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸- n -헥산]로 정제하여 화합물 111, 586 mg(61.4 %)를 무색 오일로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 1.70 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 3.63 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2), 4.13 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2), 6.47 (1H, t, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 6.85 (1H, dd, $J=2.4$, 9.2 Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, t, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.26 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 8.03 (1H, s, NH).

화합물 112

상기 화합물 111(65.3 mg, 0.26 mmol, 1.5 mol eq.)의 아세트니트릴(3 ml) 용액에 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(29.3 mg, 0.17 mmol)과 탄산칼륨(35.5 mg, 0.26 mmol, 1.5 mol eq.)를 첨가하여, 외온 60°C에서 6시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸- n -헥산]로 정제하여 화합물 112, 36.5 mg(62.0 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 344 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.52 (3H, d, $J=6.1$ Hz, CH_3), 1.99–2.04 (2H, m, CH_2), 2.76–2.86 (2H, m, CH_2), 4.05–4.12 (2H, m, CH_2), 4.67 (1H, q, $J=6.1$ Hz, CH), 6.47 (1H, s, Ar-H), 6.83 (1H, dd, $J=2.4$, 8.6 Hz, Ar-H), 7.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, t, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.26 (1H, d, $J=9.2$ Hz, Ar-H), 7.44–7.50 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, $J=2.4$, 6.7 Hz, Ar-H), 8.10 (1H, s, NH), 8.20 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H).

(실시예 41) 화합물 117의 합성

화합물 114

(R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(600 mg 3.5 mmol)의 디클로로메탄(5 ml) 용액에 에틸말로닐클로라이드 113(580.3 mg, 3.85 mmol, 1.1 mol eq.)과 트리에틸아민(0.59 ml, d=0.726, 3.85 mmol, 1.1 mol eq.)을 첨가하여, 실온에서 2시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄층은 5 % 염산 수용액, 물, 이어서 포화 식염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조하고 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제한 후, 화합물 114(662.9 mg, 66.5 %)를 무색 프리즘 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 1.16 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.60 (3H, d, $J=7.3$ Hz, CH_3), 3.24 (2H, dd, $J=17.7$, 26.3 Hz, CH_2), 4.07 (2H, q, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 5.89 (1H, dt, $J=7.3$, 14.6 Hz, CH), 7.35 (1H, d, $J=7.9$ Hz, NH), 7.38 (1H, t, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.44 (1H, t, $J=12.2$ Hz, Ar-H), 7.46 (1H, t, $J=12.2$ Hz, Ar-H), 7.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 8.03 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H).

화합물 115

상기 화합물 114(662.5 mg, 2.32 mmol)의 에탄올(5 ml) 용액에 10 % 수산화나트륨 수용액(1 ml)를 첨가하고, 외온 80°C에서 1시간 가열 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 농축하고 5 % 염산 수용액으로 산성으로 한 다음, 반응액을 물에 첨가하였다. 그 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 5 % 염산 수용액, 물, 이어서 포화 식염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조하고 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제한 후, 화합물 115(659.5 mg)를 무색 프리즘 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 1.66 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 3.20 (2H, dd, $J=18.3$, 29.9 Hz, CH_2), 5.91 (1H, dt, $J=6.7$, 14.7 Hz, CH), 6.99 (1H, d, $J=7.3$ Hz, NH), 7.43 (1H, t, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.48 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.53 (1H, dt, $J=1.2$, 6.7 Hz, Ar-H), 7.77 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.83 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 8.00 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

화합물 116

상기 화합물 115(50 mg, 0.19 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 (3 ml) 용액에 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(45.0 mg, 0.21 mmol, 1.1 mol eq.)과 WSC·HCl(44.9 mg, 0.23 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하였다. 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제한 후, 화합물 116(61.6 mg, 70.5 %)를 무색 프리즘 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 1.43 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_2CH_3), 1.72 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 3.38 (2H, d, $J=2.5$ Hz, CH_2), 4.36 (2H, q, $J=6.7$ Hz, CH_2CH_3), 5.32-6.01 (1H, m, CH), 6.88 (1H, d, $J=9.2$ Hz, Ar-H), 7.21 (1H, t, $J=6.7$ Hz, Ar-H), 7.33 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.44-7.56 (5H, m, Ar-H), 7.80 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d, $J=9.2$ Hz, Ar-H), 8.06 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 8.11 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 8.29 (1H, d, $J=1.8$ Hz, Ar-H).

화합물 117

상기 화합물 116(50 mg, 0.11 mmol)의 테트라히드로푸란(3 ml) 용액에 빙냉 하에서 보란·테트라히드로푸란 1 몰 용액(0.24 ml, 0.24 mmol, 2.2 mol eq.)를 첨가하여, 온도를 실온까지 승온하고 6시간 교반하였다.

반응 종료 후, 반응액을 물에 첨가하고, 5 % 염산 수용액을 첨가하여 산성으로 하고 아세트산에틸로 추출하였다. 5 % 염산 수용액층은 5 % 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 알칼리성으로 하고 아세트산에틸로 추출하였다. 물 및 포화 식염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조하여 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제한 후, 화합물 117, 18.0 mg(88.0 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 421 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.38 (3H, d, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 1.56 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 1.90 (2H, m, CH_2), 2.75 (1H, m, CH_2), 2.81 (2H, m, CH_2), 3.29 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2), 4.29 (2H, q, $J=7.3$ Hz, CH_2CH_3), 4.79 (1H, q, $J=6.1$ Hz, CH), 6.81 (1H, dd, $J=1.8$, 8.6 Hz, Ar-H), 7.13 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.20 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, $J=1.8$ Hz, Ar-H), 7.32 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.39 (H, t, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.46 (3H, m, Ar-H), 7.65 (1H, d, $J=10.4$ Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, $J=2.4$, 6.7 Hz, Ar-H), 7.98 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H).

(실시예 42) 화합물 123의 합성

화합물 119

2-메톡시카르보닐티오펜 118(9.7 g)을 N,N-디메틸포름아미드(200 ml)에 용해하고, 여기에 0°C에서 수산화나트륨(60 %)(2.7 g)을 첨가하고, 발포가 진정되고 나서 ($\pm$)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-1-메탄술폰닐옥시-2-페닐에탄(20.0 g)을 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다.

반응 종료 후, 과잉의 염화암모늄을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 포화 식염수로 세

척한 후, 황산나트륨으로 건조하여 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제한 후, 화합물 119(16.0 g)을 얻었다.

화합물 120

상기 화합물 119(1.9 g)을 디페닐에테르에 용해하고, 여기에 p-톨루엔술폰산·수화물(100 mg)을 첨가하여 250 내지 260℃에서 40분간 가열하였다.

방냉한 후, 칼럼 크로마토그래피로서 정제하고, 아세트산에틸-n-헥산으로 용출하여 화합물 120(700 mg)을 얻었다.

화합물 121

상기 화합물 120(150 g)을 테트라히드로푸란에 용해하고, 여기에 수소화알루미늄리튬(310 mg)을 첨가하여 5시간 가열 환류하였다.

반응 종료 후, 과잉의 황산나트륨·10 수화물을 첨가한 후, 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축하여 화합물 121(330 mg)을 얻었다.

화합물 122

상기 화합물 121(3.0 g) 및 트리에틸아민(1.5 g)을 테트라히드로푸란에 용해하고, 빙냉하에서 아크릴로일 클로라이드(1.2 g)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출하였다. 추출액을 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조하여 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 아세트산에틸-n-헥산]로 정제한 후, 화합물 122(1.5 g)를 얻었다.

화합물 123

상기 화합물 122(150 mg, 0.51 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(104.5 mg, 0.61 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름-메탄올(3 ml)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다.

반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름-메탄올]로 정제한 후, 화합물 123, 167.4 mg(70.7 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 466 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.46 (3H, q, $J=6.7$ Hz, CH_3), 2.33-2.36 (1H, m, CH_2), 2.79-2.93 (3H, m, CH_2), 3.25-3.38 (1H, m, CH_2), 3.57-3.65 (1H, m, CH_2), 4.41-4.45 (1H, m, CH_2), 4.56-4.65 (2H, m, CH_2), 6.30-6.34 (1H, m, CH), 7.07-7.17 (3H, m, Ar-H), 7.27-7.51 (9H, m, Ar-H), 7.63 (1H, t, $J=4.9$ Hz, Ar-H), 7.73 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.84-7.87 (1H, m, Ar-H), 8.11-8.19 (1H, m, Ar-H).

(실시예 43) K-2003의 합성

4-브로모페놀 520 mg(3.01 mmol)를 아세토니트릴 11 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 1.243 g(8.99 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.37 ml(3.64 mmol)을 순차적으로 첨가하여 95℃의 가열 환류 하에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 800 mg, (5.79 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 450 mg(2.98 mmol)을 반응계에 첨가하고, 다시 95℃에서 18시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 첨가하고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화 식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 감압 하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)로 정제하여 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2003를 364 mg(1.00 mmol), 수율 33 %로서 얻었다.

500 MHz NMR 7.22 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz), 6.87-6.88 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.74 (2H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=2.0$ Hz), 3.93-4.00 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.74 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.58-2.71 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), m/z=363, 365.

(실시예 44) K-2004의 합성

4-브로모페놀 570 mg(3.29 mmol)를 아세토니트릴 11 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 1.08 g(7.81 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.44 ml(3.68 mmol)을 순차적으로 첨가하여 95℃의 가열 환류 하에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 455 mg(3.29 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 400 mg(2.64 mmol)을 반응계에 첨가하고, 다시 95℃에서 18시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 첨가하고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화 식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 감압 하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)로 정제하여, 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2004를 422 mg(1.11 mmol), 수율 43 %로서 얻었다.

500 MHz NMR 7.34 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz), 6.77-6.88 (3H, m), 6.73 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.46-2.59 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.51 (1H, s), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz), m/z=377, 379.

(실시예 45) K-2005의 합성

4-브로모페놀 710 mg(4.10 mmol)를 아세토니트릴 11 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 710 mg(5.14 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.44 ml(4.55 mmol)을 순차적으로 첨가하여 95℃의 가열 환류 하에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 455 mg(3.29 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 370 mg(2.45 mmol)을 반응계에 첨가하고, 다시 95℃에서 24시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 첨가하고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화 식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 감압 하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)로 정제하여 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2005를 295 mg(0.75 mmol), 수율 31 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.34 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=8.5 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=1.5 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.80 (3H, m), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.36-2.55 (4H, m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.43-1.57 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=391,393.

(실시예 46) K-2006의 합성

4-브로모페놀 500 mg(2.89 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 540 mg(3.90 mmol), 1,6-디브로모헥산 0.49 ml(3.18 mmol)을 순차적으로 첨가하여, 95℃의 가열 환류 하에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 400 mg(2.89 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 270 mg(1.79 mmol)을 반응계에 첨가하고 다시 95℃에서 24시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 첨가하고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화 식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압 하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)로 정제하여, 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2006을 364 mg(0.896 mmol), 수율 50 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.88-6.89 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=3.0 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.0 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.41-2.53 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.35-1.52 (7H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=405, 407.

(실시예 47) K-2007의 합성

4-브로모페놀 490 mg(2.83 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 495 mg(3.58 mmol), 1,7-디브로모헥탄 0.53 ml(3.10 mmol)을 순차적으로 첨가하여 95℃의 가열 환류 하에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 400 mg(2.89 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 300 mg(1.98 mmol)을 반응계에 첨가하고 다시 95℃에서 24시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 첨가하고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화 식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압 하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:1)로 정제하여 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2007을 150 mg(0.36 mmol), 수율 18 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.34 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=7.8 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=1.8 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.82 (3H, s), 3.79-3.80 (1H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.20-1.56 (9H, m), 1.41 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=419,421.

(실시예 48) K-2010의 합성

3-트리플루오로메틸티오펜올 615 mg(3.45 mmol)을 아세트니트릴 12 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 467 mg(3.38 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.46 ml(3.85 mmol)을 순차 첨가하고 같은 온도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응의 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 210 mg(1.52 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 360 mg(2.38 mmol)을 반응계에 첨가하고 다시 95℃에서 18시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2010를 180 mg(0.47 mmol), 수율 20 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.51 (1H, s), 7.35-7.44 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.50-2.55 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 1.55-1.71 (4H, m), 1.45 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=383.

(실시예 49) K-2011의 합성

3-트리플루오로메틸티오펜올 600 mg(3.37 mmol)을 아세트니트릴 12 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 540 mg(3.96 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.50 ml(3.67 mmol)을 순차 첨가하여 같은 온도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 240 mg(1.74 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 300 mg(1.98 mmol)을 반응계에 첨가하고 다시 95℃에서 18시간 교반하였다.

반응 종료 후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 옅은 황색 시럽상의 화합물 K-2011를 220 mg(0.55 mmol), 수율 28 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.51 (1H, s), 7.45-7.44 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.47-2.52 (1H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 1.41-1.52 (5H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=397.

(실시예 50) K-2012의 합성

3-트리플루오로메틸티오페놀 515 mg(2.89 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 440 mg(3.18 mmol), 1,6-디브로모헥산 0.45 ml(2.93 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 270 mg(1.95 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 260 mg(1.72 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 95 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2012를 272 mg(0.66 mmol), 수율 38 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.51 (1H, s), 7.43-7.45 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.46-2.51 (1H, m), 2.40-2.44 (1H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 1.38-1.50 (7H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=411.

(실시에 51) K-2015의 합성

2-브로모벤젠티올 445 mg(2.35 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 420 mg(3.04 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 0.22 ml(2.64 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 315 mg(2.28 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.65 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 95 °C에서 120시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2015를 207 mg(0.57 mmol), 수율 34 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18-7.26 (4H, m), 6.87-6.88 (2H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.76 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.67-2.81 (2H, m), 1.73 (1H, s), 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=365, 367.

(실시에 52) K-2016의 합성

2-브로모벤젠티올 517 mg(2.73 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 475 mg(3.44 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.31 ml(3.05 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 352 mg(2.76 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.65 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2016를 249 mg(0.66 mmol), 수율 40 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.00 (1H, ddd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz, J=2.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.87 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=2.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 1.46 (1H, s), 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=379, 381.

(실시에 53) K-2017의 합성

2-브로모벤젠티올 505 mg(2.67 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 445 mg(3.22 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.35 ml(2.93 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 330 mg(2.39 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.65 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 95 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2017를 311 mg(0.79 mmol), 수율 48 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.52 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.00 (1H, ddd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, J=2.0 Hz), 6.87-6.88 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J=2.0 Hz, J=8.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.43-2.56 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.47 (1H, s), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=393, 395.

(실시에 54) K-2018의 합성

2-브로모벤젠티올 445 mg(2.35 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 407 mg(2.95 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.31 ml(2.60 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 330 mg(2.39 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 220 mg(1.46 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 95 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2018를 307 mg(0.75 mmol), 수율 52 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.52 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 6.99 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=2.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.90 (2H,

q, J=7.5 Hz), 2.41-2.51 (2H, m), 1.65-1.69 (2H, m), 1.44-1.53 (5H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=409.

(실시예 55) K-2027(N-{5-[(4-클로로페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

4-클로로벤젠티올 550 mg(3.80 mmol)을 아세트니트릴 6.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 520 mg(3.76 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.52 ml(3.82 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 241 mg(1.74 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.31 ml(1.92 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 95 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2027를 288 mg(0.75 mmol), 수율 40 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.19-7.23 (4H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 1.41-1.63 (7H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=383.

(실시예 56) K-2030의 합성

3-클로로페놀 420 mg(3.27 mmol)을 아세트니트릴 9.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 1.19 g(8.61 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 0.41 ml(4.93 mmol)를 순차 첨가하여 70 °C에서 24시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 1.70 g(12.3 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.45 ml(2.79 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 120시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2030를 321 mg(0.99 mmol), 수율 35 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.21 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.0 Hz), 6.89-3.93 (2H, m), 6.76-6.78 (1H, dd, J=1.5 Hz, J=8.0 Hz), 4.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 4.04 (2H, t, J=5.3 Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 1.78 (1H, s), 1.53 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=325.

(실시예 57) K-2033의 합성

4-니트로벤젠티올 470 mg(3.03 mmol)을 아세트니트릴 7.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 450 mg(3.26 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.36 ml(3.01 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 250 mg(1.81 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg (1.65 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 황색 시럽상의 화합물 K-2033를 206 mg(0.57 mmol), 수율 35 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.11 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.87 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=2.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.44-2.60 (2H, m), 1.7-1.76 (2H, m), 1.60-1.66 (3H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=360.

(실시예 58) K-2034의 합성

4-니트로벤젠티올 520 mg(3.35 mmol)을 아세트니트릴 7.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 492 mg(3.56 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.46 ml(3.38 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 300 mg(2.17 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 300 mg(1.98 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 황색 시럽상의 화합물 K-2034를 102 mg(0.27 mmol), 수율 14 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.11 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=7.8 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.99 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.49-2.52 (1H, m), 2.41-2.45 (1H, m), 1.67-1.72 (2H, m), 1.45-1.53 (5H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=374.

(실시예 59) K-2035의 합성

4-니트로벤젠티올 460 mg(2.96 mmol)을 아세트니트릴 7.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 432 mg(3.13 mmol), 1,6-디브로모헥산 0.46 ml(2.99 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 120 mg(0.86 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 230 mg(1.52 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기

물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 황색 시럽상의 화합물 K-2035를 133 mg(0.342 mmol), 수율 23 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.12 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.40-2.53 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 1.41-1.50 (5H, m), 1.25-1.36 (2H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=388.

(실시에 60) K-2040의 합성

4-플루오로벤젠티올 520 mg(4.06 mmol)을 아세토니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 864 mg(6.26 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.49 ml(4.12 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 10시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 320 mg(2.32 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 310 mg(2.05 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2040를 170 mg(0.51 mmol), 수율 25 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.28-7.32 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 6.95-6.70 (2H, m), 6.86-6.87 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.83 (2H, dd, J=7.0 Hz, J=7.0 Hz), 2.47-2.52 (1H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 1.52-1.64 (5H, m), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=333.

(실시에 61) K-2041의 합성

4-플루오로벤젠티올 590 mg(4.61 mmol)을 아세토니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 340 mg(2.46 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.63 ml(4.62 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 340 mg(2.46 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 350 mg(2.31 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2041를 245 mg(0.71 mmol), 수율 31 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.29-7.32 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.96-6.99 (2H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.45-2.50 (1H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 1.38-1.48 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=347.

(실시에 62) K-2045의 합성

3-브로모벤젠티올 650 mg(3.44 mmol)을 아세토니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 524 mg(3.79 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 0.29 ml(3.48 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 280 mg(2.02 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 420 mg(2.78 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 120시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=185:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2045를 395 mg(1.23 mmol), 수율 44 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.43 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.86 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=1.5 Hz), 3.80 (3H, s), 3.74 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.66-2.77 (2H, m), 1.68 (1H, s), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=365, 367.

(실시에 63) K-2046의 합성

3-브로모벤젠티올 580 mg(3.06 mmol)을 아세토니트릴 9.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 432 mg(3.13 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.31 ml(3.05 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 280 mg(2.02 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 230 mg(1.52 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2046를 213 mg(0.56 mmol), 수율 37 %로 얻었다.

500 MHz NMR, 7.40-7.41 (1H, m), 7.18-7.28 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.88 (2H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=379, 381.

(실시에 64) K-2047의 합성

3-브로모벤젠티올 470 mg(2.49 mmol)을 아세토니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 347 mg(2.51 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.30 ml(2.51 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 320 mg(2.32 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민

200 mg(1.32 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2047를 185 mg(0.47 mmol), 수율 36 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.19-7.28 (3H, m), 7.02-7.13 (2H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, q, J=6.5 Hz), 1.76-1.79 (2H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.31-2.42 (2H, m), 1.52 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=393, 395.

(실시예 65) K-2048의 합성

3-브로모벤젠티올 530 mg(2.80 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 395 mg(2.86 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.38 ml(2.78 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 213 mg(1.54 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 200 mg(1.32 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2048를 226 mg(0.55 mmol), 수율 42 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.41 (1H, s), 7.18-7.28 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.87 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=2.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.89 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.47-2.51 (1H, m), 2.40-2.43 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.40-1.50 (5H, m), 1.234 (3H, d, J=6.5 Hz).

(실시예 66) K-2049의 합성

3-브로모벤젠티올 600 mg(3.17 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 500 mg(3.62 mmol), 1,6-디브로모헥산 0.50 ml(3.25 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 205 mg(1.48 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.66 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2049를 267 mg(0.63 mmol), 수율 38 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.41 (1H, dd, J=1.8 Hz, J=1.8 Hz), 7.19-7.27 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=2.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, t, J=6.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.25-1.49 (7H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz).

(실시예 67) K-2050의 합성

3-브로모벤젠티올 525 mg(2.78 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 325 mg(2.36 mmol), 1,7-디브로모헵탄 0.47 ml(2.75 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 182 mg(1.32 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 210 mg(1.39 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2050를 260 mg(0.60 mmol), 수율 43 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.41 (1H, dd, J=2.0 Hz, J=2.0 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=2.5 Hz), 3.82 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.42-2.54 (2H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.42 (3H, d, J=7.5 Hz), 1.21-1.29 (4H, m), m/z=435, 437.

(실시예 68) K-2051의 합성

3-브로모벤젠티올 610 mg(3.22 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 490 mg(3.55 mmol), 1,8-디브로모옥탄 0.59 ml(3.20 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 218 mg(1.58 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.66 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2051를 170 mg(0.38 mmol), 수율 24 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.41-7.42 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=7.8 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=2.0 Hz), 3.82 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 2.89 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.42-2.53 (2H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.41 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.36-1.43 (4H, m), 1.22-1.28 (6H, m), m/z=449, 451.

(실시예 69) K-2052(N-{5-[(4-플루오로페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

4-플루오로벤젠티올 460 mg(3.60 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 500 mg(3.62 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.50 ml(3.67 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 210 mg(1.52 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 300 mg(1.86 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2052를 210 mg(0.57 mmol), 수율 31 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.41-7.50 (5H, m), 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.56-2.57 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, m), 1.40-1.59 (5H, m), 1.46 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=367.

(실시예 70) K-2055의 합성

4-트리플루오로메틸벤젠티올 408 mg(2.29 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 330 mg(2.39 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.23 ml(2.28 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 172 mg(1.25 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 210 mg(1.39 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2055를 122 mg(0.33 mmol), 수율 24 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.44-7.50 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=8.5 Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.74 (1H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.25-1.26 (1H, m), m/z=369.

(실시예 71) K-2056의 합성

4-트리플루오로메틸벤젠티올 487 mg(2.74 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 374 mg(2.71 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.33 ml(2.77 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 172 mg(1.25 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.65 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2056를 152 mg(0.40 mmol), 수율 24 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (1H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.92-2.95 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.55-1.73 (4H, m), 1.47 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.50-2.55 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), m/z=383.

(실시예 72) K-2057의 합성

4-트리플루오로메틸벤젠티올 560 mg(3.15 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 440 mg(3.19 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.43 ml(3.16 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 240 mg(1.74 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 290 mg(1.92 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2057를 129 mg(0.32 mmol), 수율 17 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.8 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.40-2.51 (2H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.42-1.51 (5H, m), 14.34 (3H, d, J=6.8 Hz), m/z=397.

(실시예 73) K-2058의 합성

4-트리플루오로메틸벤젠티올 500 mg(2.81 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 420 mg(3.64 mmol), 1,6-디브로모헥산 0.43 ml(2.79 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 150 mg(1.09 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 260 mg(1.72 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2058를 155 mg(0.38 mmol), 수율 22 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5

Hz), 2.39–2.52 (2H, m), 1.63–1.69 (2H, m), 1.39–1.50 (5H, m), 1.29–1.34 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=411.

(실시예 74) K-2059의 합성

4-트리플루오로메틸벤젠티올 500 mg(2.81 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 420 mg(3.64 mmol), 1,7-디브로모헵탄 0.48 ml(2.81 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 150 mg(1.09 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 260 mg(1.72 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2059를 204 mg(0.48 mmol), 수율 28 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=6.0 Hz, J=6.0 Hz), 6.87–6.89 (2H, m), 6.76–6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.39–2.51 (2H, m), 1.62–1.68 (2H, m), 1.34–1.48 (9H, m), 1.35 (3H, d, J=6.0 Hz), m/z=425.

(실시예 75) K-2061의 합성

3-클로로벤젠티올 460 mg(3.18 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 440 mg(3.19 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.32 ml(3.15 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 210 mg(1.52 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 300 mg(1.99 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2061를 272 mg(0.81 mmol), 수율 41 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.11–7.27 (5H, m), 6.86–6.88 (2H, m), 6.77–6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.89–3.01 (2H, m), 2.60–2.65 (1H, m), 2.51–2.56 (1H, m), 1.75–1.81 (2H, m), 1.47 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=335.

(실시예 76) K-2066의 합성

2,5-디클로로벤젠티올 575 mg(3.21 mmol)을 아세트니트릴 11.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 440 mg(3.19 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 0.26 ml(3.12 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 225 mg(1.63 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 340 mg(2.25 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 100시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2066를 182 mg(0.51 mmol), 수율 23 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.21–7.30 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.88–6.89 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.72–2.83 (2H, m), 1.66 (1H, s), 1.36 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=355, 357.

(실시예 77) K-2075의 합성

2-브로모벤젠티올 702 mg(3.71 mmol)을 아세트니트릴 14.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 525 mg(3.80 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.50 ml(3.67 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 247 mg(1.79 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.30 ml(1.86 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2075를 144 mg(0.34 mmol), 수율 18 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.45–7.53 (4H, m), 7.13–7.25 (2H, m), 6.99 (1H, ddd, J=1.5 Hz, J=6.0 Hz, J=6.0 Hz), 4.62 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52–2.63 (2H, m), 1.66–1.71 (2H, m), 1.45–1.59 (5H, m), 1.49 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=427.

(실시예 78) K-2076(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}펜틸)아민)의 합성

4-트리플루오로메틸벤젠티올 510 mg(2.861 mmol)을 아세트니트릴 12.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 400 mg(2.89 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.39 ml(2.86 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 200 mg(1.45 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.28 ml(1.73 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=180:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물

K-2076를 53 mg(0.13 mmol), 수율 7 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.45–7.52 (5H, m), 7.30 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.51–2.63 (2H, m), 1.63–1.69 (2H, m), 1.44–1.56 (5H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=417.

(실시예 79) K-2078의 합성

3,4-디클로로벤젠티올 469 mg(2.62 mmol)을 아세토니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 400 mg(2.89 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.27 ml(2.67 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 180 mg(1.30 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 240 mg(1.59 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2078를 143 mg(0.39 mmol), 수율 25 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J=6.5 Hz, J=6.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=1.5 Hz), 6.85–6.88 (2H, m), 6.77–6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.88–3.00 (2H, m), 2.50–2.64 (2H, m), 1.71–1.81 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=369, 371.

(실시예 80) K-2079의 합성

3,4-디클로로벤젠티올 556 mg(3.11 mmol)을 아세토니트릴 12.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 412 mg(2.99 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.37 ml(3.10 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 242 mg(1.75 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 280 mg(1.85 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2079를 156 mg(0.41 mmol), 수율 22 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.34 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.86 (1H, s), 6.76–6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.41–2.54 (2H, m), 1.53–1.68 (4H, m), 1.46 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=383, 385.

(실시예 81) K-2080의 합성

3,4-디클로로벤젠티올 515 mg(2.88 mmol)을 아세토니트릴 11.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 410 mg(2.97 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.39 ml(2.86 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 230 mg(1.66 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 260 mg(1.72 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2080를 250 mg(0.63 mmol), 수율 37 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.34 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8. Hz), 7.22–7.25 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2.5 Hz, J=8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.87 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.39–2.52 (2H, m), 1.59–1.64 (2H, m), 1.38–1.51 (5H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=395, 397.

(실시예 82) K-2082의 합성

3,4-디클로로벤젠티올 720 mg(4.02 mmol)을 아세토니트릴 15.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 550 mg(3.98 mmol), 1,7-디브로모헵탄 0.64 ml(3.75 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 230 mg(1.66 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 360 mg(2.38 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2082를 253 mg(0.59 mmol), 수율 25 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.35 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22–7.25 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 6.88–6.90 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.5 Hz, J=8.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.75 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.40–2.52 (2H, m), 1.58–1.64 (2H, m), 1.48 (1H, s), 1.34–1.64 (2H, m), 1.37 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.24–1.33 (4H, m), m/z=425, 427.

(실시예 83) K-2084의 합성

2,6-디클로로벤젠티올 540 mg(3.02 mmol)을 아세토니트릴 11.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 420 mg(3.04 mmol), 1,3-디브로모프로판 0.31 ml(3.05 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였

다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 234 mg(1.69 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 230 mg(1.52 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2084를 182 mg(0.49 mmol), 수율 32 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.6 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.0 Hz), 2.89-2.98 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 1.46 (1H, s), 1.32 (3H, d, J=6.0 Hz), m/z=369,371.

(실시예 84) K-2085의 합성

2,6-디클로로벤젠티올 500 mg(2.79 mmol)을 아세트니트릴 10.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 400 mg(2.90 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.33 ml(2.76 mmol)를 순차 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 230 mg(1.65 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민 250 mg(1.65 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 24시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2085를 293 mg(0.76 mmol), 수율 46 %로 얻었다.

500 MHz NMR 7.36 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.85-6.87 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 1.51-1.63 (4H, m), 1.49 (1H, s), 1.32 (3H, d, J=6.5 Hz).

(실시예 85) K-2087(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{3-(트리플루오로메틸)페닐}티오)부틸)아민)의 합성

3-트리플루오로메틸벤젠티올 670 mg(3.76 mmol)을 아세트니트릴 14.0 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 516 mg(3.73 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.45 ml(3.77 mmol)를 순차 첨가하여 방냉하에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 300 mg(2.17 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.30 ml(1.86 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=150:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2087를 298 mg(0.74 mmol), 수율 40 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45-7.52 (4H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.92 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.60-2.65 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 1.63-1.72 (4H, m), 4.54 (1H, s), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=403.

(실시예 86) K-2117((R)-N-[1-(1'-나프틸)에틸]-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민)의 합성

2,5-디클로로벤젠티올 5.10 g(28.5 mmol)을 아세트니트릴 30 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 4.20 g(30.4 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 2.45 ml(29.4 mmol)를 순차 첨가하여 방냉하에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 탄산칼륨 4.0 g(28.9 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 3.70 ml(22.9 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 100 °C에서 120시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고, 물을 쏟아 붓고 클로로포름으로 분액 추출하여 포화식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)로 정제하여 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2117를 5.70 g(15.2 mmol), 수율 66 %로 얻었다.

500 MHz NMR 8.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 7.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.5 Hz, J=8.5 Hz), 4.65 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.09 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 1.68 (1H, s), 1.51 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=375,377.

(실시예 87) K-2117 염산염의 합성

K-2117 7.01 g(18.6 mmol)을 10 % 염산-메탄올 용액(HCl-MeOH) 40 ml에 용해시키고 실온에서 5분간 교반하였다.

반응 종료 후, 반응계를 그대로 감압 농축하고 염산-메탄올 용액을 완전히 제거하였다. 잔사를 기리야마(桐山) 깔때기로 여과하고 결정을 디에틸에테르로 세척하여 백색 결정체인 K-2117 염산염을 5.87 g(14.2 mmol), 수율 76 %로 얻었다.

m/z=375,377 ¹H-NMR (400MHz) 10.97 (1H, bs), 10.30 (1H, bs), 8.18 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 7.53-7.66 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.56 Hz), 7.01 (1H, dd, J=1.36 Hz, J=8.56 Hz), 5.23-5.27 (1H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 2.04 (3H, d, J=6.60 Hz).

(실시예 88) K-2177의 합성

디벤질아민(1.0 g, 0.51 mmol) 및 트리에틸아민(0.85 ml, 0.61 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고 빙냉하에서 아크릴로일클로라이드(0.505 g, 0.56 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다.

반응 종료후 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름층으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 결정을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름-메탄올)로 정제한 후, 무색 프리즘 결정(1.085 g, 85.0 %)을 얻었다.

얻어진 화합물(50 mg, 0.20 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(41.0 mg, 0.24 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름-메탄올(2 ml)에 용해하고 실온에서 1주간 방치하였다.

반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름-메탄올)로 정제한 후, 무색 오일 K-2177를 50.9 mg(60.5 %) 얻었다.

MS m/z : 422 (M^+). ^1H -NMR δ : 1.53 (3H, d, $J=6.7$ Hz, CH_3), 2.60-2.70 (2H, m, CH_2), 2.86-2.96 (2H, m, CH_2), 4.42 (2H, s, CH_2), 4.62 (2H, s, CH_2), 4.69 (1H, q, $J=6.7$ Hz, CH), 7.13 (2H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.21 (2H, d, $J=6.7$ Hz, Ar-H), 7.27-7.36 (6H, m, Ar-H), 7.45-7.50 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, d, $J=6.7$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, $J=1.8, 6.7$ Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, $J=7.9$ Hz, Ar-H).

(실시예 89) K-2246(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{4-(트리플루오로메틸)페닐}티오)부틸)아민)의 합성

4-트리플루오로메틸티오펜 960 mg(5.39 mmol)을 아세토니트릴 8 ml에 용해시켰다. 이어서, 실온에서 탄산칼륨 802 mg(5.80 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.65 ml(5.44 mmol)를 첨가하여 같은 온도에서 30분 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 아세토니트릴 5 ml, 탄산칼륨 693 mg(5.01 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.49 ml(2.96 mmol)를 각각 첨가하고 85 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고 물을 쏟아 붓었다. 이어서, 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 또한, 유기층을 감압하에 농축하고 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(80 g, 클로로포름/메탄올=200/1)로 정제하여 얻은 황색 투명한 시럽상의 K-2246를 210 mg(0.52 mmol, 17.6 %) 얻었다.

이어서, 얻어진 K-2246를 10 %-염산메탄올 용액에 용해시키고, 5분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 디에틸에테르로 세척하고 백색 결정상의 K-2246 염산염을 104 mg(0.24 mmol, 8.1 %) 얻었다.

^1H -NMR (400MHZ) 10.6 (1H, bs), 10.1 (1H, bs), 8.24 (1H, d, $J=7.08$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.52$ Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 5.17-5.24 (1H, m), 2.73-2.84 (4H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.06 (3H, d, $J=6.60$ Hz), 1.57-1.62 (4H, m) $m/z=403$.

(실시예 90) K-2076의 합성

4-트리플루오로메틸티오펜 1.040 g(5.83 mmol)을 아세토니트릴 10 ml에 용해시켰다. 이어서, 실온에서 탄산칼륨 1.024 g(7.40 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.80 ml(5.87 mmol)를 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 아세토니트릴 8 ml, 탄산칼륨 853 mg(6.17 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.60 ml(3.63 mmol)를 각각 첨가하고 85 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 실온에서 방냉하고 물을 쏟아 붓었다. 이어서, 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하고, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 또한 유기층을 감압하에 농축하고 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(100 g, 클로로포름/메탄올=200/1)로 정제하여 얻은 황색 투명한 시럽상의 K-2076를 240 mg(0.57 mmol, 17.7 %) 얻었다.

이어서, 얻어진 K-2076를 10 %-염산메탄올 용액에 용해시키고 5분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 디에틸에테르로 세척하고 백색 결정상의 K-2076 염산염을 115 mg(0.25 mmol, 6.9 %) 얻었다.

^1H -NMR (400MHZ) 10.55 (1H, bs), 10.01 (1H, bs), 8.24 (1H, d, $J=7.08$ Hz), 7.89-7.99 (3H, m), 7.52-7.66 (3H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.32$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.32$ Hz), 5.19 (1H, bs), 2.82 (2H, t, $J=7.08$ Hz), 2.74 (2H, bs), 2.04 (3H, d, $J=6.36$ Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.30-1.38 (2H, m) $m/z=417$.

(실시예 91) K-2243(N1, N1-디(4-클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

para-클로로벤즈알데히드(500 mg, 3.56 mmol)와 para-클로로벤질아민(503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 메탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다.

반응 종료후 용매를 감압하에서 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 화합물 124(819 mg, 86.6 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 266 ¹H-NMR δ : 3.74 (4H, d, J=2.7, CH₂ × 2), 7.24–7.30 (8H, m, Ar-H).

상기 화합물 124(500 mg, 1.88 mmol) 및 트리에틸아민(0.31 ml, 2.26 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고 빙냉하에서 아크릴로일클로라이드(187.1 mg, 2.07 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30 분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 화합물 125(570.3 mg, 94.9 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 320 ¹H-NMR δ : 4.47 (2H, s, CH₂), 4.59 (2H, s, CH₂), 5.77 (1H, dd, J=2.7, 9.8Hz, CH=CH₂), 6.52 (1H, d, J=2.7Hz, CH=CH₂), 6.54 (1H, d, J=9.8Hz, CH=CH₂), 7.08 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.29 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H).

상기 화합물 125(100 mg, 0.31 mmol)와 (R)-(+)-(1-나프틸)에틸아민(64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2243(106.6 mg, 69.5 %)를 얻었다.

MS m/z : 491 ¹H-NMR δ : 1.51 (3H, d, J=6.6Hz, CH₃), 2.60 (2H, t, J=6.1Hz, CH₂), 2.84–2.96 (2H, m, CH₂), 4.35 (2H, s, CH₂), 4.53 (2H, s, CH₂), 4.66 (1H, q, J=6.6Hz, CH), 7.03 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.12 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.47 (1H, t, J=5.1Hz, Ar-H), 7.48 (1H, t, J=5.1Hz, Ar-H), 7.49 (1H, t, J=5.1Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, J=5.1Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz, Ar-H), 7.16 (1H, d, J=7.5Hz, Ar-H).

(실시에 92) K-2257(N1, N1-디[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-[[(1R)-1- (1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

파라-(트리플루오로메톡시)벤질아민(500 mg, 2.62 mmol)과 파라-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드(497.3 mg, 2.62 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(0.926 ml, 3.14 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 메탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(396.5 mg, 10.48 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 첨가하고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액을 세척액과 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 화합물 126(835.2 mg, 87.5 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 365 ¹H-NMR δ : 3.80 (4H, s, CH₂ × 2), 7.17 (4H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.36 (4H, d, J=8.1Hz, Ar-H).

상기 화합물 126(500 mg, 1.37 mmol) 및 트리에틸아민(0.23 ml, 1.64 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고 빙냉하에서 아크릴로일클로라이드(136.3 mg, 1.51 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30 분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 화합물 127(519.3 mg, 90.5 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 419 ¹H-NMR δ : 4.53 (2H, s, CH₂), 4.64 (2H, s, CH₂), 5.79 (1H, dd, J=2.7, 9.5Hz, CH=CH₂), 6.53 (1H, d, J=2.7Hz, CH=CH₂), 6.56 (1H, d, J=9.5Hz, CH=CH₂), 7.15–7.31 (8H, m, Ar-H).

상기 화합물 127(450 mg, 1.07 mmol)과 (R)-(+)-(1-나프틸)에틸아민(220.7 mg, 1.29 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2257(363 mg, 57.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 590 ¹H-NMR δ : 1.50 (3H, d, J=6.6Hz, CH₃), 2.60 (2H, t, J=5.9Hz, CH₂), 2.84–2.97 (2H, m, CH₂), 4.41 (2H, s, CH₂), 4.57 (2H, s, CH₂), 6.65 (1H, q, J=6.6Hz, CH), 7.12–7.29 (8H, m, Ar-H), 7.44–7.51 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, d, J=6.8Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 7.1Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, J=7.1Hz, Ar-H).

(실시에 93) K-2259(N1, N1-디[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-[[(1R)-1- (1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

파라-(트리플루오로메틸)벤질아민(500 mg, 2.85 mmol)과 파라-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(497.1 mg, 2.85 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.01 ml, 3.43 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 메탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(431.3 mg, 11.4 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 첨가하고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 화합물 128(458.7 mg, 48.3 %)를 무색 오일로서

얻었다.

MS m/z : 333 ¹H-NMR δ : 3.86 (4H, s, CH₂×2), 7.47 (4H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.59 (4H, d, J=8.1Hz, Ar-H).

상기 화합물 128(450 mg, 1.35 mmol) 및 트리에틸아민(0.23 ml, 1.62 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고 빙냉하에서 아크릴로일클로라이드(134.4 mg, 1.48 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 화합물 129(519.3 mg, 99.3 %)를 무색 오일로서 얻었다.

MS m/z : 387 ¹H-NMR δ : 4.59 (2H, s, CH₂), 4.70 (2H, s, CH₂), 5.80 (1H, dd, J=3.7, 8.8Hz, CH=CH₂), 6.54 (1H, d, J=3.7Hz, CH=CH₂), 6.56 (1H, d, J=8.8Hz, CH=CH₂), 7.23-7.64 (8H, m, Ar-H).

상기 화합물 129(800 mg, 2.06 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(424.0 mg, 2.48 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2259(580.7 mg, 50.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 558 ¹H-NMR δ : 1.51 (3H, d, J=6.6Hz, CH₃), 2.60 (2H, t, J=6.1Hz, CH₂), 2.85-2.98 (2H, m, CH₂), 4.47 (2H, s, CH₂), 4.64 (2H, s, CH₂), 4.65 (1H, q, J=6.6Hz, CH), 7.23 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.55 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.59 (2H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.66 (1H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, J=2.4, 8.1Hz, Ar-H), 8.18 (1H, dd, J=2.4, 8.1Hz, Ar-H).

(실시에 94) K-2247(N1-벤질-N1-(4-클로로벤질)-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-클로로벤즈알데히드(500 mg, 3.56 mmol)와 벤질아민(381.2 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에서 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 201(572.6 mg, 69.5 %)를 얻었다. MS m/z:231.

디벤질아민체 201(300 mg, 1.29 mmol) 및 트리에틸아민(0.22 ml, 1.55 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에서 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(128.9 mg, 1.42 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 202(372.1 mg, 100.0 %)를 얻었다. MS m/z: 285

공액 케톤체 202(100.3 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(50 mg, 0.29 mmol)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2247(64.5 mg, 40.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 456, ¹H-NMR δ : 1.53 (3H, d, J=6.7Hz, CH₃), 2.60-2.67 (2H, m, CH₂), 2.86-2.95 (2H, m, CH₂), 4.39 (2H, d, J=18.3Hz, CH₂), 4.58 (2H, d, J=13.4Hz, CH₂), 4.69 (1H, q, J=6.7Hz, CH), 7.04 (1H, d, J=8.5Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, J=6.7Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d, J=8.5Hz, Ar-H), 7.20 (1H, d, J=6.7Hz, Ar-H), 7.28-7.36 (5H, m, Ar-H), 7.46-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.69 (1H, d, J=7.3Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, J=7.9Hz, Ar-H).

(실시에 95) K-2248의 합성

2-나프토알데히드(500 mg, 3.20 mmol)와 벤질아민(343.1 mg, 3.20 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.13 ml, 3.84 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(484.2 mg, 12.8 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 203(769.1 mg, 97.1 %)를 얻었다. MS m/z:247.

디벤질아민체 203(500 mg, 2.02 mmol) 및 트리에틸아민(0.34 ml, 2.43 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(201.3 mg, 2.22 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 204(579.7 mg, 95.0 %)를 얻었다. MS m/z: 301.

공액 케톤체 204(105.8 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(50 mg, 0.29 mmol)

1)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2248(69.8 mg, 42.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 472, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.52 (3H, dd, $J=6.7, 8.5\text{Hz}$, CH_3), 2.66-2.69 (2H, m, CH_2), 2.89-3.00 (2H, m, CH_2), 4.51 (2H, d, $J=65.3\text{Hz}$, CH_2), 4.67 (1H, q, $J=36.7\text{Hz}$, CH), 4.75 (2H, d, $J=48.2\text{Hz}$, CH_2), 7.16 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$, Ar-H), 7.22-7.39 (5H, m, Ar-H), 7.43-7.52 (5H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d, $J=25.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.68-7.88 (6H, m, Ar-H), 8.17 (1H, dd, $J=7.9, 21.4\text{Hz}$, Ar-H).

(실시에 96) K-2249의 합성

2-클로로벤즈알데히드(500 mg, 3.56 mmol)와 벤질아민(381.2 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산 에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 205(427.7 mg, 51.9 %)를 얻었다. MS m/z:231.

디벤질아민체 205(300 mg, 1.29 mmol) 및 트리에틸아민(0.22 ml, 1.55 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(128.9 mg, 1.42 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 206(358.8 mg, 96.8 %)를 얻었다. MS m/z: 285.

공액 케톤체 206(100.3 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(50 mg, 0.29 mmol)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2249(67.8 mg, 50.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 456, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.53 (3H, dd, $J=6.7, 4.3\text{Hz}$, CH_3), 2.51-2.74 (2H, m, CH_2), 2.85-2.98 (2H, m, CH_2), 4.50 (2H, d, $J=9.8\text{Hz}$, CH_2), 4.64 (1H, s, CH_2), 4.66-4.70 (1H, m, CH), 4.78 (1H, s, CH_2), 7.15 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$, Ar-H), 7.19-7.39 (8H, m, Ar-H), 7.45-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$, Ar-H), 7.74 (1H, dd, $J=3.7, 7.9\text{Hz}$, Ar-H), 7.87 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$, Ar-H), 8.17 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$, Ar-H).

(실시에 97) K-2250(N1-벤질-N1-(3,4-디클로로벤질)-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

벤즈알데히드(300 mg, 2.83 mmol)와 3,4-디클로로벤질아민(497.7 mg, 2.83 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.00 ml, 3.39 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(428.2 mg, 11.32 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 207(568 mg, 75.5 %)를 얻었다. MS m/z:266.

디벤질아민체 207(300 mg, 1.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.189 ml, 1.35 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에서 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(112.3 mg, 1.24 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 208(358.3 mg, 99.3 %)를 얻었다. MS m/z: 320.

공액 케톤체 208(100 mg, 0.31 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2250(96.5 mg, 62.9 %)를 얻었다.

MS m/z : 491, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 2.49-2.68 (2H, m, CH_2), 2.82-2.96 (2H, m, CH_2), 4.38 (2H, d, $J=32.4\text{Hz}$, CH_2), 4.54 (1H, s, CH_2), 4.67 (1H, d, $J=42.5\text{Hz}$, CH_2), 4.66 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$, CH), 7.11 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$, Ar-H), 7.21-7.41 (6H, m, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, dd, $J=2.0, 7.1\text{Hz}$, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$, Ar-H), 7.86 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$, Ar-H), 8.16 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$, Ar-H).

(실시에 98) K-2251의 합성

벤즈알데히드 (300 mg, 2.83 mmol)와 2,4-디클로로벤질아민(497.7 mg, 2.83 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.00 ml, 3.39 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(428.2 mg, 11.32 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아

세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 209(469 mg, 62.4 %)를 얻었다. MS m/z:266.

디벤질아민체 209(300 mg, 1.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.189 ml, 1.35 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(112.3 mg, 1.24 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 210(311.6 mg, 86.3 %)를 얻었다. MS m/z: 320.

공액 케톤체 210(100 mg, 0.31 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2251(126.7 mg, 82.6 %)를 얻었다.

MS m/z : 491, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.51 (3H, dd, J=2.5, 6.6Hz, CH₃), 2.51-2.53 (1H, m, CH₂), 2.64-2.68 (1H, m, CH₂), 2.84- 2.96 (2H, m, CH₂), 4.46 (2H, d, J=13.4Hz, CH₂), 4.60 (1H, s, CH₂), 4.65-4.68 (1H, m, CH), 4.69 (1H, s, CH₂), 7.13 (1H, d, J=7.3Hz, Ar-H), 7.17-7.39 (7H, m, Ar-H), 7.44-7.50 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, t, J=7.3Hz, Ar-H), 7.73 (1H, dd, J=3.7, 7.9Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, J=7.3Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, J=7.9Hz, Ar-H).

(실시에 99) K-2252의 합성

벤즈알데히드(500 mg, 4.71 mmol)와 3-클로로벤질아민(667.2 mg, 4.71 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.67 ml, 5.65 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(712.7 mg, 18.84 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 211(930.5 mg, 85.2 %)를 얻었다. MS m/z:231.

디벤질아민체 211(500 mg, 2.16 mmol) 및 트리에틸아민(0.36 ml, 2.59 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(214.8 mg, 2.37 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 212(308.5 mg, 50.0 %)를 얻었다. MS m/z: 285.

공액 케톤체 212(100 mg, 0.35 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(71.8 mg, 0.42 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2252(85.0 mg, 53.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 456, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.50 (3H, dd, J= 6.6Hz, CH₃), 2.61 (2H, dt, J=6.1, 21.0Hz, CH₂), 2.82-2.96 (2H, m, CH₂), 4.40 (2H, d, J=19.3Hz, CH₂), 4.60 (2H, d, J=13.7Hz, CH₂), 4.66 (1H, q, J=6.6Hz, CH), 7.13 (2H, d, J=7.1Hz, Ar-H), 7.20-7.37 (7H, m, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz, Ar-H) 8.17 (1H, d, J=7.6Hz, Ar-H).

(실시에 100) K-2253의 합성

3-클로로벤즈알데히드(500 mg, 3.56 mmol)와 3-클로로벤질아민(503.7 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 213(756.5 mg, 80.3 %)를 얻었다. MS m/z:266.

디벤질아민체 213(500 mg, 1.88 mmol) 및 트리에틸아민(0.31 ml, 2.26 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(187.1 mg, 2.07 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 214(595.3 mg, 98.8 %)를 얻었다. MS m/z: 320.

공액 케톤체 214(100 mg, 0.31 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2253(96.5 mg, 62.9 %)를 얻었다.

MS m/z : 491, ¹H-NMR δ : 1.51 (3H, d, J= 6.1Hz, CH₃), 2.58 (2H, t, J=6.1Hz, CH₂), 2.85-2.97 (2H, m, CH₂), 4.38 (2H, s, CH₂), 4.57 (2H, d, J=3.1Hz, CH₂), 4.65 (1H, q, J=6.1Hz, CH), 6.99 (1H, d, J=5.5Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, J=6.1Hz, Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.20 (1H, s, Ar-H), 7.23-7.27 (4H, m, Ar-H), 7.44-7.49 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d, J=7.3Hz, Ar-H), 7.72 (1H, d, J=7.9Hz, Ar-H), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz, Ar-H), 8.18 (1H, d, J=7.9Hz, Ar-H).

(실시예 101) K-2254의 합성

2-클로로벤즈알데히드(500 mg, 3.56 mmol)와 2-클로로벤질아민(503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.25 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(538.7 mg, 14.2 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 215(632.6 mg, 66.9 %)를 얻었다. MS m/z:266.

디벤질아민체 215(400 mg, 1.50 mmol) 및 트리에틸아민(0.25 ml, 1.80 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(149.7 mg, 1.65 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 216(391.7 mg, 81.2 %)를 얻었다. MS m/z: 320.

공액 케톤체 216(100 mg, 0.31 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2254(72.7 mg, 47.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 491, ¹H-NMR δ : 1.49 (3H, d, J= 6.6Hz, CH₃), 2.53-2.60 (2H, m, CH₂), 2.83-2.93 (2H, m, CH₂), 4.57 (2H, s, CH₂), 4.64 (1H, q, J=6.6Hz, CH₂), 4.77 (2H, s, CH₂), 7.13-7.38 (8H, m, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, d, J=6.6Hz, Ar-H), 7.72 (1H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 7.1Hz, Ar-H), 8.14 (1H, dd, J=2.2, 7.1Hz, Ar-H).

(실시예 102) K-2256의 합성

4-플루오로벤즈알데히드(484.2 mg, 3.90 mmol)와 4-플루오로벤질아민(500 mg, 3.90 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.38 ml, 4.68 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(590.1 mg, 15.6 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 217(783.2 mg, 84.0 %)를 얻었다. MS m/z:233.

디벤질아민체 217(500 mg, 2.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.36 ml, 2.58 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(213.6 mg, 2.36 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 218(572.6 mg, 86.8 %)를 얻었다. MS m/z: 287.

공액 케톤체 218(800 mg, 1.63 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(334.7 mg, 1.95 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2256(375.1 mg, 48.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 458, ¹H-NMR δ : 1.50 (3H, d, J= 6.6Hz, CH₃), 2.60 (2H, t, J=6.1Hz, CH₂), 2.84-2.96 (2H, m, CH₂), 4.36 (2H, s, CH₂), 4.54 (2H, s, CH₂), , 4.66 (1H, q, J=6.6Hz, CH), 6.95-7.09 (6H, m, Ar-H), 7.16 (1H, d, J=8.8Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, J=8.8Hz, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d, J=6.6Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, J=2.4, 7.0Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, J=2.0, 7.3Hz, Ar-H).

(실시예 103) K-2261의 합성

3-클로로벤즈알데히드(992.7 mg, 7.06 mmol)와 4-클로로벤질아민(1 g, 7.06 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(2.5 ml, 8.47 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(1.0683 g, 28.24 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 219(1.5847 g, 84.4 %)를 얻었다. MS m/z:266.

디벤질아민체 219(1.3 g, 4.89 mmol) 및 트리에틸아민(0.82 ml, 5.86 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(486.6 mg, 5.38 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 220(1.2967 g, 82.7 %)를 얻었다. MS m/z: 320.

공액 케톤체 220(1 g, 3.13 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(642.2 mg, 3.75 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2261(624.8 mg, 40.7 %)를 얻었다.

MS m/z : 491, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.50 (3H, d, J=6.6 Hz, CH₃), 2.54-2.63 (2H, m, CH₂), 2.82-2.96 (2H, m, CH₂), 4.36 (2H, d, J=4.4 Hz, CH₂), 4.55 (2H, d, J=2.9 Hz, CH₂), 4.65 (1H, q, J=6.6 Hz, CH), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz, Ar-H), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz, Ar-H), 7.18-7.31 (4H, m, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.85 (1H, dd, J=2.2 Hz, J=7.3 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, J=7.6 Hz, Ar-H).

(실시에 104) K-2262(N1-(2-클로로벤질)-N1-(4-클로로벤질)-3-[[[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노]프로판아미드]의 합성

2-클로로벤즈알데히드(992.7 mg, 7.06 mmol)와 4-클로로벤질아민(1 g, 7.06 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(2.5 ml, 8.47 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(1.0683 g, 28.24 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 221(673.6 mg, 40 %)를 얻었다. MS m/z: 266.

디벤질아민체 221(600 mg, 2.26 mmol) 및 트리에틸아민(0.38 ml, 2.71 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(224.6 mg, 2.48 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 222(684.2 mg, 94.8 %)를 얻었다. MS m/z: 320.

공액 케톤체 222(500 mg, 1.56 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(321.1 mg, 1.88 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2262(552.4 mg, 72.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 491, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.56 (3H, d, J=6.6 Hz, CH₃), 2.51-2.72 (2H, m, CH₂), 2.83-2.98 (2H, m, CH₂), 4.43 (1H, s, CH₂), 4.48 (1H, s, CH₂), 4.56 (1H, d, J=4.5 Hz, CH₂), 4.68-4.72 (1H, m, CH), 4.73 (1H, d, J=5.6 Hz, CH₂), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.20-7.39 (6H, m, Ar-H), 7.45-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d, J=6.3 Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d, J=7.1 Hz, Ar-H), 8.14 (1H, d, J=6.6 Hz, Ar-H).

(실시에 105) K-2264(N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-[[[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노]프로판아미드]의 합성

3,4-디클로로벤즈알데히드(1 g, 5.71 mmol)와 4-트리플루오로메틸벤질아민(1 g, 5.71 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(2.02 ml, 6.86 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(864.6 mg, 22.86 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 223(1.668 g, 87.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 334, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.75 (2H, s, CH₂), 3.84 (2H, s, CH₂), 7.17 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz, Ar-H), 7.39 (2H, d, 8.3 Hz, Ar-H), 7.45 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H), 7.59 (2H, d, J=8.3 Hz, Ar-H).

디벤질아민체 223(800 mg, 2.39 mmol) 및 트리에틸아민(0.4 ml, 2.87 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(238.4 mg, 2.63 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 224(930 mg, 100.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 388, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.54 (2H, d, J=42.0 Hz, CH₂), 4.64 (2H, d, J=39.0 Hz, CH₂), 5.79-5.82 (1H, m, CH=CH₂), 6.53-6.60 (2H, m, CH=CH₂), 7.23-7.45 (5H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz, Ar-H),

7.63 (1H, d, J=7.8 Hz, Ar-H).

공액 케톤체 224(800 mg, 2.06 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(387.7 mg, 2.26 mmol, 1.1 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2264(807.4 mg, 70.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 559, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.51 (3H, d, J=6.6 Hz, CH_3), 2.59 (2H, t, J=6.1 Hz, CH_2), 2.85-2.98 (2H, m, CH_2), 4.41 (2H, d, J=42.0 Hz, CH_2), 4.58 (2H, d, J=38.1 Hz, CH_2), 4.66 (1H, q, J=6.6 Hz, CH), 7.19 (1H, d, J=2.0 Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.44-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.66 (1H, d, J=7.1 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, J=2.9, 6.6 Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H).

(실시에 106) K-2265(N1, N1-디(3,4-디클로로벤질)-3-[[1-(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

3,4-디클로로벤즈알데히드(500 mg, 2.86 mmol)와 3,4-디클로로벤질아민(0.382 ml, 2.86 mmol)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.51 ml, 5.14 mmol, 1.8 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 28시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(443 mg, 11.44 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 20시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 클로로포름, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 225(712.2 mg, 74.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 335, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.74 (4H, d, J=2.7 $\text{CH}_2 \times 2$), 7.17 (2H, dd, J=2.0, 8.3 Hz, Ar-H), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.44 (2H, d, J=2.0 Hz, Ar-H).

디벤질아민체 225(315 mg, 0.94 mmol) 및 트리에틸아민(0.16 ml, 1.13 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(94 mg, 1.04 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 226(347.1 mg, 94.9 %)를 얻었다.

MS m/z : 389, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.47 (2H, s, CH_2), 4.58 (2H, s, CH_2), 5.58 (1H, dd, J=5.9, 6.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.52 (1H, d, J=5.9 Hz, $\text{CH}=\text{C H}_2$), 6.52 (1H, d, J=6.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.99 (1H, d, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.23 (1H, s, Ar-H), 7.32 (1H, s, Ar-H), 7.39 (1H, d, J=7.8 Hz, Ar-H), 7.44 (1H, d, J=7.3 Hz, Ar-H).

공액 케톤체 226(280 mg, 0.72 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(148 mg, 0.864 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 8일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2265(314.1 mg, 77.9 %)를 얻었다. 이어서 얻어진 K-2265(201.7 mg, 0.36 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 10분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 에탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2265염산염(188.2 mg, 87.6 %)을 얻었다.

MS m/z : 560, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.56 (3H, d, J=6.6 Hz, CH_3), 2.55-2.63 (2H, m, CH_2), 2.86-2.99 (2H, m, CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 4.51 (2H, s, CH_2), 4.71 (1H, q, J=6.6 Hz, CH), 6.94 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, d, J=2.0 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, J=2.0 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.45-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d, J=6.6 Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J=7.3 Hz, Ar-H).

(실시에 107) K-2266(N1-(4-클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질] -3-[[1-(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1 g, 5.74 mmol)와 4-클로로벤질아민(813.2 mg, 5.74 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(2.03 ml, 6.89 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(868.6 mg, 22.96 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 227(1.6267 g, 94.5 %)를 얻었다.

MS m/z : 299, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.77 (2H, s, CH_2), 3.84 (2H, s, CH_2), 7.27 (2H, d, J=9.0 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, J=9.0 Hz, Ar-H), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.58 (2H, d, J=8.1 Hz, Ar-H).

디벤질아민체 227(800 mg, 2.67 mmol) 및 트리에틸아민(0.45 ml, 3.20 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(265.7 mg, 2.94 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였

다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 228(938.5 mg, 99.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 353, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.53 (2H, d, $J=26.8$ Hz, CH_2), 4.65 (2H, d, $J=24.4$ Hz, CH_2), 5.79 (1H, dd, $J=2.4$, 9.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.59 (1H, dd, $J=9.8$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.10 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.29 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.36 (1H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.62 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 228(800 mg, 2.26 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(425.4 mg, 2.48 mmol, 1.1 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2266(981.5 mg, 82.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 524, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.52 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.57-2.64 (2H, m, CH_2), 2.84-2.97 (2H, m, CH_2), 4.41 (2H, d, $J=23.9$ Hz, CH_2), 4.59 (2H, d, $J=24.9$ Hz, CH_2), 4.67 (1H, q, $J=6.6$ Hz, CH), 7.04 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.26-7.31 (3H, m, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.67 (1H, dd, $J=3.0$, 6.6 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, $J=2.0$, 8.1 Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H).

(실시에 108) K-2267(N1-(4-클로로벤질)-N1-(3,4-디클로로벤질)-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-클로로벤질아민(1 g, 7.06 mmol)과 3,4-디클로로벤즈알데히드(1.36 g, 7.77 mmol, 1.1 mol eq.)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (1.02 g, 8.47 mmol, 1.2 mol eq.), AcOH(10방울)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 빙냉하에서 반응 혼합물에 수소화붕소나트륨(334.0 mg, 8.83 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 포화 중조수, 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 229(1.6777 g, 79.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 279, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.72 (2H, s, CH_2), 3.73 (2H, s, CH_2), 7.15 (1H, dd, $J=2.0$, 8.1 Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.29 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 229(800 mg, 2.66 mmol) 및 트리에틸아민(0.45 ml, 3.19 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(265 mg, 2.93 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 230(768.9 mg, 81.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 333, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.47 (2H, d, $J=13.4$ Hz, CH_2), 4.57 (2H, d, $J=13.9$ Hz, CH_2), 5.79 (1H, dd, $J=3.2$, 9.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.50 (1H, dd, $J=3.2$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.57 (1H, dd, $J=9.0$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.08-7.46 (7H, m, Ar-H).

공액 케톤체 230(600 mg, 1.69 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(347.2 mg, 2.03 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2267(721.3 mg, 81.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 504, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.51 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.55-2.62 (2H, m, CH_2), 2.84-2.97 (2H, m, CH_2), 4.35 (2H, d, $J=18.3$ Hz, CH_2), 4.52 (2H, d, $J=12.9$ Hz, CH_2), 4.66 (1H, q, $J=6.6$ Hz, CH), 7.04 (2H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.27-7.29 (1H, m, Ar-H), 7.31 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.45-7.50 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, $J=2.2$, 8.3 Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H).

(실시에 109) K-2270(N1, N1-디(4-메톡시벤질)-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-어니스알데히드(0.447 ml, 3.67 mmol)와 4-메톡시벤질아민(0.479 ml, 3.67 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄테트라이소프로폭시드(1.30 ml, 4.40 mmol, 1.2 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 10시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고, 수소화붕소나트륨(555 mg, 14.68 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 231(762.7 mg, 80.9 %)를 얻었다.

MS m/z : 257, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.73 (4H, s, CH_2), 3.80 (6H, s, OCH_3), 6.86 (4H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.25 (4H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 231(500 mg, 1.95 mmol) 및 트리ethyl아민(0.33 ml, 2.33 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(195 mg, 2.15 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 232(602.8 mg, 99.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 311, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.43 (2H, s, CH_2), 4.56 (2H, s, CH_2), 5.73 (1H, dd, $J=2.2, 10.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.48 (1H, dd, $J=2.2, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.62 (1H, dd, $J=10.2, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.85 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 6.88 (3H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.08 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 232(450 mg, 1.45 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(297 mg, 1.74 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 2주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2270(366.9 mg, 52.5 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2270(244.5 mg, 0.51 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 10분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 다시 생성된 결정을 메탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2270 염산염(150.7 mg, 57.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 482, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.58 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.63-2.75 (2H, m, CH_2), 2.86-2.98 (2H, m, CH_2), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.32 (2H, s, CH_2), 4.48 (1H, d, $J=14.5$ Hz, CH_2), 4.55 (1H, d, $J=14.5$ Hz, CH_2), 4.75 (1H, q, $J=6.6$ Hz, CH), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 7.03 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.14 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.46-7.53 (3H, m, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H).

(실시예 110) K-2272(N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

3,4-디클로로벤질아민(0.379 ml, 2.84 mmol)과 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데하이드(503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)를 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (410.2 mg, 3.41 mmol, 1.2 mol eq.)와 AcOH(3방울)를 첨가하고 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 수소화붕소나트륨(134 mg, 3.55 mmol, 1.25 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 10분 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 233(777.3 mg, 78.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 350, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.76 (2H, s, CH_2), 3.79 (2H, s, CH_2), 7.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, Ar-H), 7.18 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.39 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 233(500 mg, 1.43 mmol) 및 트리ethyl아민(0.238 ml, 1.71 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(142 mg, 1.57 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 234(454.6 mg, 78.7 %)를 얻었다.

MS m/z : 404, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.50 (2H, d, $J=19.0$ Hz, CH_2), 4.61 (2H, d, $J=21.7$ Hz, CH_2), 5.80 (1H, dd, $J=1.7, 9.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.53 (1H, d, $J=1.7, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.58 (1H, d, $J=9.5, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.16-7.22 (5H, m, Ar-H), 7.32 (1H, s, Ar-H), 7.41 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 234(350 mg, 0.87 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(178 mg, 1.04 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2272(360.7 mg, 72.4 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2272(250 mg, 0.435 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 10분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 다시 생성된 결정을 메탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2272 염산염(230.2 mg, 86.5 %)을 얻었다.

MS m/z : 575, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.60 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.60-2.76 (2H, m, CH_2), 2.88-3.02 (2H, m, CH_2), 4.37 (2H, d, $J=22.7$ Hz, CH_2), 4.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz, CH_2), 4.57 (1H, d, $J=6.1$ Hz, CH_2), 4.72-4.82 (1H, m, CH), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.28 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.38 (1H, dd, $J=8.3, 9.3$ Hz, Ar-H), 7.47-7.55 (3H, m, Ar-H), 7.72 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.88 (1H, dd, $J=2.0, 7.8$ Hz, Ar-H), 8.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

(실시에 111) K-2283(N1-(4-클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-[[[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드]의 합성

4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드(0.555 ml, 3.88 mmol, 1.1 mol eq.)와 4-클로로벤질아민(0.430 ml, 3.53 mmol)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (509.89 mg, 4.24 mmol, 1.2 mol eq.)와 AcOH(3방울)를 첨가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 수소화붕소나트륨(167 mg, 4.41 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하고 실온에서 10분 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 235(1.092 g, 98.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 315, $^1\text{H-NMR}$ δ 3.77 (2H, s, CH_2), 3.79 (2H, s, CH_2), 7.18 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.29 (4H, d, $J=2.2$ Hz, Ar-H), 7.37 (2H, d, $J=8.9$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 235(500 mg, 1.58 mmol) 및 트리에틸아민(0.265 ml, 1.90 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(158 mg, 1.74 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 40분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 236(521.3 mg, 89.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 369, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.50 (2H, d, $J=4.9$ Hz, CH_2), 4.61 (2H, d, $J=8.1$ Hz, CH_2), 5.78 (1H, dd, $J=2.7, 9.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.50 (1H, dd, $J=2.7, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.57 (1H, dd, $J=9.5, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.09 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.15-7.21 (4H, m, Ar-H), 7.27 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.28 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.33 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 236(400 mg, 1.08 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(222 mg, 1.30 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 8일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2283(452.0 mg, 77.4 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2283(248.9 mg, 0.46 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 15분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 디에틸에테르로 세척하여 무색 결정의 K-2283 염산염(235.0 mg, 88.5 %)을 얻었다.

MS m/z : 540, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.60 (3H, d, $J=6.3$ Hz, CH_3), 2.62-2.74 (2H, m, CH_2), 2.87-2.99 (2H, m, CH_2), 4.38 (2H, d, $J=4.9$ Hz, CH_2), 4.55 (2H, t, $J=8.3$ Hz, CH_2), 4.75-4.80 (1H, m, CH), 7.04 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.12 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.30 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.45-7.53 (3H, m, Ar-H), 7.72 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.88 (1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz, Ar-H), 8.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

(실시에 112) K-2289(N1-(4-클로로벤질)-N1-(4-메톡시벤질)-3-[[[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드]의 합성

4-클로로벤즈알데히드(564 mg, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.)와 4-메톡시벤질아민(476 mg, 3.64 mmol)을 메탄올에 용해하고, MgSO_4 (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.)와 AcOH(5방울)을 첨가하여 실온에서 40분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 수소화붕소나트륨(172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 15분간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 237(711.8 mg, 74.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 261, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.72 (2H, s, CH_2), 3.75 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 6.86 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.28 (4H, d, $J=2.2$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 237(501.4 mg, 1.92 mmol) 및 트리에틸아민(0.32 ml, 2.30 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(191 mg, 2.11 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 238(557.2 mg, 91.9 %)를 얻었다.

MS m/z : 315, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.80 (3H, d, $J=5.4$ Hz, OCH_3), 4.44 (2H, d, $J=8.5$ Hz, CH_2), 4.57 (2H, d, $J=4.1$ Hz, CH_2), 5.75 (1H, dd, $J=1.7, 10.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.48 (1H, dd, $J=1.7, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.64 (1H, dd, $J=10.3, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.88 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, $J=6.3$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.28 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.32 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 238(414 mg, 1.31 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(270 mg, 1.57 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 12일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2289(441.8 mg, 69.3 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2289(269.4 mg, 0.55 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용

액에 용해시키고 10분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 다시 생성된 결정을 에탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2289 염산염(270.1 mg, 93.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 486, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.56 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.57-2.70 (2H, m, CH_2), 2.84-2.95 (2H, m, CH_2), 3.80 (3H, d, $J=2.2$ Hz, OCH_3), 4.33 (2H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2), 3.80 (3H, d, $J=2.2$ Hz, OCH_3), 4.33 (2H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2), 4.52 (2H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2), 4.70-4.74 (1H, m, CH), 6.83 (1H, d, $J=9.0$ Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, $J=9.0$ Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.29 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.46-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.71 (1H, dd, $J=3.4, 6.8$ Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H).

(실시예 113) K-2290(N1-(4-메톡시벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-[[[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-(트리플루오로메틸)벤조알데히드(1.269 g, 7.29 mmol)와 4-메톡시벤질아민(1 g, 7.29 mmol, 1.0 mol eq.)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (1.0530 g, 8.75 mmol, 1.2 mol eq.)과 AcOH(10방울)을 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 메탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(344.7 mg, 9.11 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 239(1.40 g, 65.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 295, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.73 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.83 (2H, s, CH_2), 6.87 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 239(1.30 g, 4.40 mmol) 및 트리에틸아민(0.74 ml, 5.28 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(438.3 mg, 4.84 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 240(974.7 mg, 63.5 %)를 얻었다.

MS m/z : 349, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.80 (3H, d, $J=4.9$ Hz, OCH_3), 4.53 (2H, d, $J=52.0$ Hz, CH_2), 4.61 (2H, d, $J=45.1$ Hz, CH_2), 5.77 (1H, dd, $J=2.0, 10.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.49 (1H, dd, $J=2.0, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.65 (1H, dd, $J=10.5, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.89 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.56 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.61 (1H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 240(874.7 mg, 2.50 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(513.9 mg, 3.00 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2290(1.005 g, 77.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 520, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.51 (3H, dd, $J=3.0, 6.6$ Hz, CH_3), 2.55 (1H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 2.67 (1H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 2.82-2.98 (2H, m, CH_2), 3.79 (3H, d, $J=4.6$ Hz, OCH_3), 4.39 (2H, d, $J=28.3$ Hz, CH_2), 4.57 (2H, d, $J=30.0$ Hz, CH_2), 4.64-4.70 (1H, m, CH), 6.83 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 6.86 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.30 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.68 (1H, t, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.73 (1H, dd, $J=3.7, 8.1$ Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 7.3$ Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H).

(실시예 114) K-2291(N1-(4-클로로벤질)-N1-(2-나프틸메틸)-3-[[[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

2-나프토알데히드(500 mg, 3.20 mmol)와 4-클로로벤질아민(0.389 ml, 3.20 mmol, 1.0 mol eq.)에 티타늄 테트라이소프로폭시드(1.70 ml, 5.76 mmol, 1.8 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 에탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(485 mg, 12.82 mmol, 4.0 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 29시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 물을 쏟아 붓고 셀라이트 여과하였다. 잔사를 아세트산에틸로 세척하고 여액과 세척액을 합하여 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 241(767.4 mg, 85.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 281, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.80 (2H, s, CH_2), 3.95 (2H, s, CH_2), 7.26 (2H, d, $J=12.0$ Hz, Ar-H), 7.31 (2H, d, $J=12.0$ Hz, Ar-H), 7.42-7.49 (3H, m, Ar-H), 7.75 (1H, s, Ar-H), 7.81 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.82 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 241(506.7 mg, 1.80 mmol) 및 트리에틸아민(0.301 ml, 2.16 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(179 mg, 1.98 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였

다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 242(652.4 mg, 100 %)를 얻었다.

MS m/z : 335, $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.58 (2H, d, $J=65.9$ Hz, CH_2), 4.74 (2H, d, $J=52.0$ Hz, CH_2), 5.76 (1H, dd, $J=2.0, 10.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.53 (1H, dd, $J=2.0, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.54 (1H, dd, $J=10.2, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.10 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.21-7.35 (4H, m, Ar-H), 7.47-7.62 (3H, m, Ar-H), 7.79-7.86 (3H, m, Ar-H).

공액 케톤체 242(500 mg, 1.49 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(307 mg, 1.79 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 13일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2291(521.1 mg, 69.0 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2291(394.1 mg, 0.78 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 15분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 에탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2291 염산염(358.7 mg, 85.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 506, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.56 (3H, d, $J=6.8$ Hz, CH_3), 2.61-2.76 (2H, m, CH_2), 2.88-3.01 (2H, m, CH_2), 4.38 (1H, s, CH_2), 4.55 (1H, s, CH_2), 4.62 (1H, d, $J=3.7$ Hz, CH_2), 4.75 (1H, d, $J=6.8$ Hz, CH_2), 4.70-4.76 (1H, m, CH), 7.05 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.28 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.30 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.44-7.58 (6H, m, Ar-H), 7.69-7.89 (7H, m, Ar-H), 8.10-8.17 (1H, m, Ar-H).

(실시예 115) K-2294(N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-(4-메틸벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

3,4-디클로로벤즈알데히드(1.444 g, 8.25 mmol)와 4-메틸벤질아민(1 g, 8.25 mmol, 1.0 mol eq.)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (1.1920 g, 9.90 mmol, 1.2 mol eq.)와 AcOH(10방울)을 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 메탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(390.2 mg, 10.30 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 243(1.5942 g, 69.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 280, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, s, CH_3), 3.73 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$), 7.14 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.16 (2H, dd, $J=2.0, 8.1$ Hz, Ar-H), 7.19 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 243(1.4942 g, 5.35 mmol) 및 트리에틸아민(0.89 ml, 6.42 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(532.6 mg, 5.88 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 244(1.6587 g, 92.9 %)를 얻었다.

MS m/z : 334, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, d, $J=6.3$ Hz, CH_3), 4.46 (2H, d, $J=13.4$ Hz, CH_2), 4.58 (2H, d, $J=16.1$ Hz, CH_2), 5.76 (1H, dd, $J=2.0, 10.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.48 (1H, dd, $J=2.0, 16.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.63 (1H, dd, $J=10.2, 16.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.04 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.09 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.17 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.31 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 244(1.5587 g, 4.67 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(959.6 mg, 5.60 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2294(2.1115 g, 89.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 505, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.50 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.34 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.52 (1H, d t, $J=3.4, 9.3$ Hz, CH_2), 2.63 (1H, t, $J=6.3$ Hz, CH_2), 2.74-2.96 (2H, m, CH_2), 4.35 (2H, d, $J=22.0$ Hz, CH_2), 4.53 (2H, d, $J=13.7$ Hz, CH_2), 4.62-4.68 (1H, m, CH), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.04 (1H, dd, $J=2.0, 8.1$ Hz, Ar-H), 7.09 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.26 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H), 7.34 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.43-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H), 7.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.85 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, $J=7.1$ Hz, Ar-H).

(실시예 116) K-2299(N1-(4-메틸벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1.4369 g, 8.25 mmol)와 4-메틸벤질아민(1 g, 8.25 mmol, 1.0 mol eq.)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (1.1920 g, 9.90 mmol, 1.2 mol eq.)와 AcOH(10방울)을 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 메탄올에 용해하고 수소화붕소나트륨(390.2 mg, 10.32 mmol, 1.25 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로

마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 245(1.6877 g, 73.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 279, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, s, CH_3), 3.76 (2H, s, CH_2), 3.85 (2H, s, CH_2), 7.14 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.21 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.46 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.57 (2H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 245(1.5877 g, 5.68 mmol) 및 트리에틸아민(0.95 ml, 6.82 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(565.96 mg, 6.25 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 246(1.5568 g, 82.0 %)를 얻었다.

MS m/z : 333, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, d, $J=6.8$ Hz, CH_3), 4.52 (2H, d, $J=26.8$ Hz, CH_2), 4.65 (2H, d, $J=22.4$ Hz, CH_2), 5.76 (1H, dd, $J=1.7, 10.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.49 (1H, dd, $J=1.7, 16.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.64 (1H, dd, $J=10.2, 16.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.17 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.56 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 246(1.4568 g, 4.36 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(896.8 mg, 5.24 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 1주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2299(884.4 mg, 40.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 504, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.51 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.33 (3H, d, $J=6.3$ Hz, CH_3), 2.53 (1H, d t, $J=6.1, 19.3$ Hz, CH_2), 2.66 (1H, t, $J=6.1$ Hz, CH_2), 2.77-2.97 (2H, m, CH_2), 4.40 (2H, d, $J=19.8$ Hz, CH_2), 4.59 (2H, d, $J=24.9$ Hz, CH_2), 4.65-4.69 (1H, m, CH), 7.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.20 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.73 (1H, dd, $J=3.2, 8.1$ Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, $J=2.2, 7.6$ Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H).

(실시에 117) K-2300(N1, N1-디(4-메틸벤질)-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-토르알데하이드(500 mg, 3.56 mmol)와 4-메틸벤질아민(503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (514.2 mg, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.)와 AcOH(3방울)을 첨가하여 실온에서 50분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 수소화붕소나트륨(168.3 mg 4.45 mmol, 1.25 mol eq.)를 첨가하고 실온에서 15분간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 247(819.4 mg, 88.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 225, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.33 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.75 (4H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 7.13 (4H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.22 (4H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 247(500 mg, 2.22 mmol) 및 트리에틸아민(0.372 ml, 2.67 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(221 mg, 2.44 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 248(534.5 mg, 86.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 279, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, s, CH_3), 2.35 (3H, s, CH_3), 4.45 (2H, s, CH_2), 4.60 (2H, s, CH_2), 5.71 (1H, dd, $J=2.2, 10.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.47 (1H, dd, $J=2.2, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.60 (1H, dd, $J=10.2, 16.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.13-7.17 (6H, m, Ar-H).

공액 케톤체 248(400 mg, 1.43 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(295 mg, 1.72 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 2주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2300(372.5 mg, 57.9 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2300(253.6 mg, 0.56 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 15분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 다시 생성된 결정을 에탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2300 염산염(113.7 mg, 41.4 %)을 얻었다.

MS m/z : 450, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.57 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 2.34 (3H, s, CH_3), 2.34 (3H, s, CH_3), 2.60-2.71 (2H, m, CH_2), 2.85-2.97 (2H, m, CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 4.52 (1H, d, $J=14.6$ Hz, CH_2), 4.59 (1H, d, $J=14.6$ Hz, CH_2), 4.74 (1H, q, $J=6.6$ Hz, CH), 7.00 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.11 (4H, d, $J=1.2$ Hz, Ar-H), 7.14 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.45-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, $J=2.2, 7.8$ Hz, Ar-H), 8.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

(실시에 118) K-2309(N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-(4-메톡시벤질)-3-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로

판아미드)의 합성

3,4-디클로로벤즈알데히드(702 mg, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.)와 4-메톡시벤질아민(0.476 ml, 3.64 mmol)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.)과 AcOH(5방울)을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 수소화붕소나트륨(172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 249(827.0 mg, 76.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 296, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.72 (2H, s, CH_2), 3.74 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.18 (1H, dd, $J=2.0$, 8.3 Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.45 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 249(711.2 mg, 2.41 mmol) 및 트리에틸아민(0.402 ml, 2.89 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(240 mg, 2.65 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 45분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 250(837.2 mg, 99.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 350, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.50 (2H, d, $J=44.2$ Hz, CH_2), 4.54 (2H, d, $J=49.3$ Hz, CH_2), 5.78 (1H, dd, $J=1.7$, 10.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.59 (1H, dd, $J=1.7$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.59 (1H, dd, $J=1.7$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.65 (1H, dd, $J=10.2$, 16.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.89 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.07 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.09 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.30 (1H, s, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 250(692.4 mg, 1.98 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(407 mg, 2.37 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 2주간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2309(835.9 mg, 81.0 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2309(630.1 mg, 1.21 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 15분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 에탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2309 염산염(566.8 mg, 84.0 %)을 얻었다.

MS m/z : 521, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.55 (3H, d, $J=66.3$ Hz, CH_3), 2.55-2.70 (2H, m, CH_2), 2.86-2.97 (2H, m, CH_2), 3.80 (3H, d, $J=3.4$ Hz, OCH_3), 4.33 (2H, d, $J=12.7$ Hz, CH_2), 4.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz, CH_2), 4.68-4.73 (1H, m, CH), 6.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.02 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.11 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.26 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.45-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, t, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd, $J=2.2$, 7.8 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H).

(실시예 119) K-2310(N1-(4-메틸벤질)-N1-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-[[1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드)의 합성

4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드(0.648 ml, 4.54 mmol, 1.1 mol eq.)와 4-메틸벤질아민(0.525 ml, 4.13 mmol)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (596.6 mg, 4.96 mmol, 1.2 mol eq.)과 AcOH(5방울)을 첨가하여 실온에서 40분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 수소화붕소나트륨(195 mg, 5.16 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하여 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 251(979.1 mg, 80.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 295, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, s, CH_3), 3.76 (2H, s, CH_2), 3.79 (2H, s, CH_2), 7.14 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.16 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.22 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

디벤질아민체 251(846.8 mg, 2.87 mmol) 및 트리에틸아민(0.480 ml, 3.44 mmol, 1.2 mol eq.)를 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일클로라이드(286 mg, 3.16 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 45분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 252(844.5 mg, 84.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 349, $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.34 (3H, d, $J=6.8$ Hz, CH_3), 4.55 (2H, d, $J=49.0$ Hz, CH_2), 4.56 (2H, d, $J=50.2$ Hz, CH_2), 5.75 (1H, dd, $J=2.2$, 10.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.49 (1H, dd, $J=2.2$, 16.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.62 (1H, dd, $J=10.0$, 16.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.04 (2H, d, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.13-7.21 (4H, m, Ar-H), 7.28 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

공액 케톤체 252(685.1 mg, 1.96 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(403 mg, 2.36 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 12일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일

K-2310(777.8 mg, 76.3 %)를 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2310(539.0 mg, 1.04 mmol)를 10 %-염산-메탄올 용액에 용해시키고 15분간 교반하여 그대로 감압하에서 농축하였다. 또한, 생성된 결정을 에탄올-물로 재결정하여 무색 결정의 K-2310 염산염(493.0 mg, 85.1 %)을 얻었다.

MS m/z : 520, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.52 (3H, d, J=6.6 Hz, CH_3), 2.34 (3H, d, J=5.4 Hz, CH_3), 2.62 (2H, d t, J=5.9, 21.7 Hz, CH_2), 2.84-2.96 (2H, m, CH_2), 4.38 (2H, s, CH_2), 4.56 (2H, d, J=8.6 Hz, CH_2), 4.67 (1H, q, J=6.6 Hz, CH), 7.00 (2H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.07-7.18 (4H, m, Ar-H), 7.22 (2H, d, J=8.6 Hz, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d, J=6.6 Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

(실시예 120) K-2311의 합성

4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드(0.573 ml, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.)와 4-메톡시벤질아민(0.476 ml, 3.64 mmol)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.)과 AcOH(5방울)을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 수소화붕소나트륨(172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하고 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:아세트산에틸(9:1 내지 4:1)]로 정제한 후, 무색 오일 253(944.0 mg, 83.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 311, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.74 (2H, s, CH_3), 3.79 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 6.87 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.17 (2H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.37 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

디벤질아민체 253(766.5 mg, 2.46 mmol) 및 트리에틸아민(0.411 ml, 2.95 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일글로라이드(245 mg, 2.71 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 45분 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 254(749.0 mg, 83.4 %)를 얻었다.

MS m/z : 365, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.48 (2H, d, J=13.4 Hz, CH_2), 4.60 (2H, d, J=12.4 Hz, CH_2), 5.76 (1H, dd, J=2.0, 10.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.49 (1H, dd, J=2.0, 16.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.65 (1H, dd, J=10.2, 16.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.84 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.88 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.18 (3H, d, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, J=9.5 Hz, Ar-H).

공액 케톤체 254(612.8 mg, 1.68 mmol)와 (R)-(+)-1-(1-나프탈)에틸아민(345 mg, 2.01 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 12일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 K-2311(668.3 mg, 74.2 %)를 얻었다.

MS m/z : 536, $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.53 (3H, d, J=6.6 Hz, CH_3), 2.55-2.73 (2H, m, CH_2), 2.84-2.96 (2H, m, CH_2), 3.79 (3H, d, J=3.2 Hz, OCH_3), 4.36 (2H, d, J=10.0 Hz, CH_2), 4.54 (2H, d, J=12.9 Hz, CH_2), 4.70 (1H, q, J=6.6 Hz, CH), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.13-7.18 (3H, m, Ar-H), 7.22 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.45-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, t, J=6.6 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H).

(실시예 121) K-2312의 합성

4-히드록시벤즈알데히드(490 mg, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.)와 4-메톡시벤질아민(0.476 ml, 3.64 mmol)을 메탄올에 용해하고 MgSO_4 (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.)과 AcOH(5방울)을 첨가하여 실온에서 45분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 수소화붕소나트륨(172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하에 증류 제거한 후 얻어진 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 포화 중조수, 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름-메탄올]로 정제한 후, 무색 오일 255(858.9 mg, 97.1 %)를 얻었다.

MS m/z : 243, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.69 (2H, s, CH_2), 3.77 (2H, s, CH_2), 3.79 (3H, s, OCH_3), 6.64 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

디벤질아민체 255(521.4 mg, 2.15 mmol) 및 트리에틸아민(0.359 ml, 2.57 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름에 용해하고, 빙냉하에 클로로포름에 용해된 아크릴로일글로라이드(214 mg, 2.36 mmol, 1.1 mol eq.)를 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 물에 쏟아 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름층은 물 및 포화 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름]로 정제한 후, 무색 오일 256(375.5 mg, 58.8 %)를 얻었다.

MS m/z : 297, $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.80 (3H, d, J=6.8 Hz, OCH_3), 4.44 (2H, d, J=16.1 Hz, CH_2), 4.56 (2H, d,

J=9.0 Hz, CH₂), 5.76 (1H, dd, J=2.2, 10.2 Hz, CH=CH₂), 6.48 (1H, ddd, J=2.2, 7.1, 16.6 Hz, CH=CH₂), 6.64 (1H, ddd, J=3.2, 10.2, 16.6 Hz, CH=CH₂), 6.79 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.83 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.89 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, J=6.8 Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, J=6.8 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

공액 케톤체 256(260.2 mg, 0.88 mmol)과 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(180 mg, 1.05 mmol, 1.2 mol eq.)을 클로로포름-메탄올(4:1)에 용해하고, 실온에서 13일간 방치하였다. 반응 종료 후, 용매를 감압하여 증류 제거하고 얻어진 오일을 칼럼 크로마토그래피[실리카 겔, 클로로포름-메탄올]로 정제한 후, 무색 오일 K-2312 (177.4 mg, 43.3 %)를 얻었다.

MS m/z : 468, ¹H-NMR δ : 1.61 (3H, d, J=6.8 Hz, CH₃), 2.63-2.71 (1H, m, CH₂), 2.81-2.88 (2H, m, CH₂), 2.95 (1H, d, J=5.4 Hz, CH₂), 3.78 (3H, d, J=5.4 Hz, OCH₃), 4.22 (2H, d, J=18.3 Hz, CH₂), 4.27 (2H, d, J=30.5 Hz, CH₂), 4.81-4.86 (1H, m, CH), 6.72 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.74 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 6.83 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.45-7.54 (3H, m, Ar-H), 7.77 (2H, d, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 8.11 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H).

(실시예 122) K-2380(N-[5-[(4-메톡시페닐)티오]펜틸]-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

4-메톡시티오펜놀 753 mg(5.37 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 754 mg(5.46 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.73 ml(5.35 mmol)를 순차 첨가하고 실온에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 931 mg(6.75 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.52 ml(3.22 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 85 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 부어 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2280을 프리체로 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2280에 10 %-HCl-MeOH를 5 ml 첨가하여 3분간 방치한 후 농축하였다. 얻어진 열은 황색 결정을 기리야마 깔대기로 여과하고 여과물을 디에틸에테르로 세척함으로써 백색 결정상의 K-2280을 염산염으로서 210 mg(0.55 mmol, 수율 20.6 %) 얻었다.

400MHz-NMR 10.49 (1H, bs), 9.98 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.56 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.04 Hz, J=1.48 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.28 Hz), 7.52-7.68 (3H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 6.73-6.77 (2H, m), 5.14-5.24 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.20 Hz), 2.02 (3H, d, J=6.84 Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 1.38-1.46 (2H, m), 1.21-1.35 (2H, m), m/z=379.

(실시예 123) K-2281(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-[4-[(2,4,5-트리클로로페닐)티오]부틸]아민)의 합성

2,4,5-트리클로로티오펜놀 770 mg(3.61 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 560 mg(4.05 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.43 ml(3.60 mmol)를 순차 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 545 mg(3.94 mmol), (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.41 ml(3.94 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 85 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 부어 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2281을 프리체로 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2281에 10 %-HCl-MeOH를 10 ml 첨가하여 5분간 방치한 후 농축하였다. 얻어진 열은 황색 결정을 기리야마 깔대기로 여과하고 여과물을 디에틸에테르로 세척함으로써 백색 결정상의 K-2281을 염산염으로서 280 mg(0.59 mmol, 수율 15.0 %) 얻었다.

400MHz-NMR 10.64 (1H, bs), 10.07 (1H, bs), 8.26 (1H, dd, J=7.3 Hz, J=0.7 Hz), 8.01 (1H, d=8.3 Hz), 7.90-7.95 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.11 (1H, s), 5.20-5.26 (1H, m), 2.76 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.76-2.82 (2H, m), 2.87 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.53-1.63 (2H, m), m/z=437, 439.

(실시예 124) K-2282(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-[5-[(2,4,5-트리클로로페닐)티오]펜틸]아민)의 합성

2,4,5-트리클로로티오펜놀 1.53 g(7.15 mmol)을 아세트니트릴 15 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 1.083 g(7.84 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.98 ml(7.19 mmol)를 순차 첨가하여 실온에서 2.5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 1.00 g(7.25 mmol) (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.69 ml(4.27 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 85 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 부어 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2282를 프리체로 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2282에 10 %-HCl-MeOH를 15 ml 첨가하여 5분간 방치한 후 농축하였다. 얻어진 열은 황색 결정을 기리야마 깔대기로 여과하고 여과물을 디에틸에테르로 세척함으로써 백색 결정상의 K-2282를 염산염으로서 283 mg(0.58 mmol, 수율 13.5 %) 얻었다.

400MHz-NMR 10.55 (1H, bs), 10.03 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.5 Hz) 7.90-7.95 (2H, m), 7.54-7.68 (3H, m), 7.37 (1H, s) 7.16 (1H, s), 5.17-5.26 (1H, m), 2.73-2.82 (4H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.52-1.60 (2H, m), 1.31-1.45 (2H, m), m/z=451, 453.

(실시예 125) K-2287(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-[4-[[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티오]부틸]아민)의 합성

4-트리플루오로메톡시티오펜놀 908 mg(4.68 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 679 mg(4.91 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.568 ml(4.69 mmol)를 순차 첨가하여 실온에서 5시간 교반하였

다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 710 mg(5.14 mmol) (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.53 ml(3.28 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 90 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 부어 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2287를 프리체로 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2287에 10 %HCl-MeOH를 10 ml 첨가하여 5분간 방치한 후 농축하였다. 얻어진 얻은 황색 결정물 기리아마 깔대기로 여과하고 여과물을 헥산으로 세척함으로써 백색 결정상의 K-2287를 염산염으로서 245 mg(0.54 mmol, 수율 16.5 %) 얻었다.

400MHz-NMR 10.58 (1H, bs), 10.07 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.15-7.19 (3H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 5.19-5.24 (1H, m), 2.73-2.76 (4H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.06 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.41-1.59 (2H, m), m/z=419.

(실시예 126) K-2288(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티오}펜틸)아민)의 합성

4-트리플루오로메톡시티오펜놀 995 mg(5.12 mmol)를 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 715 mg(5.17 mmol), 1,5-디브로모펜탄 0.70 ml(5.14 mmol)를 순차 첨가하여 실온에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 770 mg(5.57 mmol) (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.58 ml(3.59 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 85 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 부어 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2288를 프리체로 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2288에 10 %HCl-MeOH를 10 ml 첨가하여 5분간 방치한 후 농축하였다. 얻어진 얻은 황색 결정을 기리아마 깔대기로 여과하고 여과물을 헥산으로 세척함으로써 백색 결정상의 K-2288를 염산염으로서 313 mg(0.67 mmol, 수율 18.7 %) 얻었다.

400MHz-NMR 10.53 (1H, m), 10.03 (1H, bs), 8.24-8.26 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.52-7.67 (3H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 2.76 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.69-2.78 (2H, m), 2.03 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.92-2.04 (2H, m), 1.49 (2H, tt, J=7.4 Hz, J=7.4 Hz), 1.27-1.38 (2H, m), m/z=433.

(실시예 127) K-2293(N-[4-[(4-클로로페닐)티오]부틸]-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

4-클로로티오펜놀 782 mg(5.41 mmol)을 아세트니트릴 10 ml에 용해시키고 실온에서 탄산칼륨 850 mg(6.15 mmol), 1,4-디브로모부탄 0.65 ml(5.44 mmol)를 순차 첨가하여 실온에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 775 mg(5.61 mmol) (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민 0.62 ml(3.84 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 85 °C에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 부어 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 K-2293를 프리체로 얻었다. 이어서, 얻어진 K-2293에 10 %HCl-MeOH를 10 ml 첨가하여 5분간 방치한 후 농축하였다. 얻어진 얻은 황색 결정을 기리아마 깔대기로 여과하고 여과물을 디에틸에테르로 세척함으로써 백색 결정상의 K-2293를 염산염으로서 420 mg(1.03 mmol, 수율 26.9 %) 얻었다.

400MHz-NMR 10.58 (1H, bs), 10.05 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.04 Hz), 7.52-7.67 (3H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 5.16-5.25 (1H, m), 2.70-2.74 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.40-1.57 (2H, m), m/z=369.

(실시예 128) K-2240(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(3-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}프로필)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜놀을 4-트리플루오로메틸티오펜놀로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,3-디브로모프로판으로 변환하고 백색 결정상의 K-2240 염산염을 얻었다. m/z=389.

(실시예 129) K-2263(N-[4-[(4-플루오로페닐)티오]부틸]-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜놀을 4-플루오로티오펜놀로 변환하고 백색 결정상의 K-2263 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.57 (1H, bs), 10.04 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.52 Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 5.19-5.22 (1H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.05-2.15 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.36-1.54 (2H, m), m/z=353.

(실시예 130) K-2269(N-[4-[(3-메톡시페닐)티오]부틸]-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜놀을 3-메톡시티오펜놀로 변환하고 백색 결정상의 K-2269 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.58 (1H, bs), 10.06 (1H, bs), 8.24-8.26 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 7.53-7.67 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 6.71-6.74 (2H, m), 6.64 (1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.07-2.29 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.43-1.60 (2H, m), m/z=365.

(실시예 131) K-2271(N-[4-(5-에톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)티오]부틸]-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조티아졸로 변환하고 백색 결정상의 K-2271 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.56 (1H, bs), 10.04 (1H, bs), 8.29 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87-7.92 (2H, m), 7.52-7.70 (4H, m), 7.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.2 Hz), 5.20-5.28 (1H, m), 4.02 (2H, dd, J=13.9 Hz, J=7.1 Hz), 3.27 (2H, dd, J=7.1 Hz, J=7.1 Hz), 2.20-2.60 (4H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.06 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 1.42 (3H, t, J=6.8 Hz), m/z=436.

(실시예 132) K-2279(N-([5-(3-메톡시페닐)티오]펜틸)-N-((1R)-1-(1-나프틸)에틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 3-메톡시티오펜올로, 동시에 14-디브로모부탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2279 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.51 (1H, bs), 9.99 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.89-7.99 (3H, m), 7.54-7.67 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=7.9 Hz, J=7.9 Hz), 6.75-6.79 (2H, m), 6.61-6.65 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=2.4 Hz, J=0.7 Hz), 5.14-5.24 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.68-2.79 (4H, m), 2.03 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.93-1.99 (2H, m), 1.47-1.54 (2H, m), 1.24-1.38 (2H, m), m/z=379

(실시예 133) K-2284(N-([1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(5-{[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}헵틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2284 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.54 (1H, bs), 10.43 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 5.15-5.25 (1H, bs), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 2.04 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 1.48 (2H, tt, J=7.4 Hz, J=7.4 Hz), 1.26-1.41 (2H, m), m/z=489.

(실시예 134) K-2286(N-{6-[(4-클로로페닐)티오]헥실}-N-((1R)-1-(1-나프틸)에틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 1,4-디브로모부탄을 1,6-디브로모헥산으로 변환하고, 백색 결정상의 K-2286 염산염을 얻었다. m/z=397.

(실시예 135) K-2292(N-([1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(7-{[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}헵틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,7-디브로모헵탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2292 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.48 (1H, bs), 9.98 (1H, bs), 8.26 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.54-7.68 (3H, m), 5.21 (1H, bs), 2.92 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.74 (2H, bs), 2.05 (3H, d, J=5.1 Hz), 1.97 (2H, bs), 1.42-1.50 (2H, m), 1.23-1.38 (2H, m), 1.17 (4H, bs), m/z=517.

(실시예 136) K-2295의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1-브로모-2-클로로에탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2295 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.94 (1H, bs), 10.31 (1H, bs), 8.17 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.88-7.96 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.29 (1H, s), 5.20-5.28 (1H, m), 3.47-3.59 (2H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 2.03 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=409.

(실시예 137) K-2296(N-{5-[(2,5-디클로로페닐)티오]펜틸}-N-((1R)-1-(1-나프틸)에틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,5-디클로로티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2296 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.63 (1H, bs), 10.08 (1H, bs), 8.26 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 5.18-5.28 (1H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.12-2.20 (2H, m), 2.07 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.56-1.67 (4H, m), m/z=417.

(실시예 138) K-2297(N-([1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}부틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오펜올로 변환하고 백색 결정상의 K-2297 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.59 (1H, bs), 10.08 (1H, b), 8.23 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 5.18-5.23 (1H, m), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.70-2.82 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.47-1.60 (2H, m), m/z=475.

(실시예 139) K-2298(N-{4-[(2,5-디클로로페닐)티오]부틸}-N-((1R)-1-(1-나프틸)에틸)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,5-디클로로티오펜올로 변환하고 백색 결정상의 K-2298 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.64 (1H, bs), 10.09 (1H, bs), 8.26 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89-

7.94 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (1H, dd, J=6.6 Hz, J=2.4 Hz), 5.18-5.28 (1H, m), 2.73-2.85 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.16 (2H, tt, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz), 2.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.52-1.68 (2H, m), m/z=403.

(실시예 140) K-2301(N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(6-{4-(트리플루오로메톡시)페닐}티오)헥실)아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 4-트리플루오로메톡시티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,6-디브로모헥산으로 변환하여 백색 결정상의 K-2301 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.53 (1H, bs), 10.00 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89-7.95 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 5.21 (1H, bs), 2.70-2.78 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.06 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.92-2.02 (2H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.17-1.35 (4H, m), m/z=447.

(실시예 141) K-2302(N-{4-[(2,4-디메틸페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로 변환하고 백색 결정상의 K-2302 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.60 (1H, bs), 10.05 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.84 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51-7.66 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.15-5.24 (1H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.22 (6H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.40-1.55 (2H, m), m/z=363.

(실시예 142) K-2303(N-{5-[(2,4-디메틸페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,5-디브로모헥산으로 변환하고 백색 결정상의 K-2303 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.51 (1H, bs), 10.00 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=1.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53-7.67 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.14-5.23 (1H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.24 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.92-2.01 (2H, m), 1.43-1.51 (2H, m), 1.27-1.34 (2H, m), m/z=377.

(실시예 143) K-2304(N-{4-[(4-메틸페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 4-메틸티오펜올로 변환하고 백색 결정상의 K-2304 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.55 (1H, bs), 10.03 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.93-7.95 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.06-7.86 (5H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.25 (3H, s), 2.04-2.14 (2H, m), 2.04 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.37-1.55 (2H, m), m/z=349.

(실시예 144) K-2305(N-{5-[(4-메틸페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민)의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 4-메틸티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2305 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.50 (1H, bs), 9.99 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=1.2 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.52-7.66 (3H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 5.18 (1H, bs), 2.68-2.73 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.24 (3H, s), 2.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.26-1.34 (2H, m), m/z=363.

(실시예 145) K-2275의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 3-트리플루오로메틸티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1-브로모-2-클로로에탄으로 변환하고 백색 결정상의 K-2275 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.88 (1H, bs), 10.25 (1H, bs), 8.16 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 7.52-7.65 (3H, m), 7.40 (1H, bs), 7.31-7.34 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 5.18-5.28 (1H, m), 3.53 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.91-3.06 (2H, m), 2.01 (3H, d, J=6.84 Hz), m/z=375.

(실시예 146) K-2314의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 4-메톡시티오펜올로 변환하고 백색 결정상의 K-2314 염산염을 얻었다.

400MHz-NMR 10.55 (1H, bs), 10.03 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.89-7.95 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 6.71-6.75 (2H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 3.74 (3H, s), 2.67-2.76 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.05 (2H, d, J=6.8 Hz), 1.32-1.50 (2H, m), m/z=365.

(실시예 147) K-2008의 합성

K-2293의 합성법으로 4-클로로티오펜올을 3-트리플루오로메틸티오펜올로, 동시에 1,4-디브로모부탄을 1-브로모-2-클로로에탄, (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민을 (R)-(+)-3-메톡시- α -메틸벤질아민으로 변환하고 백색 결정상의 K-2008을 얻었다. m/z=355.

(실시에 148) S-1의 합성

2,5-디메틸티오펜올 580 mg(4.20 mmol)를 아세트니트릴 6 ml에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨 785 mg(5.68 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 0.35 ml(4.21 mmol)를 순차 첨가하여 실온에서 2.5시간 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 같은 온도에서 탄산칼륨 730 mg(5.28 mmol), (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민 500 mg(3.30 mmol)를 반응계에 첨가하고 다시 90 °C에서 25시간 교반하였다. 반응 종료 후 실온에서 방냉하고 물을 첨가하여 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세척을 행하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한 후, 남은 유기물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=200:1)에 의해 정제하고 얻은 황색 시럽상의 화합물 S-1(332 mg, 1.05 mmol, 수율 31.8 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.30 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.06 (1H, s), 6.86-6.90 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.80 (H, s), 3.74 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.95-3.03 (2H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=315$.

(실시에 149) S-2의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-2를 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.22 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.86-6.88 (3H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.85-2.96 (2H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.74-1.82 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=329$.

(실시에 150) S-3의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-3를 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.22 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.85-6.89 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.42-2.55 (2H, m), 2.30- (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.56-1.70 (4H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.8$ Hz), $m/z=343$.

(실시에 151) S-4의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-4를 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.23 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.87-6.88 (3H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.85 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 2.40-2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61-1.67 (2H, m), 1.42-1.51 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=357$.

(실시에 152) S-5의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-5를 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.86-6.89 (3H, m), 6.76-6.78 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.39-2.52 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61-1.67 (2H, m), 1.39-1.50 (4H), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.29-1.34 (2H, m), $m/z=371$.

(실시에 153) S-6의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-6를 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.22 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.80-6.86 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.60-1.66 (2H, m), 1.37-1.48 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.27-1.30 (4H, m), $m/z=385$.

(실시에 154) S-7의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-7를 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) 7.23 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, $J=8.3$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.87-6.89 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61-1.67 (2H, m), 1.38-1.47 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.23-1.31 (6H, m), $m/z=399$.

(실시에 155) S-8의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1- (1-나프틸)에틸아민으로 변환

하고 거의 동일한 방법으로 S-8를 합성하였다.

$500\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83–7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.42–7.51 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.63 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.77–2.87 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=335$.

(실시예 156) S-9의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-9를 합성하였다.

$500\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.83–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.44–7.52 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.87–3.00 (2H, m), 2.64–2.77 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.81–1.88 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=349$.

(실시예 157) S-10의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-10를 합성하였다.

$500\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.86–6.89 (1H, m), 4.64 (1H, q, $J=6.2$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.55–2.65 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.65–1.70 (4H, m), 1.50 (3H, d, $J=6.2$ Hz), $m/z=363$.

(실시예 158) S-11의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-11를 합성하였다.

$500\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.45 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85–7.88 (1H, m), 7.74 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.42–7.52 (3H, m), 7.01–7.04 (2H, m), 6.87 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 4.62 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51–2.63 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.61–1.68 (2H, m), 1.44–1.57 (4H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=377$.

(실시예 159) S-12의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-12를 합성하였다.

$500\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.40–7.52 (3H, m), 6.06–6.98 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.49–2.63 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.59–1.67 (2H, m), 1.46–1.55 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.27–1.46 (4H, m), $m/z=391$.

(실시예 160) S-13의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-13를 합성하였다.

$500\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.41–7.53 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.02 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.66 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.58–1.66 (2H, m), 1.53 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.34–1.44 (2H, m), 1.26–1.30 (4H, m), $m/z=405$.

(실시예 161) S-14의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-14를 합성하였다. $m/z=419$.

(실시예 162) S-15의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,10-디브로모데칸으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-15를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.83–7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.40–7.52 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.63 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.50–2.62 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.60–1.70 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.20–1.50 (14H, m), $m/z=447$.

(실시예 163) S-16의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 1-브로모-2-클로로에탄을 1,12-디브로모도데칸으로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-16를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.63 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 1.15-1.55 (18H, m), 1.50 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=475.

(실시예 164) S-17의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-17를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (1H, s), 6.90-6.92 (1H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=315.

(실시예 165) S-18의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-18를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.80-2.93 (2H, s), 1.70-1.81 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=329.

(실시예 166) S-19의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-19를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.93-6.95 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.40-2.54 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.53-1.66 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=343.

(실시예 167) S-20의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-20를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.66-6.89 (2H, m), 6.70-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.35-1.50 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=357.

(실시예 168) S-21의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-21를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.24-1.50 (6H, m), 1.34 (2H, d, J=6.6 Hz), m/z=371.

(실시예 169) S-22의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-22를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.99 (1H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.37-2.51 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.24-1.46 (8H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=385.

(실시예 170) S-23의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-23를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.99 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.87-6.89 (1H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.55-1.64 (2H, m), 1.20-1.50 (10H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=399.

(실시예 171) S-24의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4-디메틸티오펜올로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질 메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-24를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.16 Hz), 7.83-7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.02 (2H, t, J=8.7 Hz), 2.73-2.81 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=335.

(실시예 172) S-25의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-25를 합성하였다. m/z=349.

(실시예 173) S-26의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-26를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.31 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.93-6.95 (1H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.48-2.62 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 1.43-1.53 (2H, m), 1.25-1.44 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=391.

(실시예 174) S-27의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-27를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.68-7.78 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.14-1.62 (13H, m), m/z=405.

(실시예 175) S-28의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-28를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.72 (1H, q, J=6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.50-2.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.17-1.63 (1, 5H, m), m/z=419.

(실시예 176) S-29의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로 변환하고, 거의 동일한 방법으로 S-29를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 7.05-7.12 (3H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.51 (6H, s), 1.32 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=315.

(실시예 177) S-30의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-30를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 7.05-7.09 (3H, m), 6.84-6.86 (2H, m), 6.74-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 2.50 (6H, s), 1.61-1.70 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=329.

(실시예 178) S-31의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-31를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.04-7.09 (3H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd, J=8.0 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.61 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.51 (6H, s), 2.39-2.48 (2H, m), 1.48-1.58 (4H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=343.

(실시예 179) S-32의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-32를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.3 Hz), 2.52 (6H, s), 2.38-2.49 (2H, m), 1.34-1.54 (6H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=357.

(실시예 180) S-33의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-33를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.07-7.11 (3H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.52 (6H, s), 2.36-2.50 (2H, m), 1.21-1.54 (8H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=371.

(실시예 181) S-34의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-34를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.20-7.25 (1H, m), 7.07-7.09 (3H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.32 Hz), 2.53 (6H, s), 2.36-2.50 (2H, m), 1.20-1.54 (10H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=385.

(실시예 182) S-35의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-35를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.20-7.25 (1H, m), 7.05-7.10 (3H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.53 (6H, s), 2.37-2.49 (2H, m), 1.20-1.55 (12H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=399.

(실시예 183) S-36의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-36를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.83-7.90 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.04-7.12 (3H, m), 4.59 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.77-2.86 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.50 (6H, s), 1.47 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=335.

(실시예 184) S-37의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-37를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.04-7.11 (3H, m), 4.58 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.58-2.73 (4H, m), 2.50 (6H, s), 1.68-1.75 (2H, m), 1.47 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=349.

(실시예 185) S-38의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-38를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.50 (6H, s), 1.50-1.64 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=363.

(실시예 186) S-39의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-39를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.06-7.08 (3H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.50-2.58 (2H, m), 2.51 (6H, s), 1.35-1.55 (6H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=377.

(실시예 187) S-40의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-40를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.05-7.09 (3H, m), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.50-2.62 (4H, m), 2.52 (6H, s), 1.23-1.53 (8H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=391.

(실시예 188) S-41의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을

1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-41를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.44–7.53 (3H, m), 7.07–7.09 (3H, m), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.50–2.62 (4H, m), 2.52 (6H, s), 1.20–1.53 (10H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=405$.

(실시예 189) S-42의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,6-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-42를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86–7.89 (1H, m), 7.74–7.78 (2H, m), 7.46–7.54 (3H, m), 6.99–7.10 (3H, m), 4.70–4.78 (1H, m), 2.51–2.62 (4H, m), 2.52 (6H, s), 1.07–1.84 (12H, m), 1.59 (3H, d, $J=6.1$ Hz), $m/z=419$.

(실시예 190) S-43의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-43를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.21 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.00–7.07 (2H, m), 6.80–6.87 (2H, m), 6.75–6.87 (2H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.95–2.99 (2H, m), 2.63–2.70 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.33 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=315$.

(실시예 191) S-44의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-44를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.20–7.25 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.01–7.08 (2H, m), 6.84–6.88 (2H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.83–2.95 (2H, m), 2.50–2.63 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.72–1.77 (2H, m), 1.32 (3H, d, $J=7.0$ Hz), $m/z=329$.

(실시예 192) S-45의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-45를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.22 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 6.85–6.87 (2H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.40–2.52 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.54–1.65 (4H, m), 1.32 (3H, d, $J=7.0$ Hz), $m/z=343$.

(실시예 193) S-46의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-46를 합성하였다. $m/z=357$.

(실시예 194) S-47의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-47를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.02–7.08 (2H, m), 6.86–6.89 (2H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.38–2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.56–1.62 (2H, m), 1.24–1.48 (6H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.0$ Hz), $m/z=377$.

(실시예 195) S-48의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-48를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.22 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.01–7.08 (2H, m), 6.86–6.88 (2H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.38–2.50 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.56–1.62 (2H, m), 1.33–1.45 (4H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.24–1.28 (4H, m), $m/z=385$.

(실시예 196) S-49의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-49를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.21–7.25 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.02–7.08 (2H, m), 6.87–6.89 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.76–6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70–3.74 (1H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.38–2.50 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.56–1.62 (2H, m), 1.33–1.46 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.25 (6H, bs), $m/z=399$.

(실시에 197) S-50의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-50를 합성하였다. $m/z=335$.

(실시에 198) S-51의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-51를 합성하였다.

400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.16 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 7.11 (1H, s), 6.97-7.07 (2H, m), 4.58 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.85-2.97 (2H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.22 (6H, s), 1.76-1.82 (2H, m), 1.46 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=349$.

(실시에 199) S-52의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-52를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.86 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 4.60 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.50-2.62 (2H, m), 1.60-1.68 (4H, m), 1.47 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=363$.

(실시에 200) S-53의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-53를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.17 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=1.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 4.60 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 1.41-1.53 (4H, m), 1.48 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=377$.

(실시에 201) S-54의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-54를 합성하였다. $m/z=391$.

(실시에 202) S-55의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-55를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.39-7.51 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 4.60 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.83 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.49-2.59 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.28-1.62 (10H, m), 1.48 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=405$.

(실시에 203) S-56의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,4-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-56를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 4.63 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51-2.62 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.56-1.62 (2H, m), 1.50 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.45-1.55 (2H, m), 1.50 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.45-1.55 (2H, m), 1.33-1.42 (2H, m), 1.25-1.28 (6H, m) $m/z=419$.

(실시에 204) S-57의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-57를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 7.24 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.96 (2H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.78-6.80 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.76 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.01-3.06 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.36 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=315$.

(실시에 205) S-58의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을

1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-58를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.93 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.86-2.98 (2H, m), 2.51-2.65 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.74-1.81 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=329.

(실시에 206) S-59의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-59를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22 (1H, dd, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz), 6.92 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.39-2.54 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.55-1.68 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=343.

(실시에 207) S-60의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-60를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.92 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, m), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 1.40-1.49 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=357.

(실시에 208) S-61의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-61를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.93 (2H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.88 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 1.36-1.49 (4H, n), 1.33 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.25-1.31 (2H, m), m/z=371.

(실시에 209) S-62의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-62를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.93 (2H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 2.72 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.35-1.47 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.25-1.30 (4H, m), m/z=385.

(실시에 210) S-63의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-63를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.91 (2H, s), 6.85-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.74-6.75 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.37-2.49 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 1.34-1.43 (4H, m), 1.32 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.20-1.30 (6H, m), m/z=399.

(실시에 211) S-64의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-64를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.79 (1H, s), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.76-2.84 (2H, m), 2.24 (6H, s), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=335
400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.79 (1H, s), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.76-2.84 (2H, m), 2.24 (6H, s), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=335.

(실시에 212) S-65의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-65를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.60 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.89-3.01 (2H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=349.

(실시에 213) S-66의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하

고 거의 동일한 방법으로 S-66를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.86 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.61 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.86-2.88 (2H, m), 2.53-2.64 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.60-1.70 (4H, m), 1.48 (3H, d, $J=7.0$ Hz), $m/z=363$.

(실시예 214) S-67의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-67를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.85 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 6.91 (2H, s), 6.77 (1H, s), 4.60 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.49-2.60 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.41-1.53 (4H, m), 1.47 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=377$.

(실시예 215) S-68의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-68를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.77 (1H, s), 4.61 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.57-1.64 (2H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.48 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.29-1.36 (3H, m), $m/z=391$.

(실시예 216) S-69의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-69를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.62 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51-2.60 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 1.57-1.63 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.39 (2H, bs), 1.29 (4H, bs), $m/z=405$.

(실시예 217) S-70의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3,5-디메틸티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-70를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.62 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 1.47-1.52 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.35-1.42 (2H, m), 1.24-1.30 (6H, m), $m/z=419$.

(실시예 218) S-71의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-브로모티오페놀로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-71를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.33-7.37 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.13-7.16 (2H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.59-2.75 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=365, 367$.

(실시예 219) S-72의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-브로모티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-72를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, $J=8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.78 (1H, ddd, $J=8.1$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, $J=8.2$ Hz), 2.85-2.98 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=379, 381$.

(실시예 220) S-73의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-브로모티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-73를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.37 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, $J=8.1$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.39-2.54 (2H, m), 1.51-1.69 (4H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=393, 395$.

(실시예 221) S-74의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-74를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.2 Hz, J=8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.36-1.51 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=407, 409.

(실시예 222) S-75의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-75를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.37(2H, d, J=8.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60 (2H, tt, J=7.3 Hz), 1.23-1.50 (6H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=421, 423.

(실시예 223) S-76의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-76를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.38 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.78 (1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.08-1.50 (8H, m), 1.36 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=435, 437.

(실시예 224) S-77의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-77를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.35-7.40 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.14-7.18 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 6.74-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, ds), 3.75 (1H, q, J=6.7 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.39-2.63 (2H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.20-1.50 (10H, m), 1.38 (3H, d, J=6.7 Hz), m/z=449, 451.

(실시예 225) S-78의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-78를 합성하였다. m/z=385, 387.

(실시예 226) S-79의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-79를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 4.60 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.83-3.05 (2H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=399, 401.

(실시예 227) S-80의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-80를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.28 Hz), 7.62 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.85 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=413, 415.

(실시예 228) S-81의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-81를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.40-1.65 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=427, 429.

(실시예 229) S-82의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-브로모티오펜올로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하

고 거의 동일한 방법으로 S-82를 합성하였다. $m/z=441, 443$.

(실시예 230) S-83의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-브로모티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-83를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.30 (1H, bs), 8.10 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49-7.59 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 4.96 (1H, bs), 2.80 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.54-2.74 (2H, m), 0.95-1.88 (13H, m), $m/z=455, 457$.

(실시예 231) S-84의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-브로모티오페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-84를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.35 (1H, bs), 8.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.45-7.56 (3H, m), 7.33-7.79 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 4.82 (1H, bs), 2.84 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.58-2.64 (2H, m), 1.00-1.74 (15H, m), $m/z=469, 471$.

(실시예 232) S-85의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-요오드페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-85를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.50-7.54 (2H, m), 7.21 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=2.5$ Hz), 6.61-6.65 (2H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz), $m/z=411$.

(실시예 233) S-86의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-요오드페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-86를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.50-7.53 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J=3.0$ Hz, $J=3.0$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 6.61-6.64 (2H, m), 3.88 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.73 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 2.46-2.58 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 1.55-1.67 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.8$ Hz), $m/z=425$.

(실시예 234) S-87의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-요오드페놀로, 동시에 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 변환하고 거의 동일한 방법으로 S-87를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.52 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 6.87 (2H, s), 6.74-6.80 (1H, m), 6.64 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 3.88 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.3$ Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.40-1.45 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.3$ Hz), $m/z=439$.

(실시예 235) S-88의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-88을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.52 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.77 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=2.0$ Hz), 6.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 3.88 (3H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.41-2.53 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 1.46-4.50 (2H, m), 1.39-1.45 (2H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=453$.

(실시예 236) S-89의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-89를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.52 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 3.88 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.37-1.49 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.25-1.35 (6H, m), $m/z=467$.

(실시예 237) S-90의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-90를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.53 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 3.89 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 1.38-1.47 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.25-1.35 (6H, m), $m/z=481$.

(실시에 238) S-91의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을, (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-91을 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.17-8.19 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.0Hz), 7.50-7.53 (2H, m), 7.34-7.49 (3H, m), 6.61 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.63 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.95-4.01 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=431.

(실시에 239) S-92의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을(R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-92를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.19 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.45-7.52 (5H, m), 6.61 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.63 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.56-2.69 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=445.

(실시에 240) S-93의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을(R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-93을 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.45-7.53 (5H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.58-4.64 (1H, m), 3.85-3.88 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 1.70-1.76 (2H, m) 1.40-1.55 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=459.

(실시에 241) S-94의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을(R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-94를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.40-7.53 (5H, m), 6.63 (2H, d, J=9.5 Hz), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.50-2.62 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.35-1.60 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=473.

(실시에 242) S-95의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을(R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-95를 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.17 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.45-7.53 (5H, m), 6.64 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.65 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 1.52 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.25-1.45 (6H, m), m/z=487.

(실시에 243) S-96의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-요오드페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을(R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-96을 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 8.86 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45-7.54 (5H, m), 6.65 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.64 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.51 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.24-1.43 (8H, m), m/z=501.

(실시에 244) S-97의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-나프탈렌티올로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-97을 합성하였다. m/z=337.

(실시에 245) S-98의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-98을 합성하였다.

400MHz- $^1\text{H-NMR}$ 7.75-7.77 (1H, m), 7.69-7.73 (3H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.2 Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.98-3.11 (2H, m), 2.54-2.68 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=351.

(실시에 246) S-99의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-

디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-99를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.69-7.78 (4H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.76 (1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.41-2.55 (2H, m), 1.56-1.74 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=365.

(실시예 247) S-100의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-100을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.69-7.78 (4H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd, J=8.0 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.52 (2H, m), 1.67 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.41-1.53 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=379.

(실시예 248) S-101의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-101을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.70-7.78 (4H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.37-2.51 (2H, m), 1.67 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.39-1.50 (4H, m), 1.25-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=393.

(실시예 249) S-102의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-102를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.70-7.78 (4H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79-3.82 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.41-2.54 (2H, m), 1.66 (2H, tt, J=7.4 Hz, J=7.4 Hz), 1.15-1.55 (8H, m), 1.43 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=407.

(실시예 250) S-103의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-103을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.70-7.78 (4H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 6.78 (1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.7 Hz, J=1.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, q, J=6.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.52 (2H, m), 1.66 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.15-1.55 (10H, m), m/z=421.

(실시예 251) S-104의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-104를 합성하였다. m/z=357.

(실시예 252) S-105의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-105를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.14-8.16 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 7.75-7.77 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.36-7.48 (6H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.00-3.14 (2H, m), 2.66-2.79 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=371.

(실시예 253) S-106의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-106을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.68-7.72 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.36-7.51 (6H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 1.63-1.76 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=385.

(실시예 254) S-107의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-107을 합성하였다. m/z=399.

(실시예 255) S-108의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-

디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-108을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.69-7.73 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.38-7.52 (6H, m), 4.62 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.66 (2H, tt, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz), 1.27-1.54 (6H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=413$.

(실시예 256) S-109의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-109를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.16 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 7.69-7.77 (5H, m), 7.64 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.37-7.53 (6H, m), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.48-2.62 (2H, m), 1.65 (2H, tt, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz), 1.25-1.52 (8H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=427$.

(실시예 257) S-110의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-나프탈렌티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-110을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.14 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.67-7.79 (6H, m), 7.37-7.53 (6H, m), 4.70 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.50-2.65 (2H, m), 1.65 (2H, tt, $J=7.3$ Hz, $J=7.3$ Hz), 1.05-1.60 (10H, m), 1.57 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=441$.

(실시예 258) S-111의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-111을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.14-7.22 (3H, m), 6.81-6.89 (4H, m), 6.73-6.76 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.71 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.61-2.73 (2H, m), 1.32 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=317$.

(실시예 259) S-112의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-112를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.21-7.25 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 6.77 (1H, ddd, $J=8.3$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.85-2.98 (2H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=331$.

(실시예 260) S-113의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-113을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.21-7.25 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 6.82-6.93 (4H, m), 6.75-6.79 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.41-2.55 (2H, m), 1.58-1.71 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=345$.

(실시예 261) S-114의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-114를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.21-7.26 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 6.82-6.93 (4H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.38-1.53 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=359$.

(실시예 262) S-115의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-115를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.19-7.24 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 6.81-6.91 (4H, m), 6.74-6.77 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.36-2.50 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 1.23-1.48 (6H, m), 1.32 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=373$.

(실시예 263) S-116의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-116을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21-7.27 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.80-3.83 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.85 (1H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 1.36-1.66 (6H, m), 1.47 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.18-1.30 (4H, m), m/z=387.

(실시예 264) S-117의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-117을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21-7.25 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 6.82-6.94 (4H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.86 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.20-1.60 (10H, m), 1.20-1.60 (10H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=401.

(실시예 265) S-118의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-118을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.40-7.51 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=7.6 Hz, J=1.7 Hz), 7.18 (1H, ddd, J=7.8 Hz, J=7.8 Hz, J=1.7 Hz), 6.81-6.88 (2H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.84 (3H, s), 3.05 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.73-2.82 (2H, m), 1.48, (2H, d, J=6.6 Hz), m/z=337.

(실시예 266) S-119의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-119를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.6 Hz, J=1.5 Hz), 7.14 (1H, ddd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, J=1.5 Hz), 6.87 (1H, dd, J=7.6 Hz, J=1.2 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.1 Hz), 4.61 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.84 (3H, s), 2.85-2.99 (2H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 1.47 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=351.

(실시예 267) S-120의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-120을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.8 Hz, J=1.6 Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 6.89 (ddd, J=7.6 Hz, J=7.6 Hz, J=1.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=1.2 Hz), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.86 (3H, s), 2.83-2.88 (2H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 1.64-1.70 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=365.

(실시예 268) S-121의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-121을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.6 Hz, J=1.7 Hz), 7.15 (1H, ddd, J=7.6 Hz, J=7.6 Hz, J=1.7 Hz), 6.90 (1H, ddd, J=7.6 Hz, J=7.6 Hz, J=1.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.2 Hz, J=1.1 Hz), 4.61 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.87 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.62 (2H, m), 1.40-1.48 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=379.

(실시예 269) S-122의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-122를 합성하였다. m/z=393.

(실시예 270) S-123의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-123을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.41-7.51 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.6 Hz, J=1.5 Hz), 7.12-7.17 (1H,), 6.90 (1H, ddd, J=7.6 Hz, J=7.6 Hz, J=1.2 Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.05-1.64 (13H, m), m/z=407.

(실시예 271) S-124의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을

1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-124를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.46-7.55 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, $J=1.7$ Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 4.70 (1H, bs), 3.88 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.52-2.64 (2H, m), 1.05-1.65 (15H, m), $m/z=421$.

(실시예 272) S-125의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-125를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.83-6.89 (4H, m), 6.77 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz), $J=2.6$ Hz, $J=1.0$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J=7.5$ Hz, $J=2.6$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.74 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.02-3.06 (2H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=317$.

(실시예 273) S-126의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-126을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.86-6.89 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, $J=2.1$ Hz), 6.78 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.2$ Hz), 6.70 (1H, ddd, $J=8.4$ Hz, $J=2.7$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.88-3.02 (2H, m), 2.51-2.66 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=331$.

(실시예 274) S-127의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-127을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.86-6.89 (3H, m), 6.83-6.84 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 6.69 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 1.53-1.72 (4H, m), 1.34 (4H, m), $m/z=345$.

(실시예 275) S-128의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-128을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.37-1.52 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=359$.

(실시예 276) S-129의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-129를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.24 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.86-6.90 (3H, m), 6.83-6.85 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 6.69 (1H, ddd, $J=8.3$ Hz, $J=2.6$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.37-2.51 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.24-1.52 (6H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=373$.

(실시예 277) S-130의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-130을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.24 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.86-6.90 (3H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.69 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.74 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 1.19-1.49 (8H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=387$.

(실시예 278) S-131의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-131을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 7.23 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.87-6.91 (3H, m), 6.84-6.85 (1H, m), 6.78 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=0.8$ Hz), 6.69 (1H, ddd, $J=8.0$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=0.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.73 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.20-1.50 (10H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=401$.

(실시예 279) S-132의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-132를 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.42-7.55 (3H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 4.63 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.76 (1H, s), 3.08 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.76-2.87 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.5$ Hz), $m/z=337$.

(실시예 280) S-133의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-133을 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.18 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.16 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, $J=7.8$ Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 4.61 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 2.91-3.04 (2H, m), 2.62-2.76 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.48 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=351$.

(실시예 281) S-134의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-134를 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.17 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=6.84$ Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.16 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, $J=7.8$ Hz), 6.83-6.88 (2H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.51-2.65 (2H, m), 1.59-1.73 (4H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=365$.

(실시예 282) S-135의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-135를 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.17 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 6.84 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, $J=2.1$ Hz), 6.69 (1H, q, $J=6.6$ Hz), $J=2.4$ Hz, $J=0.7$ Hz), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=379$.

(실시예 283) S-136의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-136를 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.80-7.88 (2H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 7.41-7.53 (3H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.83 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, $J=2.1$ Hz), 6.68 (1H, ddd, $J=8.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=0.9$ Hz), 4.67 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.87 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 1.25-1.66 (11H, m), $m/z=393$.

(실시예 284) S-137의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-137를 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.16 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, $J=8.1$ Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.68 (1H, ddd, $J=8.3$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=0.7$ Hz), 4.70-4.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 1.05-1.65 (13H, m), $m/z=407$.

(실시예 285) S-138의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 3-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-138를 합성하였다.

400MHz- ^1H -NMR 8.14 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87-7.89 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, $J=8.1$ Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 6.68 (1H, ddd, $J=8.3$ Hz, $J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz), 4.75 (1H, bs), 3.78 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.53-2.66 (2H, m), 1.00-1.75 (15H, m), $m/z=421$.

(실시예 286) S-139의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-139를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.75-6.88 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.88-2.93 (2H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=317.

(실시예 287) S-140의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-140을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.77 (1H, ddd, J=8.2 Hz, J=2.7 Hz, J=1.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.77-2.89 (2H, m), 2.49-2.64 (2H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=331.

(실시예 288) S-141의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-141을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.85-6.89 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.75-2.80 (2H, m), 2.33-2.53 (2H, m), 1.53-1.62 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=345.

(실시예 289) S-142의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-142를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.76-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.78 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.36-1.50 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=359.

(실시예 290) S-143의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-143을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 6.76-6.80 (1H,), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.78 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 1.21-1.59 (8H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=373.

(실시예 291) S-144의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-144를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.0 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.76-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.75 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 1.20-1.30 (4H, m), 1.32-1.40 (2H, m), 1.37 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=387.

(실시예 292) S-145의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-145를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.29-7.33 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 6.79-6.85 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.81-3.84 (1H, m), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.43-2.56 (2H, m), 1.43-1.60 (4H, m), 1.19-1.40 (8H, m), 1.48 (3H, d, J=5.9 Hz), m/z=401.

(실시예 293) S-146의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-146을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 6.75-6.80 (2H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.78 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.68-2.78 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=337.

(실시예 294) S-147의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-147을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.46-7.52 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 6.77-6.82 (2H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.78 (3H, s), 2.79-2.92 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=351.

(실시예 295) S-148의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-148을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 6.78-6.82 (2H, m), 4.62 (1H, q, J=6.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.49-2.63 (2H, m), 1.46-1.68 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.4 Hz), m/z=365.

(실시예 296) S-149의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-149를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 6.79-6.83 (2H, m), 4.68 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.78 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.48-2.61 (2H, m), 1.46-1.60 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.36-1.44 (2H, m), m/z=379.

(실시예 297) S-150의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-150을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.41-7.54 (3H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 4.63 (1H, q, J=6.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.75-2.79 (2H, m), 2.49-2.61 (2H, m), 1.24-1.58 (8H, m), m/z=393.

(실시예 298) S-151의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-151을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 4.69 (1H, bs), 3.80 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.00-1.64 (13H, m), m/z=407.

(실시예 299) S-152의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-152를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15(1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.89(1H, m), 7.71-7.77(2H, m), 7.45-7.54(3H, m), 7.29-7.33(2H, m), 6.80-6.85(2H, m), 4.66-4.76(1H, m), 3.78(3H, s), 2.78(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.05-1.56(15H, m), m/z=421.

(실시예 300) S-153의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-153을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.96-7.06(1H, m), 6.82-6.86(2H, M), 6.74-6.77(1H, m), 3.80(3H, s), 3.70(1H, q, J=6.6 Hz), 3.03(2H, t, J=6.0 Hz), 2.55-2.67(2H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=359.

(실시예 301) S-154의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-154를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 6.97-7.06(1H, m), 6.84-6.87(2H, m), 6.74-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.70(1H, q, J=6.6 Hz), 2.90-3.03(2H, m), 2.49-2.65(2H, m), 1.66-1.75(2H, m), 1.33(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=373.

(실시예 302) S-155의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-155를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 6.97-7.06(1H, m), 6.84-6.88(2H, m), 6.76-6.78(1H, m), 3.81(3H, s), 3.70(1H, q, J=6.6 Hz), 2.91(2H, t, J=6.6 Hz), 2.37-2.53(2H, m), 1.53-1.63(4H, m), 1.32(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=387.

(실시예 303) S-156의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-156을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.96-7.05(1H, m), 6.85-6.89(2H, m), 6.75-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.71(1H, q, J=6.5 Hz), 2.91(2H, t, J=7.3 Hz), 2.37-2.51(2H, m), 1.50-1.59(2H, m), 1.36-1.46(4H, m), 1.33(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=401.

(실시예 304) S-157의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-157을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 6.97-7.06(1H, m), 6.86-6.89(2H, m), 6.78-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 2.91(2H, t, J=7.3 Hz), 2.37-2.51(2H, m), 1.51-1.58(2H, m), 1.23-1.49(6H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=415.

(실시예 305) S-158의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-158을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.24(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.97-7.05(1H, m), 6.88-6.90(2H, m), 6.78(1H, m), 3.81(3H, s), 3.74(1H, q, J=6.7 Hz), 2.91(2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.51(2H, m), 1.20-1.58(8H, m), 1.36(3H, d, J=6.7 Hz), m/z=429.

(실시예 306) S-159의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-159를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.22-7.26(1H, m), 6.97-7.05(1H, m), 6.89-6.92(2H, m), 6.78-6.81(1H, m), 3.81(3H, s), 3.77(1H, q, J=6.6 Hz), 2.91(2H, t, J=7.4 Hz), 2.40-2.54(2H, m), 1.17-1.57(12H, m), 1.40(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=443.

(실시예 307) S-160의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-160을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15(1H, d, J=8.3 Hz), 7.84-7.89(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.3 Hz), 7.61(1H, d, J=7.1 Hz), 7.48(1H, d, J=7.1 Hz), 7.43-7.52(3H, m), 6.95-7.03(1H, m), 4.61(1H, q, J=6.6 Hz), 3.06(2H, t, J=6.1 Hz), 2.65-2.75(2H, m), 1.48(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=379.

(실시예 308) S-161의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-161를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.3 Hz), 7.61(1H, d, J=6.6 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 6.95-7.04(1H, m), 4.60(1H, q, J=6.5 Hz), 2.93-3.05(2H, m), 2.61-2.75(2H, m), 1.68-1.78(2H, m), 1.48(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=393.

(실시예 309) S-162의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-162를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.87(1H, m), 7.73(1H, d, J=8.3 Hz), 7.62(1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 6.95-7.04(1H, m), 4.61(1H, q, J=6.6 Hz), 2.90(2H, t, J=6.7 Hz), 2.48-2.62(2H, m), 1.57-1.63(4H, m), 1.48(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=407.

(실시예 310) S-163의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-163를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.3 Hz), 7.63(1H, d, J=6.8 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 6.95-7.04(1H, m), 4.61(1H, q, J=6.6 Hz), 2.90(2H, t, J=7.2 Hz), 2.48-

2.62(2H, m), 1.38-1.58(6H, m), 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=421.

(실시예 311) S-164의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-164를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.1 Hz), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 6.98-7.02(1H, m), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 2.89(2H, t, J=7.3 Hz), 2.47-2.62(2H, m), 1.23-1.57(8H, m), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=435.

(실시예 312) S-165의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-165를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.13(1H, d, J=8.3 Hz), 7.87-7.89(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.0 Hz), 7.47-7.56(3H, m), 6.95-7.04(1H, m), 4.79(1H, q, J=6.4 Hz), 2.87(2H, t, J=7.3 Hz), 2.52-2.68(2H, m), 1.02-1.70(10H, m), 1.65(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=449.

(실시예 313) S-166의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-166을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.11(1H, d, J=8.5 Hz), 7.88-7.91(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.3 Hz), 7.44-7.57(3H, m), 6.95-7.03(1H, m), 4.89(1H, bs), 2.88(2H, t, J=7.3 Hz), 2.54-2.72(2H, m), 1.00-1.80(15H, m), m/z=463.

(실시예 314) S-167의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-167을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.80(1H, d, J=1.7 Hz), 7.63(1H, dd, J=8.6 Hz, J=1.2 Hz), 7.18-7.28(2H, m), 6.86-6.90(2H, m), 6.74-6.78(1H, m), 3.80(3H, s), 3.77-3.82(1H, m), 3.43-3.47(2H, m), 2.85-3.00(2H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=378.

(실시예 315) S-168의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-168을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.79(1H, d, J=2.0 Hz), 7.63(1H, d, J=8.2 Hz), 7.19-7.27(2H, m), 6.87-6.89(2H, m), 6.77-6.79(1H, m), 3.80(3H, s), 3.74(1H, q, J=6.6 Hz), 3.33-3.47(2H, m), 2.55-2.72(2H, m), 1.93-2.00(2H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=392.

(실시예 316) S-169의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-169를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.82(1H, d, J=2.0 Hz), 7.63(1H, d, J=8.5 Hz), 7.21-7.27(2H, m), 6.87-6.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.80(3H, s), 3.73(1H, q, J=6.6 Hz), 3.32(2H, t, J=7.3 Hz), 2.45-2.60(2H, m), 1.78-1.90(2H, m), 1.59-1.65(2H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=406.

(실시예 317) S-170의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-170을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.83(1H, d, J=2.0 Hz), 7.63(1H, d, J=7.6 Hz), 7.20-7.27(2H, m), 6.86-6.87(2H, m), 6.75-6.78(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.8 Hz), 3.31(2H, t, J=7.3 Hz), 2.41-2.55(2H, m), 1.80(2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.43-1.57(4H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=420.

(실시예 318) S-171의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-171을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.82-7.83(1H, m), 7.63(1H, dd, J=8.6 Hz, J=1.7 Hz), 7.19-7.26(2H, m), 6.88-6.93(2H, m), 6.75-6.81(1H, m), 3.82(3H, s), 3.75-3.83(1H, m), 3.30(2H, t, J=7.3 Hz), 2.42-2.56(2H, m), 1.79(2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.30-1.56(6H, m), 1.40(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=434.

(실시예 319) S-172의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-172를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.83(1H, d, J=2.2 Hz), 7.63(1H, d, J=8.3 Hz), 7.24-7.27(2H, m), 6.89-6.92(2H, m), 6.77-6.80(1H, m), 3.81(3H, s), 3.77(1H, q, J=6.6 Hz), 3.31(2H, t, J=7.3 Hz), 2.41-2.45(2H, m), 1.79(2H, tt, J=7.3 Hz, =7.3 Hz), 1.21-1.55(8H, m), 1.40(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=448.

(실시예 320) S-173의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-173을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.83(1H, d, J=1.6 Hz), 7.63(1H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.27(2H, m), 6.91-6.94(2H, m), 6.80(1H, dd, J=8.3 Hz, J=2.7 Hz), 3.82(3H, s), 3.78-3.85(1H, m), 3.31(2H, t, J=8.8 Hz), 2.42-2.53(2H, m), 1.79(2H, tt, J=8.8 Hz, J=8.8 Hz), 1.20-1.57(10H, m), 1.43(3H, d, J=6.3 Hz), m/z=462.

(실시예 321) S-174의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-174를 합성하였다. m/z=398.

(실시예 322) S-175의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-175를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=7.3 Hz), 7.84-7.88(1H, m), 7.73-7.76(2H, m), 7.64(1H, d, J=7.8 Hz), 7.62(1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.48(3H, m), 7.23-7.26(1H, m), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 3.35-3.50(2H, m), 2.67-2.82(2H, m), 2.01(2H, tt, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=412.

(실시예 323) S-176의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-176을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.1 Hz), 7.84-7.87(1H, m), 8.80(1H, d, J=1.9 Hz), 7.73(1H, d, J=8.3 Hz), 7.65(1H, d, J=6.8 Hz), 7.62(1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.52(3H, m), 7.23-7.26(1H, m), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 3.31(2H, t, J=7.2 Hz), 2.56-2.70(2H, m), 1.82-1.90(2H, m), 1.68(2H, tt, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz), 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=426.

(실시예 324) S-177의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-177을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.82-7.87(2H, m), 7.71-7.42(1H, m), 7.58-7.64(2H, m), 7.41-7.52(3H, m), 7.23-7.26(1H, m), 4.62(1H, q, J=6.6 Hz), 3.30(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.65(2H, m), 1.79(2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.58-1.60(4H, m), 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=440.

(실시예 325) S-178의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-178을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.5 Hz), 7.82-7.88(2H, m), 7.71-7.75(1H, m), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.62(1H, d, J=8.5 Hz), 7.42-7.52(3H, m), 7.23-7.26(1H, m), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 3.29(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.78(2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.32-1.56(6H, m), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=454.

(실시예 326) S-179의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-179를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15(1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.82-7.83(1H, m), 7.72-7.78(2H, m), 7.62(1H, dd, J=8.6 Hz, J=0.5 Hz), 7.45-7.55(3H, m), 7.23-7.26(1H, m), 4.71(1H, q, J=6.6 Hz), 3.29(1H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.66(2H, m), 1.71-1.80(2H, m), 1.58(3H, d, J=6.6 Hz), 1.06-1.64(8H, m), m/z=468.

(실시예 327) S-180의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-클로로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각

각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-180을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.83(1H, d, J=2.4 Hz), 7.45(1H, d, J=8.0 Hz), 7.71(1H, d, J=6.8 Hz), 7.62(1H, d, J=8.6 Hz), 7.45-7.54(1H, m), 7.23-7.24(1H, m), 4.70(1H, q, J=6.6 Hz), 3.30(2H, t, J=7.3 Hz), 2.52-2.65(2H, m), 1.68-1.84(2H, m), 1.56(3H, d, J=6.6 Hz), 1.06-1.59(10H, m), m/z=482.

(실시예 328) S-181의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-181을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, d, J=8.0 Hz), 6.84-6.87(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.69(1H, q, J=6.6 Hz), 3.06-3.19(2H, m), 2.50-2.66(2H, m), 1.69(2H, tt, J=7.0 Hz, J=7.0 Hz), 1.33(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=424, 426.

(실시예 329) S-182의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-182를 합성하였다. m/z=438, 440.

(실시예 330) S-183의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-183을 합성하였다. m/z=452, 454.

(실시예 331) S-184의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-184를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.24(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.88(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.05(2H, t, J=7.3 Hz), 3.81(3H, s), 3.71(1H, q, J=6.5 Hz), 2.38-2.52(2H, m), 1.55(2H, tt, J=7.1 Hz, J=7.1 Hz), 1.36-1.50(4H, m), 1.34(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=466, 468.

(실시예 332) S-185의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-185를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.86-6.89(2H, m), 6.76-6.81(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 3.05(2H, t, J=7.3 Hz), 2.37-2.52(2H, m), 1.55(2H, tt, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz), 1.23-1.49(6H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=480, 482.

(실시예 333) S-186의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-186을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.24(1H, dd, J=8.2 Hz, J=8.2 Hz), 6.87-6.90(2H, m), 6.76-6.81(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 3.05(2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.51(2H, m), 1.55(2H, tt, J=7.3 Hz), 1.20-1.49(8H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=494, 496.

(실시예 334) S-187의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-187을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.24(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.88-6.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.73(1H, q, J=6.6 Hz), 3.06(2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.53(2H, m), 1.55(2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.20-1.50(10H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=508, 510.

(실시예 335) S-188의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-188을 합성하였다. m/z=444, 446.

(실시예 336) S-189의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-189를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=7.8 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.0 Hz), 7.60(1H, d, J=6.8 Hz), 7.74-7.52(3H, m), 4.60(1H, q, J=6.5 Hz), 3.08-3.21(2H, m), 2.61-2.75(2H, m), 1.69-1.76(2H, m), 1.49(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=458, 460.

(실시예 337) S-190의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-190을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.40(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.82-7.88(1H, m), 7.69-7.75(2H, m), 7.43-7.51(3H, m), 4.04(1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.47-2.70 (4H, m), 1.78-1.82(4H, m), 1.53(3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=472$, 474.

(실시예 338) S-191의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-191을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.17(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66(1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.45-7.53(3H, m), 4.64(1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.03(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.49-2.63(2H, m), 1.35-1.60(9H, m), $m/z=486$, 488.

(실시예 339) S-192의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-192를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.16(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.86-7.89(1H, m), 7.76(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.70(1H, bs), 7.46-7.54(3H, m), 4.69(1H, bs), 3.02(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.25-1.60(11H, m), $m/z=500$, 502.

(실시예 340) S-193의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-193를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.15(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86-7.89(1H, m), 7.70-7.78(1H, m), 7.46-7.55(3H, m), 4.74(1H, bs), 3.03(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.50-2.66(2H, m), 1.05-1.65(13H, m), $m/z=514$, 516.

(실시예 341) S-194의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라클로로-4-머캅토피리딘으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-194를 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.15(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86-7.89(1H, m), 7.72-7.78(2H, m), 7.46-7.54(3H, m), 4.72(1H, q, $J=7.2$ Hz), 3.04(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.52-2.57(2H, m), 1.00-1.56(12H, m), 1.58(3H, d, $J=6.2$ Hz), $m/z=528$, 530.

(실시예 342) S-195의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-195를 합성하였다. $m/z=447$.

(실시예 343) S-196의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-196을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.16(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.84-7.86(1H, m), 7.73(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.60(1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.43-7.51(3H, m), 4.59(1H, q, $J=6.2$ Hz), 3.02-3.15(2H, m), 2.60-2.74(2H, m), 1.67-1.77(2H, m), 1.48(3H, d, $J=8.2$ Hz), $m/z=461$.

(실시예 344) S-197의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-197을 합성하였다.

$400\text{MHz-}^1\text{H-NMR}$ 8.17(1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.66(1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.45-7.53(3H, m), 4.64(1H, q, $J=6.4$ Hz), 2.99(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.50-2.63(2H, m), 1.48-1.60(4H, m), 1.52(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.26-2.14(4H, m), $m/z=503$.

(실시예 345) S-198의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-

(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-198을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 81.7(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85-7.88(1H, M), 7.74(1H, D, $J=8.3$ Hz), 7.66(1H, D, $J=6.8$ Hz), 7.45-7.52(3H, m), 4.65(1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.00(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.50-2.63(2H, m), 1.47-1.60(4H, m), 1.52(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.23-1.41(6H, m), $m/z=517$.

(실시예 346) S-199의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-199를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.69(1H, d, $J=6.1$ Hz), 7.45-7.53(3H, m), 4.67(1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.01(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.20-1.70(15H, m), $m/z=531$.

(실시예 347) S-200의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,10-디브로모데칸, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-200을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.51-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.44-7.52(3H, m), 4.62(1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.02(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.50-2.62(2H, m), 1.54-1.62(2H, m), 1.49(3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.00-1.54(14H, m), $m/z=559$.

(실시예 348) S-201의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,3,5,6-테트라플루오로-4-트리플루오로메틸티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,12-디브로모도데칸, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-201을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.45-7.53(3H, m), 4.64(1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.03(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.50-2.63(2H, m), 1.20-1.63(18H, m), 1.51(3H, d, $J=6.6$ Hz), $m/z=587$.

(실시예 349) S-202의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-이소프로필티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-202를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.84-7.87(1H, m), 7.72(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.41-7.54(3H, m), 7.23-7.27(2H, m), 7.13-7.16(1H, m), 7.03-7.07(1H, m), 4.63(1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.45-3.54(1H, m), 3.04(2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.81(2H, t, $J=6.8$ Hz), 1.48(2H, d, $J=6.5$ Hz), 1.19-1.22(6H, m), $m/z=349$.

(실시예 350) S-203의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-이소프로필티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-203을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.86(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.73(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63(1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.43-7.51(3H, m), 7.22-7.29(2H, m), 7.08-7.17(2H, m), 4.60(1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.42-3.50(1H, m), 2.87-3.00(2H, m), 2.62-2.76(2H, m), 1.79-1.86(2H, m), 1.48(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.18-1.22(6H, m), $m/z=363$.

(실시예 351) S-204의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-이소프로필티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-204를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.85-7.87(1H, m), 7.73(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63(1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.44-7.51(3H, m), 7.22-7.27(2H, m), 7.07-7.18(2H, m), 4.61(1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.44-3.53(1H, m), 2.85(2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.51-2.65(2H, m), 1.63-1.70(4H, m), 1.48(3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.21(6H, d, $J=6.8$ Hz), $m/z=377$.

(실시예 352) S-205의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-이소프로필티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-205를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.73(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.22-7.28(2H, m), 7.08-7.18(2H, m), 4.61(1H, q, $J=6.5$ Hz), 3.42-3.53(1H, m), 2.85(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.49-2.62(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 1.40-1.56(4H, m), 1.48(3H, d, $J=6.5$

Hz), 1.21(6H, d, J=6.8 Hz), m/z=391.

(실시예 353) S-206의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-이소프로필티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-206을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.73(1H, d, J=8.3 Hz), 7.64(1H, d, J=6.8 Hz), 7.41-7.52(3H, m), 7.21-7.29(2H, m), 7.09-7.17(2H, m), 4.62(1H, q, J=6.5 Hz), 3.43-3.53(1H, m), 2.84(2H, t, J=7.3 Hz), 2.49(2.62(2H, m), 1.58-1.66(2H, m), 1.45-1.55(2H, m), 1.25-1.45(4H, m), 1.49(3H, m), 1.21-1.23(6H, m), m/z=405.

(실시예 354) S-207의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-이소프로필티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-207을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.0 Hz), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.22-7.29(2H, m), 7.09-7.17(2H, m), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 3.43-3.54(1H, m), 2.85(2H, t, J=7.4 Hz), 2.49-2.62(2H, m), 1.57-1.65(2H, m), 1.36-1.55(4H, m), 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), 1.25-1.30(4H, m), 1.20-1.25(6H, m), m/z=419.

(실시예 355) S-208의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-이소프로필티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-208을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.5 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.0 Hz), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.53(3H, m), 7.23-7.29(2H, m), 7.09-7.17(2H, m), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 3.43-3.54(1H, m), 2.85(2H, t, J=7.4 Hz), 2.50-2.62(2H, m), 1.58-1.67(2H, m), 1.24-1.52(10H, m), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), 1.22(6H, d, J=6.8 Hz), m/z=433.

(실시예 356) S-209의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-209를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.29(1H, s), 7.23(1H, dd, J=8.3 Hz, J=8.3 Hz), 6.87-6.89(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.80(3H, s), 3.76(1H, q, J=6.6 Hz), 3.03(2H, t, J=6.5 Hz), 2.70-2.85(2H, m), 1.36(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=389, 391.

(실시예 357) S-210의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-210을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.30(1H, s), 7.22-7.25(1H, m), 6.87-6.90(2H, m), 6.77-6.80(1H, m), 3.81(3H, s), 3.74(1H, q, J=6.5 Hz), 2.89-3.03(2H, m), 2.54-2.70(2H, m), 1.77-1.85(2H, m), 1.36(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=403, 405.

(실시예 358) S-211의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-211을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.21-7.27(2H, m), 6.86-6.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 2.86-2.91(2H, m), 2.43-2.58(2H, m), 1.58-1.76(4H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=419, 421.

(실시예 359) S-212의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-212를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.21-7.26(2H, m), 6.87-6.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 2.89(2H, t, J=7.3 Hz), 2.41-2.55(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 1.43-1.56(4H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=431, 433.

(실시예 360) S-213의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-213을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.21-7.26(2H, m), 6.87-6.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 2.88(2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.53(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 1.28-1.52(6H, m), m/z=431, 433.

m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=445, 447.

(실시예 361) S-214의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-214를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.21-7.26(2H, m), 6.87-6.91(2H, m), 6.76-6.80(2H, m), 3.81(3H, s), 3.73(1H, q, J=6.6 Hz), 2.89(2H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.53(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 1.39-1.48(4H, m), 1.25-1.37(6H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=459, 461.

(실시예 362) S-215의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-215를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.44(1H, s), 7.25(1H, s), 7.24(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 6.87-6.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.73(1H, q, J=6.6 Hz), 2.89(1H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 1.40-1.50(4H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), 1.25-1.35(6H, m), m/z=473, 735.

(실시예 363) S-216의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-216를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.20(1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.0 Hz), 7.64(1H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.52(3H, m), 7.43(1H, s), 7.29(1H, s), 4.63(1H, q, J=6.5 Hz), 2.90-3.05(2H, m), 2.64-2.80(2H, m), 1.81-1.89(2H, m), 1.52(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=423, 425.

(실시예 364) S-217의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-217을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.3 Hz), 7.66(1H, d, J=6.8 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.44(1H, s), 7.23(1H, s), 4.65(1H, q, J=6.6 Hz), 2.86(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.66(2H, m), 1.30-1.73(8H, m), 1.52(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=465, 467.

(실시예 365) S-218의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-218를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.3 Hz), 7.68(1H, d, J=6.6 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.68(1H, d, J=6.6 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.43(1H, s), 7.24(1H, s), 4.66(1H, q, J=6.4 Hz), 2.87(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.25-1.70(10H, m), 1.53(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=423, 425.

(실시예 366) S-219의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2,4,5-트리클로로티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-219를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.89(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.3 Hz), 7.68(1H, bs), 7.45-7.53(3H, m), 7.44(1H, s), 7.24(1H, s), 4.67(1H, bs), 2.88(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.23-1.71(15H, m), m/z=493, 495.

(실시예 367) S-220의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-메톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-220을 합성하였다. m/z=402.

(실시예 368) S-221의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-메톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로 에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-221을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.71(1H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.24(2H, m), 6.98(1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.4 Hz), 6.87-6.89(2H, m), 6.77(1H, ddd, J=8.0 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 4.06(2H, q, J=6.9 Hz), 3.80(3H, s), 3.28(2H, t, J=7.5 Hz), 2.45-2.61(2H, m), 1.75-1.88(2H, m), 1.58-1.70(2H, m), 1.44(3H, t, J=7.5 Hz), 1.35(3H, d, J=6.9 Hz), m/z=416.

(실시예 369) S-222의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-메톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로

로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-222를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.25(2H, m), 6.99(1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 6.87-6.90(2H, m), 6.76-6.77(1H, m), 4.03-4.11(2H, m), 3.81(3H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 3.27(2H, t, J=7.6 Hz), 2.41-2.54(2H, m), 1.74(1.82(2H, m), 1.41-1.56(4H, m), 1.44(3H, t, J=6.8 Hz), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=430.

(실시예 370) S-223의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-223을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.73(1H, d, J=9.0 Hz), 7.20-7.25(2H, m), 6.99(1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 6.88-6.90(2H, m), 6.77(1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 4.06-(2H, q, J=7.0 Hz), 3.81(3H, s), 3.73(1H, q, J=6.0 Hz), 3.27(2H, t, J=7.3 Hz), 2.40-2.53(2H, m), 1.74-1.81(2H, m), 1.25-1.53(6H, m), 1.44(3H, t, J=7.0 Hz), 1.35(3H, d, J=6.0 Hz), m/z=444.

(실시예 371) S-224의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-224를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.72(1H, d, J=9.0 Hz), 7.25(1H, dd, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz), 7.21(1H, d, J=2.4 Hz), 6.98(1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.4 Hz), 6.78-6.82(1H, m), 4.06(3H, q, J=7.0 Hz), 3.82(3H, s), 3.79-3.85(1H, m), 3.27(2H, t, J=7.3 Hz), 2.43-2.56(2H, m), 1.73-1.80(2H, m), 1.18-1.57(11H, m), 1.44(3H, t, J=7.0 Hz), m/z=458.

(실시예 372) S-225의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-225를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.23(1H, d, J=8.8 Hz), 7.21-7.24(2H, m), 6.99(1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 6.87-6.91(2H, m), 6.76-6.80(1H, m), 4.06(2H, q, J=7.0 Hz), 3.81(3H, s), 3.75(1H, q, J=6.6 Hz), 3.28(2H, t, J=7.3 Hz), 1.99-2.53(2H, m), 1.74-1.81(2H, m), 1.24-1.48(10H, m), 1.44(3H, t, J=7.0 Hz), 1.37(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=472.

(실시예 373) S-226의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조아졸로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-226를 합성하였다. m/z=408.

(실시예 374) S-227의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-227을 합성하였다. m/z=422.

(실시예 375) S-228의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-228을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.3 Hz), 7.84-7.88(1H, m), 7.73(1H, d, J=8.3 Hz), 7.70(1H, d, J=9.0 Hz), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.20(1H, d, J=2.4 Hz), 6.97(1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.4 Hz), 4.63(1H, q, J=6.6 Hz), 4.05(2H, q, J=7.0 Hz), 3.28(2H, dt, J=9.2 Hz, J=1.2 Hz), 2.55-2.69(2H, m), 1.81-1.90(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), 1.43(3H, t, J=7.0 Hz), m/z=436.

(실시예 376) S-229의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-229를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.83-7.88(1H, m), 7.73(1H, d, J=8.0 Hz), 7.72(1H, d, J=8.8 Hz), 7.64(1H, d, J=7.3 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.20(1H, d, J=2.4 Hz), 6.98(1H, dd, J=9.0 Hz, J=2.7 Hz), 4.62(1H, q, J=6.5 Hz), 4.06(2H, q, J=7.0 Hz), 3.27(2H, t, J=7.3 Hz), 2.52-2.65(2H, m), 1.70-1.82(2H, m), 1.49(3H, d, J=6.5 Hz), 1.44(3H, t, J=7.0 Hz), 1.41-1.60(4H, m), m/z=450.

(실시예 377) S-230의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 6-에톡시-2-머캅토벤조아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-230을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.5 Hz), 7.82-7.88(1H, m), 7.71-7.75(2H, m), 7.66(1H, d, J=2.7 Hz),

6.98(1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 4.64(1H, q, J=6.4 Hz), 4.05(2H, q, J=7.0 Hz), 3.26(2H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.64(2H, m), 1.73-1.81(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 1.51(3H, d, J=6.4 Hz), 1.43(3H, t, J=7.0 Hz), m/z=464.

(실시예 378) S-231의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 6-에톡시-2-머캅토벤조아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-231을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.15(1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.72-7.78(2H, m), 7.72(1H, d, J=9.1 Hz), 7.45-7.55(3H, m), 6.98(1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 4.72(1H, q, J=6.4 Hz), 4.05(2H, q, J=7.0 Hz), 3.25(2H, t, J=7.3 Hz), 2.52-2.66(2H, m), 1.64-1.82(2H, m), 1.59(3H, d, J=6.4 Hz), 1.43(3H, t, J=7.0 Hz), 1.03-1.68(3H, m), m/z=478.

(실시예 379) S-232의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 6-에톡시-2-머캅토벤조아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-232를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.5 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.68-7.76(3H, m), 7.45-7.53(3H, m), 7.21(1H, d, J=2.4 Hz), 6.98(1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 4.67(1H, q, J=6.4 Hz), 4.06(2H, q, J=7.0 Hz), 3.27(2H, t, J=7.4 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.69-1.80(2H, m), 1.54(3H, d, J=6.4 Hz), 1.43(3H, t, J=7.0 Hz), 1.20-1.60(10H, m), m/z=492.

(실시예 380) S-233의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디클로로티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-233을 합성하였다. M/Z=375.

(실시예 381) S-234의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-234를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=7.6 Hz), 7.84-7.89(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.3 Hz), 7.63(1H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.56(3H, m), 7.34-7.56(1H, m), 7.33-7.34(2H, m), 4.62(1H, q, J=6.6 Hz), 2.88-3.04(2H, m), 2.63-2.78(2H, m), 1.79-1.87(2H, m), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=389.

(실시예 382) S-235의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-235를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.75(1H, bs), 7.67(1H, bs), 7.45-7.53(3H, m), 7.35-7.36(1H, m), 7.13-7.14(2H, m), 4.61-4.69(1H, m), 2.84-2.89(2H, m), 2.52-2.68(2H, m), 1.48-1.73(7H, m), m/z=403.

(실시예 383) S-236의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-236을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.3 Hz), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.35-7.37(1H, m), 7.14-7.16(2H, m), 4.64(1H, q, J=6.4 Hz), 2.87(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.60-1.68(2H, m), 1.42-1.58(4H, m), 1.51(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=417.

(실시예 384) S-237의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,4-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-237을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.20(1H, d, J=8.0 Hz), 7.84-7.87(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.0 Hz), 7.66(1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.03(1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.4 Hz), 4.62(1H, q, J=6.6 Hz), 2.90-3.06(2H, m), 2.62-2.80(2H, m), 1.86(2H, tt, J=7.0 Hz, J=7.0 Hz), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=389.

(실시예 385) S-238의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,5-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-238을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.73(1H, d, J=8.0 Hz), 7.64(1H, d, J=6.8 Hz), 7.44-7.53(3H, m), 7.23-7.26(1H, m), 7.14(1H, d, J=2.4 Hz), 7.03(1H, dd, J=8.6 Hz, J=2.4 Hz), 4.63(1H, q, J=6.5 Hz), 2.87(2H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.64(2H, m), 1.68(1H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.30-1.56(6H, m), 1.50(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=431.

(실시예 386) S-239의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,5-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-239를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.88(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.0 Hz), 7.70(1H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.23(1H, s), 7.14(1H, d, J=2.4 Hz), 7.03(1H, d, J=2.4 Hz, J=6.3 Hz), 4.68(1H, q, J=6.4 Hz), 2.87(2H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.65(2H, m), 1.66(2H, tt, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 1.55(3H, d, J=6.4 Hz), 1.05-1.60(8H, m), m/z=445.

(실시예 387) S-240의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2,5-디클로로티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-240을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.3 Hz), 8.85-8.88(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.3 Hz), 7.70(1H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.54(3H, m), 7.24(1H, s), 7.14(1H, d, J=2.4 Hz), 7.02(1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.4 Hz), 4.69(1H, q, J=6.5 Hz), 2.86(2H, t, J=6.8 Hz), 2.51-2.65(2H, m), 1.66(2H, tt, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz), 1.55(3H, d, J=6.5 Hz), 1.03-1.55(10H, m), m/z=459.

(실시예 388) S-241의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-트리플루오로메톡시티오페놀로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-241을 합성하였다. m/z=391.

(실시예 389) S-242의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-트리플루오로메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-242를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16-8.20(1H, m), 7.82-7.89(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.0 Hz), 7.62(1H, d, J=6.6 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.27-2.30(2H, m), 7.08-7.11(2H, m), 4.61(1H, q, J=6.6 Hz), 2.88-3.05(2H, m), 2.61-2.76(2H, m), 1.77-1.85(2H, m), 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=405.

(실시예 390) S-243의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-트리플루오로메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헵탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-243을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.10(1H, d, J=8.3 Hz), 7.78-7.81(1H, m), 7.66(1H, d, J=8.3 Hz), 7.57(1H, d, J=6.8 Hz), 7.37-7.45(3H, m), 7.21-7.24(2H, m), 7.03-7.05(2H, m), 4.55(1H, q, J=6.6 Hz), 2.80(2H, t, J=7.3 Hz), 2.41-2.55(2H, m), 1.49-1.57(2H, m), 1.18-1.45(8H, m), 1.42(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=461.

(실시예 391) S-244의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-트리플루오로메톡시티오페놀로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-244를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.0 Hz), 7.65(1H, d, J=7.1 Hz), 7.44-7.53(3H, m), 7.28-7.33(2H, m), 7.10-7.13(2H, m), 4.64(1H, q, J=6.6 Hz), 2.87(2H, t, J=7.4 Hz), 2.49-2.62(2H, m), 1.56-1.65(2H, m), 1.46-1.55(2H, m), 1.50(3H, d, J=6.6 Hz), 1.33-1.42(2H, m), 1.23-1.30(6H, m), m/z=475.

(실시예 392) S-245의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-클로로벤질머캅탄으로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-245를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.33-7.38(1H, m), 7.28-7.31(1H, m), 7.47-7.26(3H, m), 6.87-6.88(2H, m), 6.78(1H, ddd, J=8.1 Hz, J=2.4 Hz, J=1.0 Hz), 3.81(3H, s), 3.77(2H, s), 3.70(1H, q, J=6.5 Hz), 2.57-2.73(4H, m), 1.33(3H, d, J=6.5 Hz), m/z=335.

(실시예 393) S-246의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-246을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.32-7.37(2H, m), 7.14-7.25(3H, m), 6.86-6.88(2H, m), 6.77(1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.7 Hz, J=1.0 Hz), 3.80(5H, s), 3.71(1H, q, J=6.6 Hz), 2.44-2.61(4H, m), 1.70-1.78(2H, m), 1.32(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=349.

(실시예 394) S-247의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-247을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.32-7.36(2H, m), 7.14-7.27(3H, m), 6.88-6.89(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.81(3H, s), 3.80(2H, s), 3.73(1H, q, J=6.6 Hz), 2.38-2.51(4H, m), 1.30-1.60(6H, m), 1.35(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=377.

(실시예 395) S-248의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-248을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.33-7.36(2H, m), 7.14-7.27(3H, m), 6.87-6.90(2H, m), 6.74-6.79(1H, m), 3.81(5H, s), 3.72(1H, q, J=6.6 Hz), 2.37-2.51(4H, m), 1.56(2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.40-1.49(2H, m), 1.20-1.38(4H, m), 1.34(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=391.

(실시예 396) S-249의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-249를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.87(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.3 Hz), 7.65(1H, d, J=6.8 Hz), 7.44-7.53(3H, m), 7.24-7.34(2H, m), 7.13-7.18(2H, m), 4.60(1H, q, J=6.6 Hz), 3.77(2H, s), 2.63-2.78(4H, m), 1.48(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=355.

(실시예 397) S-250의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-250을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.3 Hz), 7.84-7.88(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.3 Hz), 7.63(1H, d, J=6.8 Hz), 7.44-7.52(3H, m), 7.28-7.34(2H, m), 7.12-7.18(2H, m), 4.62(1H, q, J=6.6 Hz), 3.79(2H, s), 2.45-7.72(4H, m), 1.75-1.81(2H, m), 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=369.

(실시예 398) S-251의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-클로로벤질머캅탄으로 변환하여 거의 같은 방법으로 S-251을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.21-7.26(3H, m), 7.15-7.19(2H, m), 6.85-6.87(2H, m), 6.76-6.80(1H, m), 3.81(3H, s), 3.68(1H, q, J=6.6 Hz), 3.58(2H, d, J=2.0 Hz), 2.49-2.67(4H, m), 1.33(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=335.

(실시예 399) S-252의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-252를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.19-7.27(5H, m), 6.85-6.87(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.80(3H, s), 3.69(1H, q, J=6.6 Hz), 3.63(2H, s), 2.35-2.59(4H, m), 1.63-1.73(2H, m), 1.32(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=349.

(실시예 400) S-253의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-253을 합성하였다. m/z=355.

(실시예 401) S-254의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 4-클로로벤질머캅탄으로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-254를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=2.1 Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.73-7.75(1H, d, J=8.1 Hz), 7.62(1H, d, J=7.4 Hz), 7.45-7.53(3H, m), 7.17-7.25(4H, m), 4.60(1H, q, J=6.6 Hz), 3.61(2H, s), 2.55-2.71(2H, m), 2.37-2.48(2H, m), 1.70-1.789(2H, m), 1.48(3H, d, J=6.6 Hz), m/z=369.

(실시예 402) S-255의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오페놀을 2-퀴놀린티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-255를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.83-7.88(2H, m), 7.69(1H, d, J=8.0 Hz), 7.59-7.63(1H, m), 7.37-7.41(1H, m), 7.15-

7.24(2H, m), 6.86-6.90(2H, m), 6.73-6.78(1H, m), 3.78(3H, s), 3.73(1H, q, J=6.8 Hz), 3.30(2H, t, J=6.8 Hz), 2.47-2.61(2H, m), 1.58-1.84(4H, m), 1.33(3H, d, J=6.8 Hz), m/z=366.

(실시예 403) S-256의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-퀴놀린티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-256을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.90(1H, d, J=8.4 Hz), 7.85(1H, d, J=8.4 Hz), 7.67-6.70(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.38-7.42(1H, m), 7.22(1H, dd, J=6.2 Hz, J=6.2 Hz), 7.18(1H, d, J=8.4 Hz), 6.86-6.90(2H, m), 6.75-6.78(1H, m), 3.80(3H, s), 3.74(1H, q, J=6.4 Hz), 3.32(2H, t, J=7.4 Hz), 2.40-2.55(2H, m), 1.76(2H, tt, J=7.4 Hz, J=7.4 Hz), 1.44-1.59(4H, m), 1.34(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=380.

(실시예 404) S-257의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-퀴놀린티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-257을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 7.91(1H, d, J=8.2 Hz), 7.85(1H, d, J=8.8 Hz), 7.70(1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz), 7.61-7.64(1H, m), 7.38-7.43(1H, m), 7.23(1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.18(1H, d, J=8.4 Hz), 6.88-4.90(2H, m), 6.76-6.79(1H, m), 3.80(3H, s), 3.74(1H, q, J=6.4 Hz), 3.34(2H, t, J=7.2 Hz), 2.41-2.54(2H, m), 1.78(2H, tt, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz), 1.41-1.54(4H, m), 1.35(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=394.

(실시예 405) S-258의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-퀴놀린티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-258을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.18(1H, d, J=8.0 Hz), 7.83-7.87(3H, m), 7.73(1H, d, J=8.0 Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.43-7.52(3H, m), 7.37-7.42(1H, m), 7.17(1H, d, J=8.8 Hz), 4.65(1H, q, J=6.4 Hz), 3.32(2H, t, J=7.2 Hz), 2.59-2.75(2H, m), 1.67-1.87(4H, m), 1.49(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=386.

(실시예 406) S-259의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-퀴놀린티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-259를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=8.0 Hz), 7.83-7.92(3H, m), 7.58-7.74(4H, m), 7.37-7.52(4H, m), 7.18(1H, d, J=8.4 Hz), 4.63(1H, q, J=6.4 Hz), 3.32(2H, t, J=7.4 Hz), 2.54-2.66(2H, m), 1.40-1.82(6H, m), 1.49(3H, d, J=6.4 Hz), m/z=400.

(실시예 407) S-260의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 2-퀴놀린티올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-260을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.17(1H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.82(11H, m), 7.18(1H, d, J=8.8 Hz), 4.60-4.70(1H, m), 3.30(2H, t, J=7.4 Hz), 2.46-2.83(4H, m), 1.20-1.77(9H, m), m/z=414.

(실시예 408) S-261의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-메틸티오펜올로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-261을 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.13-8.16(1H, m), 7.83-7.89(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.4 Hz), 7.62(1H, d, J=6.8 Hz), 7.41-7.52(3H, m), 7.21(2H, d, J=8.0 Hz), 7.02-7.05(2H, m), 4.61(1H, q, J=6.8 Hz), 3.02(2H, t, J=6.2 Hz), 2.71-2.82(2H, m), 2.29(3H, s), 1.48(3H, d, J=6.8 Hz), m/z=321.

(실시예 409) S-262의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-메틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-262를 합성하였다.

400MHz-¹H-NMR 8.16(1H, d, J=7.6 Hz), 7.83-7.88(1H, m), 7.73(1H, d, J=8.4 Hz), 7.63(1H, d, J=7.2 Hz), 7.44-7.51(3H, m), 7.21(2H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07(2H, m), 4.59(1H, q, J=6.8 Hz), 2.85-2.96(2H, m), 2.61-2.74(2H, m), 2.30(3H, s), 1.79(2H, tt, J=7.1 Hz, J=7.1 Hz), 1.47(3H, d, J=6.8 Hz), m/z=335.

(실시예 410) S-263의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-플루오로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-263을 합성하였다. m/z=424.

(실시예 411) S-264의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 5-플루오로-2-머캅토벤조티아졸로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 같은 방법으로 S-264를 합성하였다. $m/z=438$.

(실시예 412) S-265의 합성

K-2117(염산염) 110 mg(0.267 mmol)을 특급 톨루엔 2.2 mL에 용해시켜 실온에서 m-클로로벤조산 56.0 mg(0.325 mmol)을 첨가하여 같은 온도에서 1시간 교반하였다.

TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 포화 탄산 수소 나트륨, 포화 티오 황산 나트륨 수용액을 각각 첨가하고 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세정을 하고, 유기층을 황산 나트륨으로 건조시켰다. 다시 얻어진 유기층을 감압하에서 농축하고 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5 g, 클로로포름/메탄올=150/1)로 정제하여 담황색 투명 시럽 상태의 화합물 S-265를(82 mg, 0.214 mmol, 수율78.3 %) 얻었다. $m/z=391$.

(실시예 413) S-266의 합성

K-2117(염산염) 500 mg(0.121 mmol)을 특급 톨루엔 20 mL에 용해시키고 실온에서 m-클로로벤조산 58.0 mg(0.336 mmol)을 첨가하여 같은 온도에서 8시간 교반하였다.

TLC로 반응 종료를 확인한 후, 실온에서 포화 탄산 수소 나트륨, 포화 티오 황산 나트륨 수용액을 각각 첨가하고 클로로포름, 포화 식염수로 분액 추출 및 세정을 하고 유기층을 황산 나트륨으로 건조시켰다. 다시 얻어진 유기층을 감압하에 농축하고 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5 g, 클로로포름/메탄올=150/1)로 정제하여 담황색 투명 시럽 상태의 화합물 S-266을(28 mg, 0.0686 mmol, 수율 56.7 %) 얻었다. $m/z=408$.

(실시예 414) F-8의 합성

2,5-디클로로티오펜올(5 g)을 아세트니트릴 100 mL에 용해하였다. 0 °C에서 교반하면서 N-(2-브로모에틸프탈아미드)(7.8 g)을 첨가하였다. 다시 탄산 칼륨(4.04 g)을 첨가하였다. 1시간 후, 물을 첨가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수 세정 후, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과 농축하였다. 얻어진 결정을 클로로포름 세정하여 8.28의 N-(2-(2',5'-디클로로티오)에틸)프탈아미드(F-8)를 얻었다. MS $m/z=351(M^+)$.

(실시예 415) F-37의 합성

N-(2-(2',5'-디클로로티오)에틸)프탈아미드(F-8)(7.06 g)를 에탄올 120 mL에 첨가하고, 다시 히드라진 1 수화물(6.9 mL)을 첨가하여 1.5 시간 가열 환류하였다. 실온으로 만들어 물을 첨가하고, 클로로포름 추출하였다. 유기층을 포화 식염수 세정후, 황산 나트륨 세정 후, 황산 나트륨으로 건조하고 여과 농축하였다. 조생성물을 실리카겔크로마토그래피 정제(클로로포름:메탄올=20:1)하여 4.29 g의 2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-37)을 얻었다. MS $m/z=221(M^+)$.

(실시예 416) F-12의 합성

2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-37)(250 mg), 3'-메톡시아세토펜(0.15 mL)을 혼합하여 티타늄테트라이소프로폭시드(0.4 mL)를 첨가하여 3시간 교반하였다. 반응액에 에탄올 3 mL을 첨가하고, 다시 빙냉하 수소화 붕소 나트륨(43 mg)을 첨가하였다. 온도를 실온으로 하여 15시간 교반하였다. 반응액을 농축 후 아세트산 에틸, 물을 첨가하여 불용물을 여별하였다. 유기층을 포화 식염수 세정 후 황산 나트륨으로 건조하여 여과 농축하였다. 조생성물을 실리카겔크로마토그래피 정제(클로로포름:메탄올=50:1)하여 146 mg의 (±)-N-(1-(3-메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-12)을 얻었다. MS $m/z=355(M^+)$.

(실시예 417) F-13의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토펜 대신에 3',4'-디메톡시아세토펜을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3,4-디메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-13)을 얻었다. MS $m/z=385(M^+)$.

(실시예 418) F-14의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토펜 대신에 3'-메틸아세토펜을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-메틸페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-14)을 얻었다. MS $m/z=339(M^+)$.

(실시예 419) F-15의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토펜 대신에 4'-메틸아세토펜을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(4-메틸페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-15)을 얻었다. MS $m/z=339(M^+)$.

(실시예 420) F-16의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토펜 대신에 3',4',5'-트리메톡시아세토펜을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3,4,5-트리메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-16)을 얻었다. MS $m/z=415(M^+)$.

(실시예 421) F-17의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 4'-히드록시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(4-히드록시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-17)을 얻었다. MS $m/z=341(M^+)$.

(실시예 422) F-18의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(트리플루오로메틸)아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-18)을 얻었다. MS $m/z=393(M^+)$.

(실시예 423) F-21의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 4'-히드록시-3'-메톡시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-21)을 얻었다. MS $m/z=371(M^+)$.

(실시예 424) F-22의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 4'-브로모아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-22)을 얻었다. MS $m/z=405(M^+)$.

(실시예 425) F-23의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-브로모아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-23)을 얻었다. MS $m/z=405(M^+)$.

(실시예 426) F-24의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2'-브로모아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(2-브로모페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-24)을 얻었다. MS $m/z=405(M^+)$.

(실시예 427) F-29의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3',4'-디히드록시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3,4-디히드록시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-29)을 얻었다. MS $m/z=357(M^+)$.

(실시예 428) F-30의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2',5'-디클로로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(2,5-클로로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-30)을 얻었다. MS $m/z=395(M^+)$.

(실시예 429) F-31의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-플루오로-4'-메톡시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-31)을 얻었다. MS $m/z=373(M^+)$.

(실시예 430) F-35의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(트리플루오로메톡시)아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-트리플루오로메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-35)을 얻었다. MS $m/z=409(M^+)$.

(실시예 431) F-48의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3',4'-디메틸아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3,4-디메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-48)을 얻었다. MS $m/z=353(M^+)$.

(실시예 432) F-49의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2'-클로로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(2-클로로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-49)을 얻었다. MS $m/z=359(M^+)$.

(실시예 433) F-50의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-클로로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-클로로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-50)을 얻었다. MS $m/z=359(M^+)$.

(실시예 434) F-51의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 4'-클로로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(4-클로로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-51)을 얻었다. MS $m/z=359(M^+)$.

(실시예 435) F-52의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-플루오로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-52)을 얻었다. MS $m/z=343(M^+)$.

(실시예 436) F-53의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 4'-플루오로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-53)을 얻었다. MS $m/z=343(M^+)$.

(실시예 437) F-54의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2',5'-디메틸아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(2,5-디메틸페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-54)을 얻었다. MS $m/z=353(M^+)$.

(실시예 438) F-55의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2',4'-디메틸아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(2,4-디메틸페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-55)을 얻었다. MS $m/z=353(M^+)$.

(실시예 439) F-57의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2',4'-디클로로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(2,4-디클로로페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-57)을 얻었다. MS $m/z=395(M^+)$.

(실시예 440) F-58의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3',4'-디클로로아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3,4-디메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-58)을 얻었다. MS $m/z=395(M^+)$.

(실시예 441) F-63의 합성

3'-히드록시아세토페논(200 mg)을 아세토니트릴 4 mL에 용해하고, 요오드화에틸(0.2 mL)과 탄산 칼륨(347 mg)을 첨가하여 70 °C에서 9시간 교반하였다. 9시간 후 반응액에 물과 아세트산에틸을 첨가하여 분액하였다. 유기층을 포화 식염수 세정 후, 황산 나트륨으로 건조, 여과 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=8:1) 정제하여 204 mg의 3'-메톡시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-메톡시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-메톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-63)을 얻었다. MS $m/z=369(M^+)$.

(실시예 442) F-64의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 요오드화 n-프로필을 사용하여 합성하고, 3'-n-프로폭시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-n-프로폭시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-n-프로폭시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-64)을 얻었다. MS $m/z=383(M^+)$.

(실시예 443) F-65의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 요오드화 n-부틸을 사용하여 합성하여 3'-n-부톡시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-n-부톡시아세토페논을 사용하여 반응시켜, (±)-N-(1-(3-n-부톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-65)을 얻었다. MS $m/z=397(M^+)$.

(실시예 444) F-2255의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 브롬화 n-헥실을 사용, 합성하여 3'-n-헥실옥시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-n-헥실아세토페논 대신에 3'-n-헥실옥시아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-n-헥실옥시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-2255)을 얻었다. MS $m/z=425(M^+)$.

(실시예 445) F-67의 합성

3'-메톡시아세토페논이 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 요오드화 이소프로필을 사용, 합성하여 3'-이소프로폭시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-이소프로폭시아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-이소프로폭시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-67)을 얻었다. MS $m/z=383(M^+)$.

(실시예 446) F-68의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 요오드화 도데칸을 사용, 합성하여 3'-메톡시옥시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-n-도데실옥시아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-n-도데실옥시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페

닐티오)에틸아민(F-68)을 얻었다. MS $m/z=509(M^+)$.

(실시에 447) F-69의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 요오드화 이소부틸을 사용, 합성하여 3'-이소부톡시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-이소부톡시아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-이소부톡시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-69)을 얻었다. MS $m/z=397(M^+)$.

(실시에 448) F-2258의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 4-클로로벤질브로미드를 사용, 합성하여 3'-(4-클로로벤질옥시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(4-클로로벤질옥시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(4-클로로벤질옥시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-2258)을 얻었다. MS $m/z=465(M^+)$.

(실시에 449) F-71의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화 에틸 대신에 2-클로로벤질브로미드를 사용, 합성하여 3'-(2-클로로벤질옥시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(2-클로로벤질옥시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(2-클로로벤질옥시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-71)을 얻었다. MS $m/z=465(M^+)$.

(실시에 450) F-72의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 벤질브로미드를 사용, 합성하여 3'-벤질옥시아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-벤질옥시아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-벤질옥시페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-72)을 얻었다. MS $m/z=431(M^+)$.

(실시에 451) F-73의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 2,6-디클로로벤질브로미드를 사용, 합성하여 3'-(2,6-디클로로벤질옥시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(2,6-디클로로벤질옥시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-73)을 얻었다. MS $m/z=501(M^+)$.

(실시에 452) F-2260의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 1-브로모-6-클로로헥산을 사용, 합성하여 3'-(6-클로로헥실옥시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(6-클로로헥실옥시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(6-클로로헥실옥시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(K-2260)을 얻었다. MS $m/z=459(M^+)$.

(실시에 453) F-75의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 1-브로모-6-클로로헥산을 사용, 합성하여 3'-(2-클로로메톡시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(2-클로로메톡시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(2-클로로메톡시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-75)을 얻었다. MS $m/z=403(M^+)$.

(실시에 454) F-76의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 2-메틸벤질브로미드를 사용, 합성하여 3'-(2-메틸벤질)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(2-메틸벤질)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(2-메틸벤질)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-76)을 얻었다. MS $m/z=445(M^+)$.

(실시에 455) K-2268의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화에틸 대신에 4-메틸벤질브로미드를 사용, 합성하여 3'-(4-메틸벤질옥시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(4-메틸벤질옥시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(4-메틸벤질옥시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(K-2268)을 얻었다. MS $m/z=445(M^+)$.

(실시에 456) F-78의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸-5-메틸푸란을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-(5-메틸)푸라닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-78)을 얻었다. MS $m/z=329(M^+)$.

(실시에 457) F-79의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸푸란을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-푸라닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-79)을 얻었다. MS $m/z=315(M^+)$.

(실시예 458) F-80의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸-1-메틸피롤을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-(1-메틸)피로릴)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-80)을 얻었다. MS $m/z=328(M^+)$.

(실시예 459) F-81의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸티오펜을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-티에닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-81)을 얻었다. MS $m/z=331(M^+)$.

(실시예 460) F-82의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3-아세틸-2,5-디메틸푸란을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(2,5-디메틸)푸라닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-82)을 얻었다. MS $m/z=343(M^+)$.

(실시예 461) F-83의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3-아세틸티오펜을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-티에닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-83)을 얻었다. MS $m/z=331(M^+)$.

(실시예 462) F-84의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸-5-메틸티오펜을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-(5-메틸)티에닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-84)을 얻었다. MS $m/z=345(M^+)$.

(실시예 463) F-85의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3-아세틸-1-메틸피롤을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(1-메틸)피로릴)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-85)을 얻었다. MS $m/z=329(M^+)$.

(실시예 464) F-86의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 5-아세틸-2,4-디메틸티아졸을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(5-(2,4-디메틸)티아졸릴)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-86)을 얻었다. MS $m/z=360(M^+)$.

(실시예 465) F-90의 합성

3'-메톡시아세토페논의 합성과 마찬가지로 하여 요오드화 에틸 대신에 시클로헥실메틸브로마이드를 사용, 합성하여 3'-(시클로헥실메톡시벤질옥시)아세토페논을 얻었다. F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3'-(시클로헥실메톡시벤질옥시)아세토페논을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(시클로헥실메톡시벤질옥시)페닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-90)을 얻었다. MS $m/z=437(M^+)$.

(실시예 466) F-91의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸피리딘을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-피리딜)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-91)을 얻었다. MS $m/z=327(M^+)$.

(실시예 467) F-92의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3-아세틸피리딘을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-피리딜)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-92)을 얻었다. MS $m/z=326(M^+)$.

(실시예 468) F-93의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 4-아세틸피리딘을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(4-피리딜)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-93)을 얻었다. MS $m/z=326(M^+)$.

(실시예 469) F-94의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 2-아세틸피라진을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(2-피라질)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-94)을 얻었다. MS $m/z=327(M^+)$.

(실시예 470) F-95의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3-아세틸-2-(메틸아미노술포닐)티오펜을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-(2-메틸아미노술포닐)티에닐)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-95)을 얻었다. MS $m/z=425(M^+)$.

(실시예 471) F-96의 합성

F-12의 합성과 마찬가지로 하여 3'-메톡시아세토페논 대신에 3-아세틸인돌을 사용하여 반응시켜 (±)-N-(1-(3-인돌릴)에틸)-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민(F-96)을 얻었다. MS $m/z=364(M^+)$.

(실시예 472) F-97의 합성

디(4-트리플루오로메틸)벤질아민(450 mg)을 염화 메틸렌(10 mL)에 용해하고, 거기에 브로모 아세트산(186 mg)을 첨가하였다. 다시 반응액에 WSC.HCL(390 mg)를 첨가하여 30분 가열 환류하였다. 실온으로 만든 후 물, 아세트산 에틸로 분액하였다. 유기층을 포화 식염수 세정 후 황산 나트륨으로 건조하고 여과 농축하였다. 얻어진 조정제물을 실리카겔크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=3:1) 정제하여 510 mg의 브로모체를 얻었다. 브로모체(500 mg)를 아세토니트릴(10 mL)에 용해하여 탄산 칼륨(763 mg) (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민(0.18 mL)을 첨가하고, 다시 요오드화 테트라부틸암모늄(41 mg)을 첨가하여 가열 환류하였다. 2시간 후 실온으로 만들어, 물, 클로로포름으로 분액하고 유기층을 포화 식염수 세정 후 황산 나트륨으로 건조 여과 농축하였다. 얻어진 조정제물을 실리카겔크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=2:1) 정제하여 280 mg의 F-97을 얻었다. MS $m/z=544(M+1)^+$.

(실시예 473) F-98의 합성

F-97의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-98을 얻었다. MS $m/z=576(M+1)^+$.

(실시예 474) F-99의 합성

F-97의 합성과 마찬가지로 하여 브로모아세트산 대신에 5-브로모펜탄산을 사용하여 반응시켜 F-99를 얻었다. MS $m/z=586(M)^+$.

(실시예 475) F-100의 합성

F-97의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 디(4-클로로)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-100을 얻었다. MS $m/z=476(M)^+$.

(실시예 476) F-101의 합성

F-99의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-101을 얻었다. MS $m/z=618(M)^+$.

(실시예 477) F-102의 합성

F-98의 합성과 마찬가지로 하여 브로모아세트산 대신에 4-브로모부티르산을 사용하여 반응시켜 F-102를 얻었다. MS $m/z=604(M)^+$.

(실시예 478) F-103의 합성

F-98의 합성과 마찬가지로 하여 브로모아세트산 대신에 6-브로모헥산을 사용하여 반응시켜 F-103을 얻었다. MS $m/z=632(M)^+$.

(실시예 479) F-104의 합성

F-103의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-104를 얻었다. MS $m/z=600(M)^+$.

(실시예 480) F-105의 합성

F-101의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디(4-클로로)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-105를 얻었다. MS $m/z=533(M+1)^+$.

(실시예 481) F-106의 합성

F-102의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 디(4-클로로)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-106을 얻었다. MS $m/z=505(M+1)^+$.

(실시예 482) F-107의 합성

F-99의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 디(4-클로로)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-107을 얻었다. MS $m/z=519(M+1)^+$.

(실시예 483) F-108의 합성

F-98의 합성과 마찬가지로 하여 브로모아세트산 대신에 8-브로모옥탄산을 사용하여 반응시켜 F-108을 얻었다. MS $m/z=660(M)^+$.

(실시예 484) F-109의 합성

F-108의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-109를 얻었다. MS $m/z=628(M)^+$.

(실시예 485) F-110의 합성

F-108의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디(4-클로로)벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-110을 얻었다. MS $m/z=561(M)^+$.

(실시예 486) F-111의 합성

F-99의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 N-(4-트리플루오로메틸벤질)-N-(3,4-디클로로벤질)아민을 사용하여 반응시켜 F-111을 얻었다. MS $m/z=587(M+1)^+$.

(실시예 487) F-112의 합성

F-103의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 N-(4-트리플루오로메틸벤질)-N-(3,4-디클로로벤질)아민을 사용하여 반응시켜 F-112를 얻었다. MS $m/z=601(M+1)^+$.

(실시예 488) F-113의 합성

F-97의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 N-(4-트리플루오로메틸벤질)-N-(3,4-디클로로벤질)아민을 사용하여 반응시켜 F-113을 얻었다. MS $m/z=544(M)^+$.

(실시예 489) F-114의 합성

F-108의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 N-(4-트리플루오로메틸벤질)-N-(3,4-디클로로벤질)아민을 사용하여 반응시켜 F-114를 얻었다. MS $m/z=628(M)^+$.

(실시예 490) F-115의 합성

F-102의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 N-(4-트리플루오로메틸벤질)-N-(3,4-디클로로벤질)아민을 사용하여 반응시켜 F-115를 얻었다. MS $m/z=572(M)^+$.

(실시예 491) F-116의 합성

F-115의 합성과 마찬가지로 하여 4-브로모부티르산 대신에 12-브로모도데칸산을 사용하여 반응시켜 F-116을 얻었다. MS $m/z=684(M)^+$.

(실시예 492) F-117의 합성

F-102의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-117을 얻었다. MS $m/z=450(M)^+$.

(실시예 493) F-118의 합성

F-103의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-118을 얻었다. MS $m/z=464(M)^+$.

(실시예 494) F-119 합성

F-108의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메톡시)벤질아민 대신에 디벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-119를 얻었다. MS $m/z=492(M)^+$.

(실시예 495) F-120의 합성

F-97의 합성과 마찬가지로 하여 디(4-트리플루오로메틸)벤질아민 대신에 디벤질아민을 사용하여 반응시켜 F-120을 얻었다. MS $m/z=408(M)^+$.

(실시예 496) S-267의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-267을 합성하였다. $m/z=363$.

(실시예 497) S-268의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,3-디브로모프로판, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-268을 합성하였다. $m/z=377$.

(실시예 498) S-269의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,4-디브로모부탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-269를 합성하였다. $m/z=391$.

(실시예 499) S-270의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,5-디브로모펜탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-270을 합성하였다. $m/z=405$.

(실시예 500) S-271의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,6-디브로모헥산, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-271을 합성하였다. $m/z=419$.

(실시예 501) S-272의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,7-디브로모헥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-272를 합성하였다. $m/z=433$.

(실시예 502) S-273의 합성

S-1의 합성법에서 사용한 2,5-디메틸티오펜올을 4-tert-부틸티오펜올로, 그리고 1-브로모-2-클로로에탄을 1,8-디브로모옥탄, (R)-(+)-3-메톡시- α -벤질메틸아민을 (R)-(+)-1-(1-나프틸)에틸아민으로 각각 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-273을 합성하였다. $m/z=447$.

(실시예 503) S-274의 합성

S-265의 합성법에서 사용한 K-2117을 K-2027로 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-274를 합성하였다. $m/z=399$.

(실시예 504) S-275의 합성

S-265의 합성법에서 사용한 K-2117을 K-2076으로 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-275를 합성하였다. $m/z=433$.

(실시예 505) S-276의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-디메틸아미노벤즈알데히드로 변환하고, 거의 마찬가지로 방법으로 S-276을 합성하였다.

(실시예 506) S-277의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-tert-부틸벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-디클로로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-277을 합성하였다.

(실시예 507) S-278의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-니트로벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-디클로로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-278을 합성할 수 있다.

(실시예 508) S-279의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-디클로로벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-디메틸아미노벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-279를 합성할 수 있다.

(실시예 509) S-280의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-디메톡시벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-280을 합성하였다.

(실시예 510) S-281의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-(트리플루오로메틸)벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-디메톡시벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-281을 합성하였다.

(실시예 511) S-282의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-디메틸벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-282를 합성할 수 있다.

(실시예 512) S-283의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-(트리플루오로메틸)벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-디메틸벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-283을 합성하였다.

(실시예 513) S-284의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-메틸렌디옥시벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-284를 합성하였다.

(실시예 514) S-285의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-tert-부틸벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-tert-부틸벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-285를 합성하였다.

(실시예 515) S-286의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-클로로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-286을 합성하였다.

(실시예 516) S-287의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-클로로벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-피리딘카르복시알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-287을 합성하였다.

(실시에 517) S-288의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-(트리플루오로메틸)벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-피리딘카르복시알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-288을 합성하였다.

(실시에 518) S-289의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-디클로로벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3,4-페닐벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-289를 합성할 수 있다.

(실시에 519) S-290의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 3,4-디메틸벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-페닐벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-290을 합성할 수 있다.

(실시에 520) S-291의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 3,4-디메톡시벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-페닐벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-291을 합성할 수 있다.

(실시에 521) S-292의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 3,4-디클로로벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-페닐티오벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-292를 합성할 수 있다.

(실시에 522) S-293의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 3,4-디메틸벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-메틸티오벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-293을 합성할 수 있다.

(실시에 523) S-294의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 3,4-디메톡시벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-페닐티오벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-294를 합성할 수 있다.

(실시에 524) S-295의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-(트리플루오로메틸)벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3-클로로-4-플루오로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-295를 합성할 수 있다.

(실시에 525) S-296의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 3-클로로-4-플루오로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-296을 합성할 수 있다.

(실시에 526) S-297의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-(트리플루오로메틸)벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-클로로-3-니트로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-297을 합성할 수 있다.

(실시에 527) S-298의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 4-클로로-3-니트로벤즈알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-298을 합성할 수 있다.

(실시에 528) S-299의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-클로로벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 5-메틸-2-티오펜에카르복시알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-299를 합성하였다.

(실시에 529) S-300의 합성

K-2310의 합성법에서 사용한 4-메틸벤질아민을 4-(트리플루오로메틸)벤질아민으로, 그리고 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드를 5-메틸-2-티오펜에카르복시알데히드로 변환하여 거의 마찬가지로 방법으로 S-300을 합성하였다.

(실시에 530)

본 발명 화합물의 칼슘 수용체에 대한 활성을 측정하였다. 측정은 네메쓰 등의 PCT/US95/13704(국제 공개 W096/12697)의 실시에 4에 기재된 방법에 따라 실시하였다. 간단하게는 HEK293 세포에 인간의 칼슘 수용체 유전자를 포함하는 플라스미드 pHuPCaR 4.0을 트랜스펙트하고, 이 세포에 fluo-3을 부하하였다. 부하는 약 5 μ M의 fluo-3/AM을 포함하는 20 mM HEPES로 완충화된 달베코 개량 이글 배지 속에서 세포를 37 °C에서 1시간 인큐베이션으로써 행하였다. 이어서, 1 mM CaCl_2 및 1 mM MgCl_2 를 함유하는 20 mM HEPES로 완충화된 행크 조정염 용액으로 세포를 행구었다. 시험 화합물을 세포에 첨가하고, 여기 파장 485 nm 및 방출 파장 540 nm를 사용하여 형광을 측정하였다. 결과를 이하의 표 1a 내지 1c에 나타냈다.

[표 1a]

화합물	EC(μM)	화합물	EC(μM)
2	13	46	0.93
6	7.6	52	0.48
8	1.9	53	1.6
10	1.0	56	0.28
12	1.2	59	1.02
14	2.9	62	0.509
16	0.55	65	0.524
18	0.75	68	0.65
20	3.2	71	0.27
22	0.31	74	7.2
24	0.44	77	1.0
26	1.8	80	0.464
28	1.6	83	1.0
30	0.071	88	3.2
32	0.051	93	0.11
34	0.71	103	0.3
36	0.21	106	0.064
38	0.98	109	0.27
40	5.1	112	0.078
42	0.14	117	0.2
44	0.15	123	0.1

[표 1b]

화합물	EC(μM)	화합물	EC(μM)
K-2003	0.29	K-2048	0.73
K-2004	0.42	K-2049	0.83
K-2005	0.43	K-2050	0.55
K-2006	0.77	K-2051	0.34
K-2007	0.47	K-2052	5.7
K-2008	0.86	K-2055	0.057
K-2010	0.14	K-2056	0.039
K-2011	0.21	K-2057	0.41
K-2012	0.87	K-2058	0.39
K-2015	0.49	K-2059	0.27
K-2016	0.36	K-2061	0.15
K-2017	0.36	K-2066	0.26
K-2018	0.33	K-2075	0.14
K-2027	0.39	K-2076	6.2
K-2030	0.049	K-2078	0.17
K-2033	0.35	K-2079	0.2
K-2034	0.061	K-2080	0.77
K-2035	0.22	K-2082	2.81
K-2040	0.08	K-2084	0.12
K-2041	0.1	K-2085	0.13
K-2045	0.87	K-2087	0.087
K-2046	0.14	K-2117	0.043
K-2047	0.13	K-2177	0.075
K-2240	0.36	K-2267	0.014
K-2243	0.092	K-2268	0.089
K-2246	0.12	K-2269	0.071
K-2247	0.13	K-2270	0.14
K-2248	0.078	K-2271	0.14

K-2249	0.082	K-2272	0.052
K-2250	0.076	K-2273	0.16
K-2251	0.051	K-2274	1.2
K-2252	0.018	K-2275	0.27
K-2253	0.19	K-2276	0.064
K-2254	0.088	K-2277	0.93
K-2255	9.6	K-2278	2.50
K-2256	0.18	K-2279	0.63
K-2257	0.039	K-2280	0.27
K-2258	0.38	K-2281	0.43
K-2259	0.0024	K-2282	0.34
K-2260	0.096	K-2283	0.093
K-2261	0.026	K-2284	0.36
K-2262	0.084	K-2285	0.32
K-2263	0.11	K-2286	0.62
K-2264	0.016	K-2287	0.062
K-2265	0.061	K-2288	0.14
K-2266	0.036	K-2289	0.074

[표 1c]

화합물	EC ₅₀ (μ m)	화합물	EC ₅₀ (μ m)
K-2290	0.1	K-2306	1.85
K-2291	0.081	K-2309	0.066
K-2292	0.074	K-2310	0.059
K-2293	0.28	K-2311	0.053
K-2294	0.062	K-2312	0.08
K-2295	1.36	K-2314	0.29
K-2296	0.22	S-16	0.11
K-2297	0.23	S-52	0.16
K-2298	0.34	S-64	0.098
K-2299	0.15	S-69	0.31
K-2300	0.14	S-80	0.1
K-2301	0.8	S-165	0.15
K-2302	0.5	S-193	0.066
K-2303	0.35	S-201	0.18
K-2304	0.098	S-202	0.15
K-2305	0.11	S-265	0.91

(실시예 531)

본 발명의 화합물을 쥐에게 투여하여, 혈장 칼슘 이온 농도 및 혈청 PTH 농도에 미치는 영향을 시험하였다. 시험은 본 발명의 화합물 및 대조 화합물을 정상 웅성 SD계 쥐 각 6마리에게 경구로 한번 투여함으로써 행하였다.

제1군에는 대조로서 10 % 사이클로덱스트린 용액 2.5 ml/kg을 투여하였다. 제2군에는 비교 대조로서 (R)-N-(3-(2-클로로페닐)프로필)-1-(3-메톡시페닐)에틸아민(KRN568)을 10 % 사이클로덱스트린 수용액에 용해하여 30 μ mol/kg의 용량으로 투여하였다. 제3군에는 본 발명의 화합물을 10 % 사이클로덱스트린 수용액에 용해하여 30 μ mol/kg의 용량으로 투여하였다. 단, 표 2a 내지 표 2d에서 **를 부친 화합물에 대해서는 10 % 사이클로덱스트린 수용액 대신에 1 % CMC 나트륨 수용액을 사용하였다.

투여전 및 투여 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 24시간 후(또는 표 2a 내지 2d에 나타내는 시간)에 꼬리부 선단에서 채혈을 하여 혈장 Ca²⁺ 및 혈청 PTH를 측정하였다. 혈청 PTH의 통계 처리는 제1군을 대조로 한 스틸(Steel) 검정에 의한 다중 비교에 따랐다. 이러한 결과를 표 2a 내지 2d 및 도 46-96에 나타냈다.

[표 2a]

화합물	현장	Ca ²⁺ (mmol/l)						
		0 시간	1 시간	2 시간	4 시간	8 시간	24 시간	48 시간
K-2027	평균	1.427	1.197	1.102	0.995	1.048	1.363	
	S.E.	0.010	0.053	0.027	0.027	0.024	0.013	
K-2052	평균	1.425	1.283	1.187	1.087	1.185		
	S.E.	0.015	0.012	0.007	0.016	0.006		
K-2087	평균	1.470	1.325	1.243	1.197	1.255		
	S.E.	0.008	0.015	0.009	0.012	0.008		
K-2240	평균	1.415	1.302	1.272	1.175	1.230		
	S.E.	0.009	0.038	0.022	0.027	0.003		
K-2247	평균	1.400	1.378	1.298	1.175	1.217		
	S.E.	0.016	0.014	0.018	0.018	0.016		
K-2250	평균	1.457	1.327	1.225	1.122	1.203		
	S.E.	0.014	0.030	0.022	0.010	0.019		
K-2255	평균	1.413	1.328	1.212	1.177	1.232		
	S.E.	0.020	0.013	0.019	0.009	0.012		
K-2258	평균	1.452	1.317	1.227	1.133	1.207		
	S.E.	0.009	0.015	0.026	0.031	0.014		
K-2262	평균	1.413	1.390	1.260	1.138	1.142		
	S.E.	0.020	0.009	0.021	0.017	0.020		
K-2263	평균	1.423	1.273	1.237	1.212	1.308		
	S.E.	0.011	0.028	0.024	0.016	0.011		
K-2264**	평균	1.403	1.335	1.203	1.013	0.998	1.182	1.240 ^a
	S.E.	0.015	0.019	0.019	0.019	0.021	0.027	0.017

[표 2b]

화합물	혈장 Ca^{2+} (mmol/l)							
		0 시간	1 시간	2 시간	4 시간	8 시간	24 시간	48 시간
K-2265	평균	1.425	1.430	1.363	1.260	1.218		
	S.E.	0.019	0.012	0.010	0.023	0.008		
K-2266	평균	1.417	1.368	1.222	1.065	1.045	1.370	
	S.E.	0.020	0.021	0.036	0.023	0.017	0.009	
K-2267	평균	1.417	1.347	1.212	1.027	1.022	1.312	
	S.E.	0.015	0.018	0.019	0.016	0.018	0.023	
K-2269	평균	1.450	1.152	1.140	1.097	1.173		
	S.E.	0.016	0.057	0.029	0.017	0.017		
K-2270**	평균	1.430	1.355	1.238	1.088	1.175		
	S.E.	0.012	0.014	0.019	0.016	0.020		
K-2271	평균	1.428	1.278	1.227	1.128	1.197		
	S.E.	0.012	0.017	0.017	0.023	0.022		
K-2272**	평균	1.442	1.382	1.237	1.075	1.022	1.240	
	S.E.	0.015	0.014	0.011	0.011	0.015	0.012	
K-2279	평균	1.443	1.200	1.155	1.130	1.210	1.445	
	S.E.	0.014	0.064	0.034	0.022	0.010	0.015	
K-2280	평균	1.443	1.233	1.167	1.077	1.142	1.405	
	S.E.	0.010	0.017	0.013	0.011	0.017	0.008	
K-2281	평균	1.437	1.380	1.245	1.103	0.993	1.230 ^b	
	S.E.	0.015	0.017	0.031	0.011	0.011	0.014	
K-2282**	평균	1.435	1.425	1.298	1.168	1.078	1.230 ^b	
	S.E.	0.016	0.019	0.015	0.017	0.010	0.014	
K-2283**	평균	1.433	1.395	1.305	1.210	1.253		
	S.E.	0.016	0.015	0.014	0.013	0.014		

[표 2c]

화합물	혈장 Ca^{2+} (mmol/l)							
		0시간	1시간	2시간	4시간	8시간	24시간	48시간
K-2284	평균	1.428	1.377	1.267	1.152	1.102		
	S.E.	0.018	0.011	0.025	0.025	0.020		
K-2286	평균	1.405	1.318	1.218	1.088	1.098	1.390	1.412
	S.E.	0.017	0.015	0.018	0.021	0.018	0.008	0.014
K-2287	평균	1.403	1.180	1.042	0.955	0.950	1.200	1.392
	S.E.	0.013	0.019	0.017	0.019	0.006	0.041	0.012
K-2288	평균	1.405	1.190	1.057	0.955	0.905	1.162	1.387
	S.E.	0.012	0.018	0.020	0.018	0.009	0.020	0.015
K-2289**	평균	1.407	1.270	1.173	1.003	1.093		
	S.E.	0.013	0.018	0.022	0.017	0.025		
K-2290**	평균	1.380	1.428	1.248	1.063	1.055		
	S.E.	0.007	0.014	0.028	0.019	0.033		
K-2291**	평균	1.410	1.298	1.247	1.130	1.132		
	S.E.	0.017	0.041	0.022	0.021	0.019		
K-2292	평균	1.412	1.375	1.252	1.152	1.108		
	S.E.	0.014	0.007	0.012	0.015	0.015		
K-2293	평균	1.408	1.245	1.152	1.068	1.088		
	S.E.	0.012	0.039	0.022	0.020	0.014		
K-2294**	평균	1.410	1.357	1.255	1.117	1.022		
	S.E.	0.018	0.014	0.022	0.026	0.015		
K-2296**	평균	1.410	1.340	1.195	1.113	1.083		
	S.E.	0.013	0.009	0.013	0.014	0.016		
K-2297	평균	1.405	1.393	1.305	1.172	1.082		
	S.E.	0.016	0.010	0.022	0.016	0.022		

[표 2d]

화합물	혈장 Ca^{2+} (mmol/l)							
		0 시간	1 시간	2 시간	4 시간	8 시간	24 시간	48 시간
K-2298	평균	1.405	1.348	1.265	1.187	1.100		
	S.E.	0.015	0.015	0.030	0.024	0.017		
K-2299	평균	1.395	1.287	1.192	0.998	0.983	1.382 ^c	
	S.E.	0.015	0.013	0.021	0.019	0.014	0.013	
K-2300**	평균	1.395	1.293	1.158	0.958	1.022	1.397 ^c	
	S.E.	0.014	0.015	0.019	0.022	0.014	0.020	
K-2301	평균	1.397	1.237	1.165	1.077	1.075	1.350 ^c	
	S.E.	0.009	0.030	0.017	0.024	0.019	0.010	
K-2302**	평균	1.412	1.238	1.130	0.978	1.010		
	S.E.	0.014	0.019	0.013	0.016	0.016		
K-2303	평균	1.415	1.255	1.165	1.020	1.032		
	S.E.	0.018	0.021	0.018	0.010	0.023		
K-2304	평균	1.382	1.262	1.157	1.053	1.065		
	S.E.	0.014	0.029	0.023	0.006	0.012		
K-2305	평균	1.415	1.242	1.170	1.098	1.202		
	S.E.	0.015	0.018	0.013	0.025	0.022		
K-2309	평균	1.428	1.320	1.207	1.018	0.963	1.332 ^d	
	S.E.	0.016	0.012	0.024	0.029	0.008	0.003	
K-2310	평균	1.428	1.342	1.188	1.008	0.943	1.330 ^d	
	S.E.	0.014	0.014	0.025	0.026	0.013	0.014	
K-2311**	평균	1.447	1.375	1.232	1.075	1.110		
	S.E.	0.014	0.011	0.012	0.016	0.034		
KRN568	평균	1.378	1.305	1.237	1.290	1.340		
	S.E.	0.018	0.014	0.008	0.012	0.015		

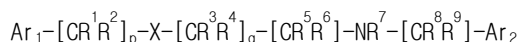
* a : 31 시간, * b : 27 시간, * c : 23 시간, * d : 28 시간,

이러한 표 및 도면으로부터 밝혀졌듯이 본 발명의 화합물은 생체 내에서 혈장 Ca^{2+} 및 혈청 PTH의 수준을 저하시킬 수가 있었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 식



[식중, Ar_1 은 아릴, 헤테로아릴, 비스(아릴메틸)아미노, 비스(헤테로아릴메틸)아미노 및 아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

X는 산소, 황, 술피닐, 술폰닐, 카르보닐 및 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^8$ 및 R^9 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 트리할로메틸, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 지환식, 할로겐, 히드록시, 알콕시, 티오알콕시, 아릴옥시, 티오아릴옥시, 카르보닐, 티오카르보닐, C-카르복실, O-카르복실, C-아미드, N-아미드, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, 시아노, 니트로, 아미노 및 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

여기에서, R^{10} 및 R^{11} 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 카르보닐, 트리할로아세틸, 술폰닐, 및 트리할로메탄술폰닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 결합되어 하나 이상의 질소를 포함하는 5 또는 6원환의 헤테로 지환식환이며;

임의의 두 개의 인접하는 R기는 결합되어 5 또는 6원환의 축합 시클로알킬기를 형성하여도 좋으며;

R^7 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로겐, 시아노, 히드록시, 알콕시, O-카르복실, 트

리할로아세틸 및 트리할로메탄술포닐로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

Ar_2 는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

p 는 0 내지 6의 정수이며;

q 는 0 내지 14의 정수임]

의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 2

제1항에 있어서, R^5 가 수소, 무치환 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, R^6 및 R^7 이 수소인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 가 수소인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^8 및 R^9 가 수소, 무치환 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 무치환 알키닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알키닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 결합되어 무치환 시클로알킬 또는 시클로알케닐인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 6

제5항에 있어서, Ar_1 이 페닐, 나프틸, 인돌릴, 플루오레닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 벤조옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 피리딘-4-일, 퀴놀린-2-일 및 디벤질아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 7

제6항에 있어서, Ar_1 이 할로겐, 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 히드록시, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 무치환 페닐, 및 무치환 저급 알킬, 할로겐, 트리할로메틸 및 트리할로메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋으며;

R^8 이 수소이며;

R^9 가 무치환 저급 알킬인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 8

제7항에 있어서, Ar_2 가 페닐, 나프틸, 퀴놀린-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미디닐, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 피롤-2-일 및 피롤-3-일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 9

제8항에 있어서, Ar_2 가 무치환 중급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 중급 알킬, 히드록시, 무치환 중급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 중급 알콕시, 할로겐, 무치환 벤질옥시, 및 할로겐 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있는 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 10

제6항 또는 제7항에 있어서, Ar_2 가 임의로 치환되어 있어도 좋은 페닐 및 임의로 치환되어 있어도 좋은 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, Ar_1 이 무치환 저급 알킬, 할로겐, 트리할로메틸, 무치환 저급 알콕시, 트리할로메톡시, 트리할로아세틸 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있는 페닐인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 12

제11항에 있어서, p 가 1이고, Ar_2 가 3-메톡시페닐 및 무치환 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 13

제12항에 있어서, q가 1 내지 8의 정수인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 14

제11항에 있어서, p가 0이고, Ar₂가 3-메톡시페닐 및 무치환 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되며, q가 1 내지 8의 정수인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 15

제14항에 있어서, R⁸이 수소이고, R⁹가 메틸인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 16

제15항에 있어서, X가 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 17

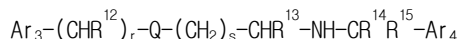
제16항에 있어서, 상기 화합물이 R-거울상 이성질체인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 18

제1항 내지 17항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 프로드러그.

청구항 19

하기 식



[식중, Ar₃은 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 할로겐, 히드록시, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 무치환 저급 티오알콕시, 니트로, 포르밀, 아세톡시, 아세틸, -CH₂OH, CH₃CH(OH)-, -C(=O)NH₂, 시아노, -N(저급 알킬)₂, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, α, α-디메틸벤질 및 -OCH₂COOH로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋으며;

Ar₄는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 히드록시, 저급 티오알콕시, 할로겐, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아세톡시, -OCH₂COOH, -C(=O)NH₂, 시아노 및 -CH₂OH로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋으며;

r은 0 내지 6의 정수이며;

s는 0 내지 14의 정수이며;

Q는 산소, 황, 카르보닐 및 -NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R¹³은 수소 또는 저급 알킬이며;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소 및 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 결합되어 시클로알킬 또는 시클로알케닐임]

의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 20

제19항에 있어서, Ar₃은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 디메틸아미노 및 무치환 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐, 무치환 페닐 및 임의로 치환되어 있어도 좋은 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

Ar₄는 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐, 무치환 페닐, 및 임의로 치환되어 있어도 좋은 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R¹⁴은 무치환 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R¹⁵은 수소인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 21

제20항에 있어서, Ar₃은 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저

급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 디메틸아미노 및 무치환 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐, 무치환 페닐 및 무치환 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

Ar_4 는 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시 및 할로겐으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환된 페닐, 무치환 페닐, 및 무치환 나프틸로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

r 은 0 또는 1이며, 여기에서 r 이 1일 때 R^{12} 는 수소인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 22

제21항에 있어서, s 가 1 내지 8의 정수인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 23

제21항에 있어서, s 가 1 내지 5의 정수인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 24

제23항에 있어서, Q 가 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^{13} 이 수소 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 26

제25항에 있어서, R^{13} 이 수소이고, R^{14} 가 메틸인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 27

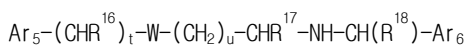
제26항에 있어서, 상기 화합물이 R-거울상 이성질체인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 28

제19항 내지 27항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 프로드러그.

청구항 29

하기 식



[식중, Ar_5 는 무치환 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 할로겐, 히드록시, 무치환 저급 알콕시, 무치환 저급 티오알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 포르밀, 아세톡시, 아세틸, $-CH_2OH$, $CH_3CH(OH)-$, $-C(=O)NH_2$, 시아노, $-N$ (무치환 저급 알킬) $_2$, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, α, α -디메틸벤질, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 및 $-OCH_2COOH$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 아릴, 2환식 또는 3환식의 헤테로아릴, 아릴메틸(아릴메틸)아미노, 헤테로아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노 또는 아릴메틸(헤테로아릴메틸)아미노이며;

Ar_6 는 무치환 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 무치환 저급 알케닐, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알케닐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시, 무치환 저급 티오알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 티오알콕시, 벤질옥시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아세톡시, $-OCH_2COOH$, $-C(=O)NH_2$, 시아노 및 $-CH_2OH$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 좋은 아릴 또는 2환식 또는 3환식의 헤테로 아릴이며;

t 는 0 또는 1이며;

u 는 0 내지 11의 정수이며;

W 는 산소, 황, 술폰닐, 술포닐, 카르보닐 및 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R^{16} 및 R^{17} 은 H 또는 무치환 저급 알킬이며;

R^{18} 은 무치환 저급 알킬임]

의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 30

제29항에 있어서, 식중, Ar_5 는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 니트로, 디메틸아미노 및 무치환 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 인돌, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 디벤조푸란, 카르바졸, 피리딘, 플루오렌, 퀴놀린, 나프탈렌, 크로메논, 테트라히드로벤조티아제핀, 디벤질아미노, 벤질(나프틸메틸)아미노, 벤질(피리딜메틸)아미노, 티에닐메틸(벤질)아

미노, 푸릴메틸(벤질)아미노 또는 N-알킬-피롤릴메틸(벤질)아미노이며;

Ar₆는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시, 히드록시 및 할로겐 또는 메틸기로 치환되어 있어도 좋은 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 티오펜, 푸란, 피롤, 페닐, 나프탈렌, 피리딘, 피라진 또는 티아졸이며;

R¹⁶ 및 R¹⁷은 H 또는 메틸이며;

R¹⁸은 메틸인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 31

제30항에 있어서, 식중, Ar₅는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 디벤조푸란, 카르바졸, 피리딘, 퀴놀린 또는 나프탈렌이며;

Ar₆는 페닐 또는 나프탈렌이며, 상기 페닐은 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시 및 할로겐 또는 메틸기로 치환되어 있어도 좋은 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋으며;

t는 0이며;

u는 0 내지 8의 정수이며;

W는 황이며;

R¹⁷은 H인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 32

제31항에 있어서, 식중, Ar₅는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 페닐이며;

Ar₆는 3-메톡시페닐 또는 α-나프틸이며;

u는 2 내지 6의 정수인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 33

제30항에 있어서, 식중, Ar₅는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 디벤질아미노, 벤질(나프틸메틸)아미노 또는 벤질(피리딜메틸)아미노이며;

Ar₆는 나프틸 또는 메톡시페닐이며;

t는 0이며;

u는 0 내지 8의 정수이며;

W는 카르보닐이며;

R¹⁷은 H인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 34

제33항에 있어서, 식중, Ar₅는 무치환 저급 알킬, 할로겐, 무치환 저급 알콕시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬 및 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기로 임의로 치환되어 있어도 좋은 디벤질아미노이며;

Ar₆는 3-메톡시페닐 또는 α-나프틸이며;

u는 1인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 35

제29항 내지 34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 R-거울상 이성질체인 화합물, 염 또는 수화물.

청구항 36

(R)-N-[1-(1'-나프틸)에틸]-2-(2',5'-디클로로페닐티오)에틸아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(5-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티오}펜틸)아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티오}부틸)아민, N-{4-[(2,4-디메틸페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(5-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}펜틸)아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-{4-[(2,4,5-트리클로로페닐)티오]부틸}아민, N-{5-[(4-클로로페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아

민, N-{5-[(2,4-디메틸페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{4-(트리플루오로메틸)페닐}티오)부틸}아민, N-4-[(4-메틸페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-4-[(4-클로로페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(6-{4-(트리플루오로메톡시)페닐}티오)헥실}아민, N-{5-[(4-메톡시페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-{5-[(2,4,5-트리클로로페닐)티오]펜틸}아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}부틸}아민, N-{5-[(2,5-디클로로페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-{5-[(4-플루오로페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-{6-[(4-클로로페닐)티오]헥실}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-4-[(3-메톡시페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-5-[(4-메틸페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-4-[(2,5-디클로로페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(5-{[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}펜틸}아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(7-{[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]티오}헵틸}아민, N-{4-(5-에톡시-1,3-벤조디아졸-2-일)티오}부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-{[(5-(3-메톡시페닐)티오]펜틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(3-{4-(트리플루오로메틸)페닐}티오)프로필}아민, N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-N-(4-{3-(트리플루오로메틸)페닐}티오)부틸}아민, N-{4-[(4-플루오로페닐)티오]부틸}-N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아민, N1-(4-메틸벤질)-N1-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1,N1-디(4-메틸벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-(4-메톡시벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-메틸벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-클로로벤질)-N1-(4-메톡시벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-클로로벤질)-N1-(3,4-디클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(3,4-디클로로벤질)-N1-[4-(메틸벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1,N1-디[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-메톡시벤질)-N1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1,N1-디[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1,N1-디(4-클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1,N1-디(4-메톡시벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-벤질-N1-(3,4-디클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-클로로벤질)-N1-(2-나프틸에틸)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(2-클로로벤질)-N1-(4-클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-벤질-N1-(4-클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드, N1-(4-클로로벤질)-N1-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드 또는 N1,N1-디(3,4-디클로로벤질)-3-{[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]아미노}프로판아미드 또는 그의 염 또는 수화물.

청구항 37

제1항 내지 36항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 함유하는 의약 조성물.

청구항 38

환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료상 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 1 종류 이상을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 환자가

- (1) 비정상적인 칼슘 항상성 및
- (2) 그의 생선이 칼슘 수용체 활성화에 의해 영향받을 수 있는 세포내 또는 세포외 메신저의 비정상적인 양 중의 어느 하나 또는 둘 모두에 의해 특징지어지는 질환 또는 질병으로 이환되어 있는 방법.

청구항 40

환자에게 있어서 PTH 수준을 조절하는 방법으로서 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 상기 화합물이 환자에게 있어서 상기 PTH 수준을 저하시키는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 환자에 있어서 PTH 수준이 비정상적으로 높으며, 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물이 상기 환자에게 있어서 혈장 Ca^{2+} 의 저하를 야기하기에 충분한 정도로 상기 PTH 수준을 저하시키는 방법.

청구항 43

환자에게 있어서 PTH 수준을 정상적인 개인에게 존재하는 수준까지 저하시키는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 44

환자에게 있어서 상피 소체 호르몬 분비를 조절하는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 상기 화합물이 상기 환자에게 있어서 상기 상피 소체 호르몬 분비를 저하시키는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 환자에게 있어서 상피 소체 호르몬 분비가 비정상적으로 높으며, 상기 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 상기 화합물이 상기 환자에게 있어서 혈장 Ca^{2+} 의 저하를 야기시키기에 충분한 정도로 상기 상피 소체 호르몬 분비를 저하시키는 방법.

청구항 47

세포에서 1개 이상의 Ca^{2+} 수용체의 활성을 조절하는 방법으로서, 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 상기 세포에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 세포가 상피 소체 세포, 신방 사구체 세포, 근위뇨세관 세포, 갑상선 방여포 세포, 파골 세포, 케라티노사이트 또는 태반 영양아 세포인 방법.

청구항 49

부갑상선 기능 항진증, 신성골이영양증, 악성 종양을 동반하는 고칼슘혈증, 골다공증, 폐제트병 및 고혈압으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 환자를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료상 유효량의 제1항 내지 37항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 상기 질환으로 이환되고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 부갑상선 기능 항진증이 원발성 부갑상선 기능 항진증인 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 부갑상선 기능 항진증이 이차성 부갑상선 기능 항진증인 방법.

청구항 52

원발성 및 이차성 부갑상선 기능 항진증을 치료하기 위한 의약 조성물로서, 제29항 내지 36항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 함유하는 조성물.

청구항 53

신성골이영양증을 치료하기 위한 의약 조성물로서, 제29항 내지 36항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 함유하는 조성물.

청구항 54

고칼슘 혈증을 치료하기 위한 의약 조성물로서, 제29항 내지 36항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 함유하는 조성물.

청구항 55

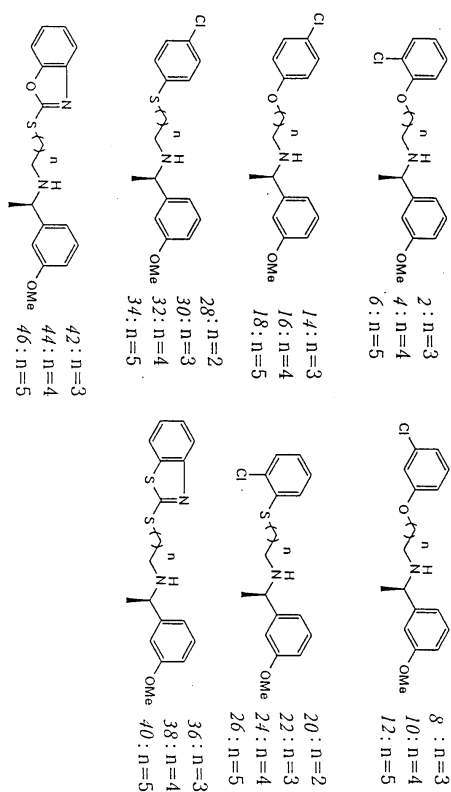
악성 종양을 동반하는 고칼슘 혈증을 치료하기 위한 의약 조성물로서, 제29항 내지 36항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 함유하는 조성물.

청구항 56

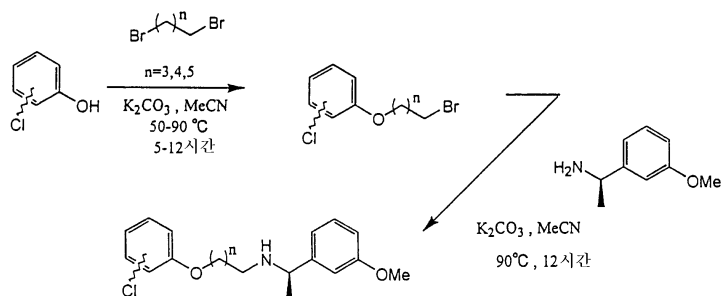
골다공증을 치료하기 위한 의약 조성물로서, 제29항 내지 36항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 염 또는 수화물을 함유하는 조성물.

도면

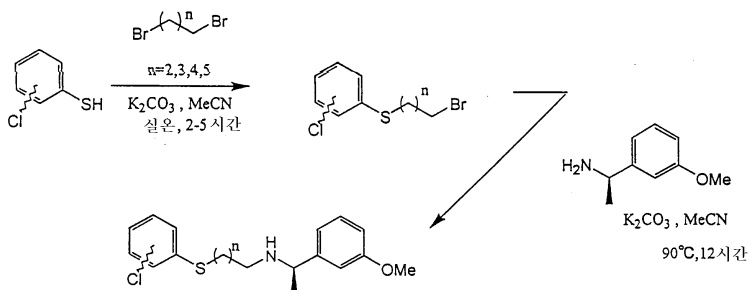
도면1



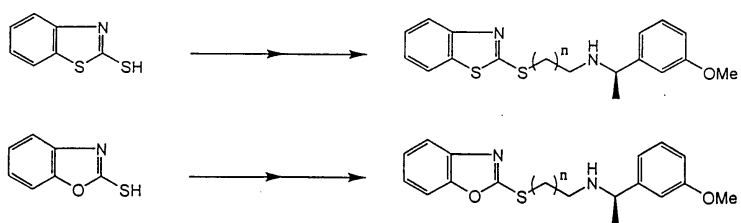
도면2



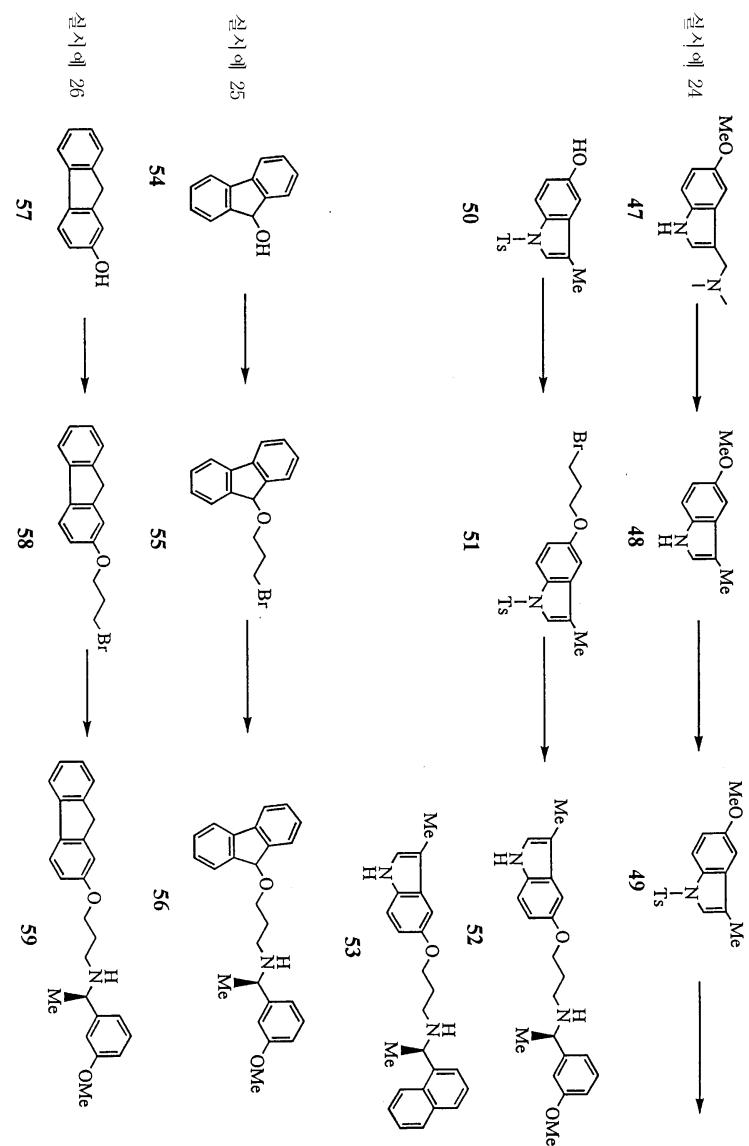
도면3



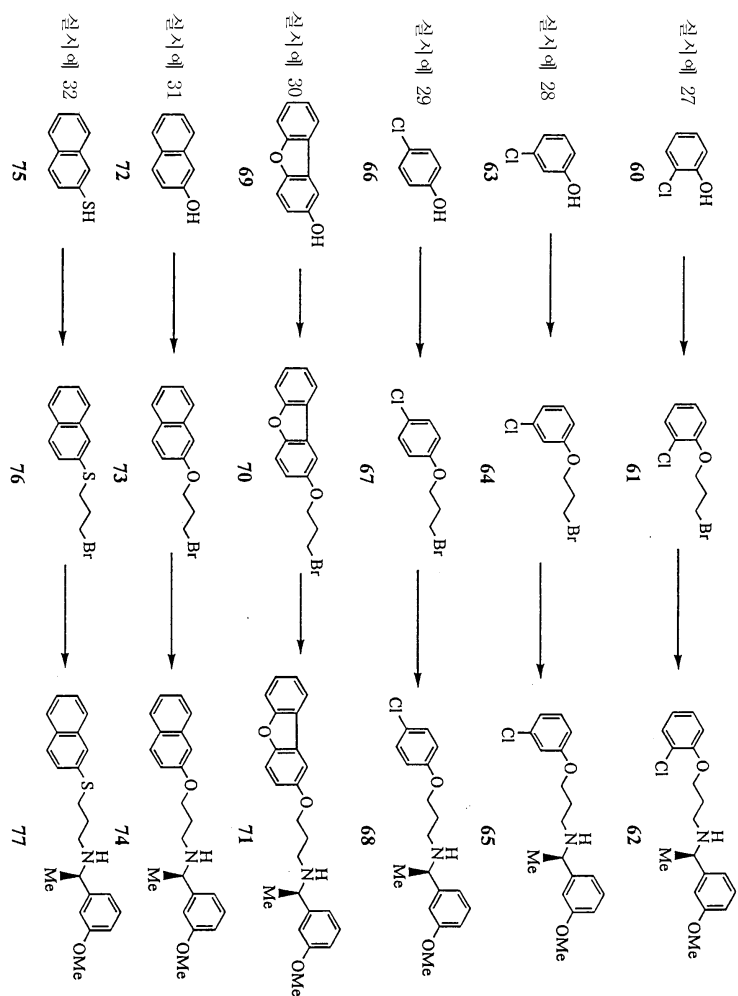
도면4

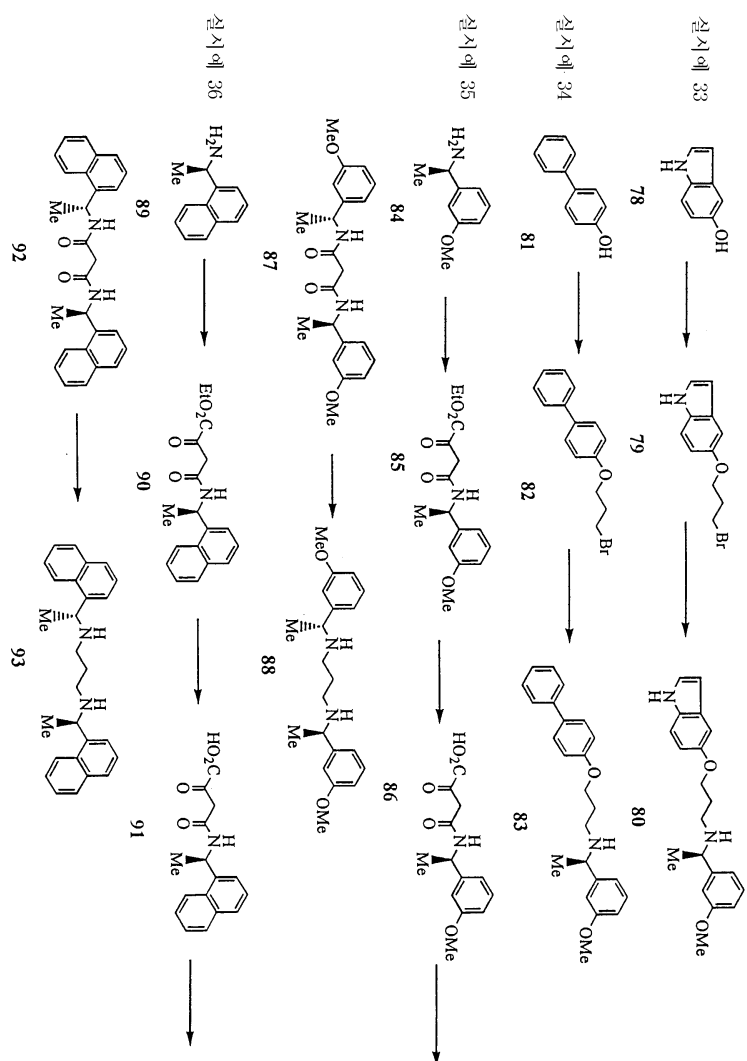


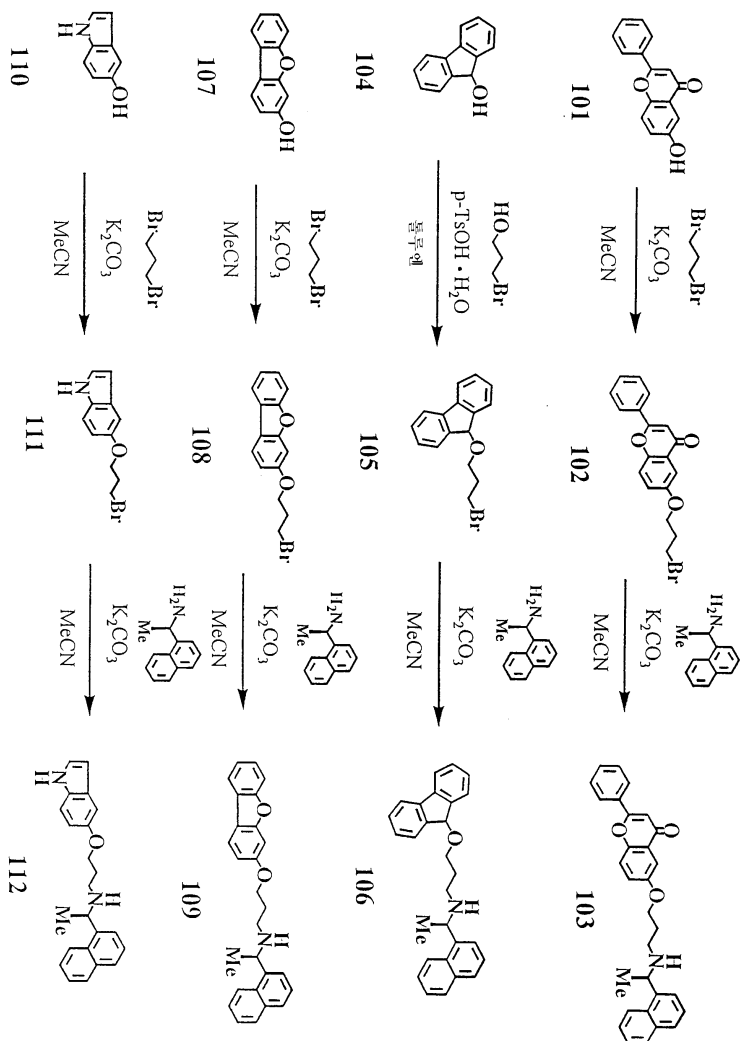
도면5

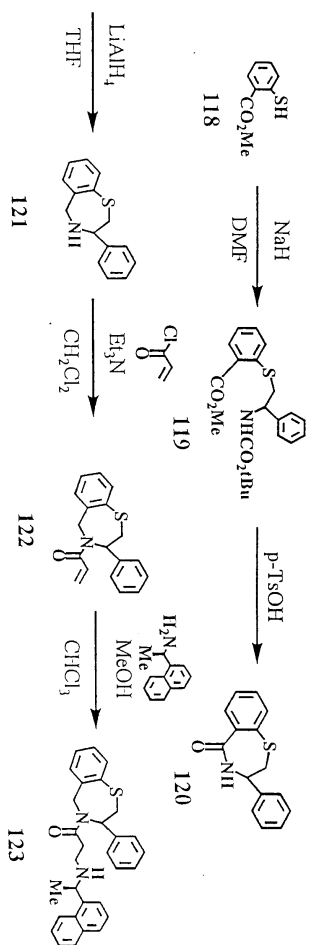
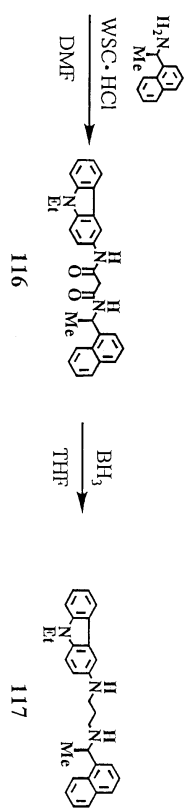
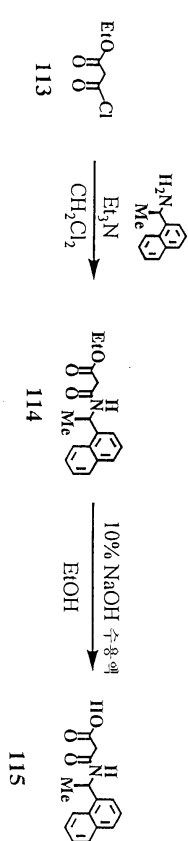


도면 9

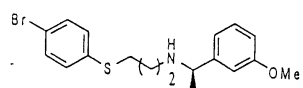




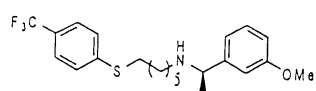




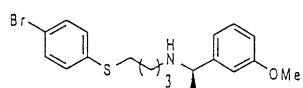
도면 10



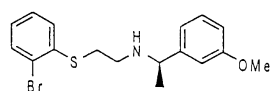
K-2003



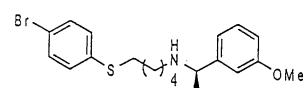
K-2012



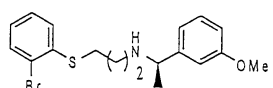
K-2004



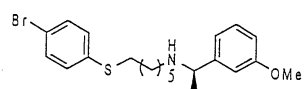
K-2015



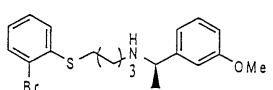
K-2005



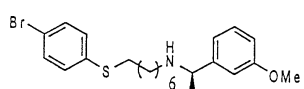
K-2016



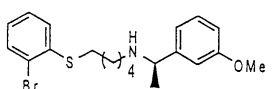
K-2006



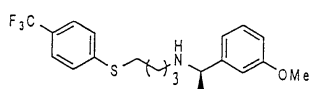
K-2017



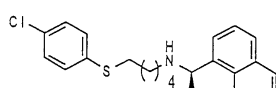
K-2007



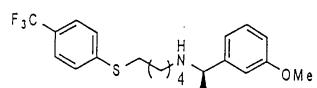
K-2018



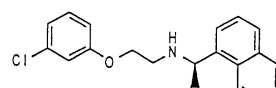
K-2010



K-2027

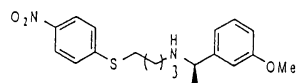


K-2011

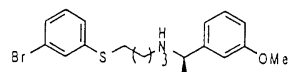


K-2030

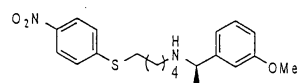
도면11



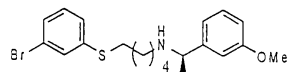
K-2033



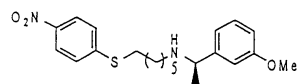
K-2047



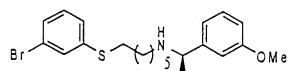
K-2034



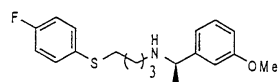
K-2048



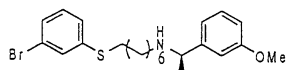
K-2035



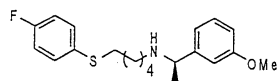
K-2049



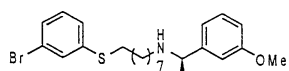
K-2040



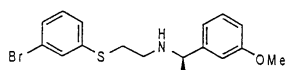
K-2050



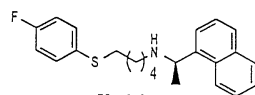
K-2041



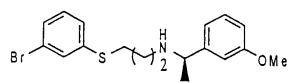
K-2051



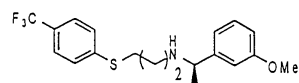
K-2045



K-2052

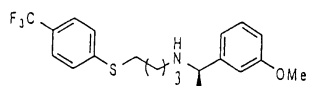


K-2046

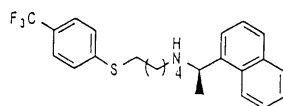


K-2055

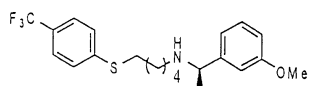
도면 12



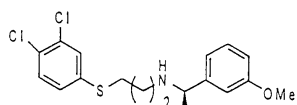
K-2056



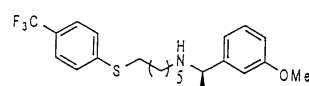
K-2076



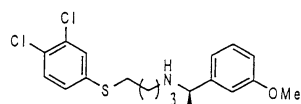
K-2057



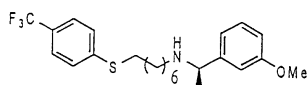
K-2078



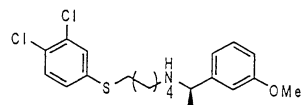
K-2058



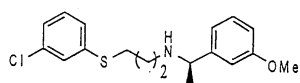
K-2079



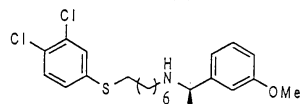
K-2059



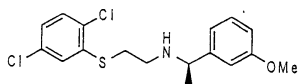
K-2080



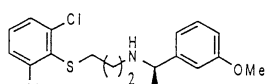
K-2061



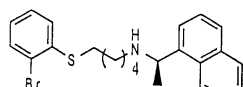
K-2082



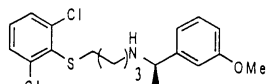
K-2066



K-2084

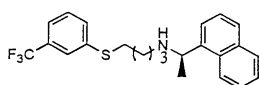


K-2075

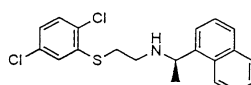


K-2085

도면 13

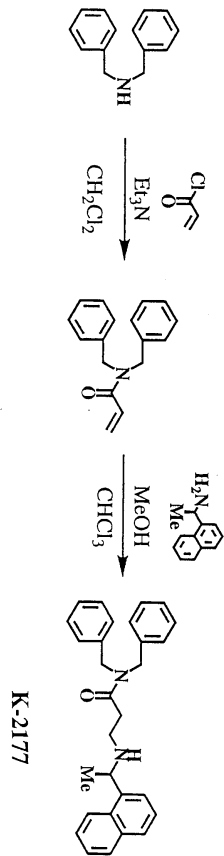


K-2087

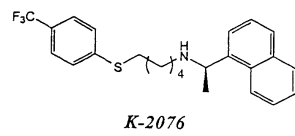
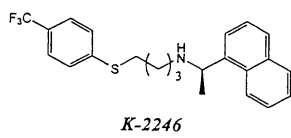


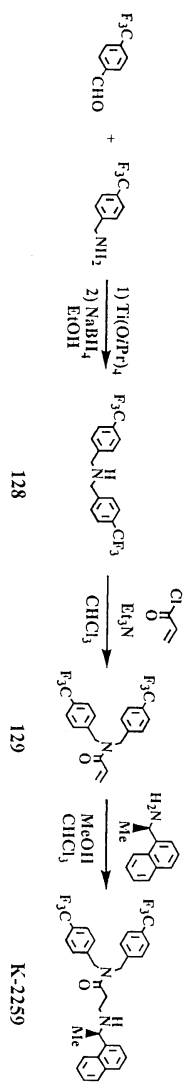
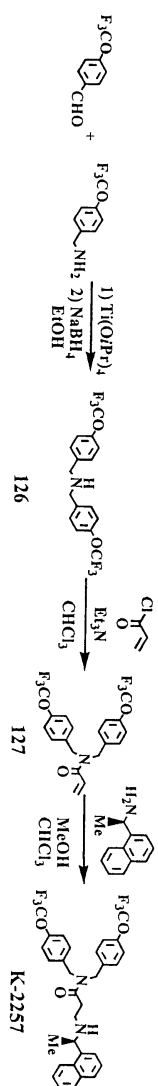
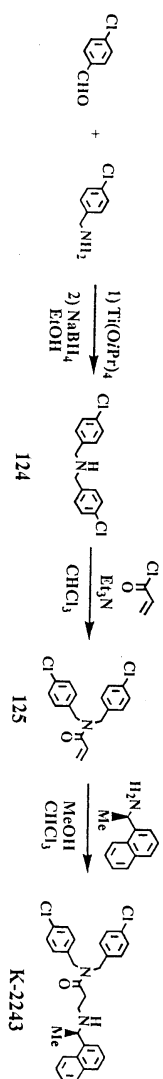
K-2117

도면 14

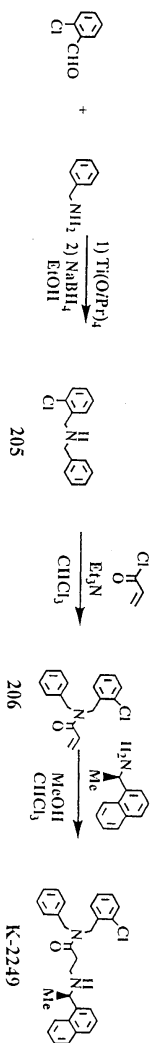
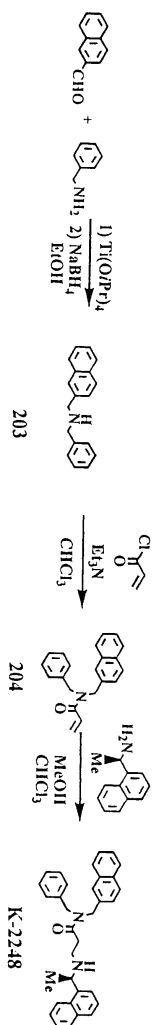
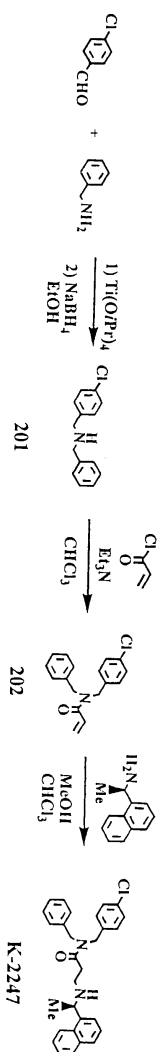


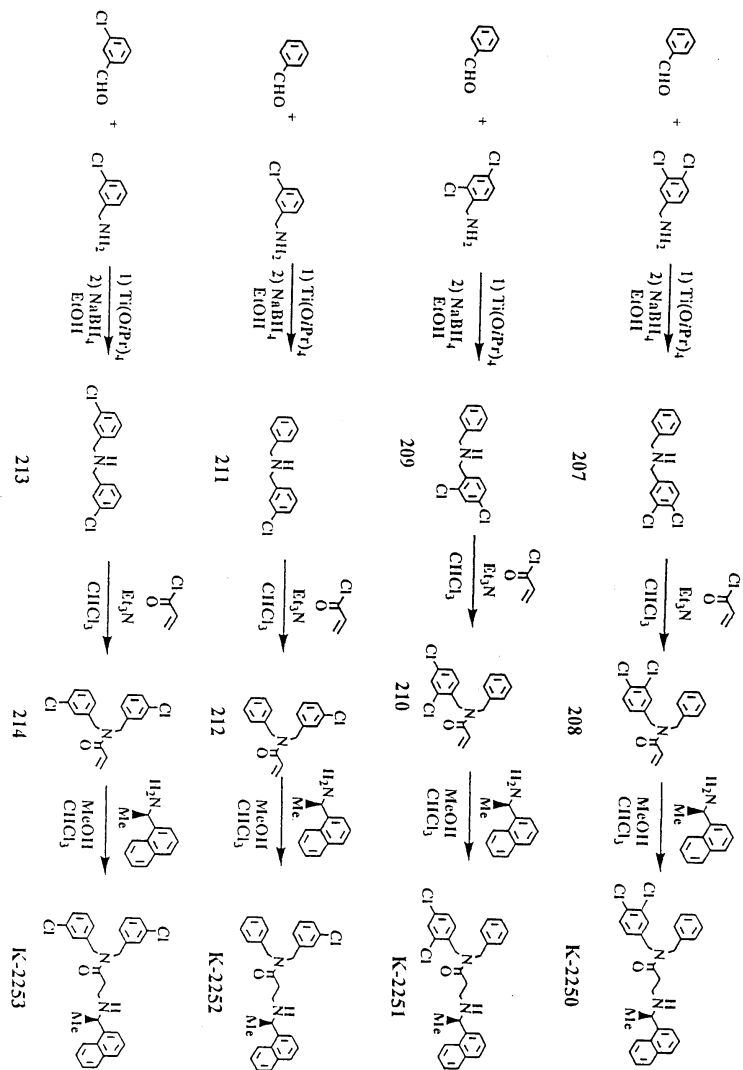
도면 15

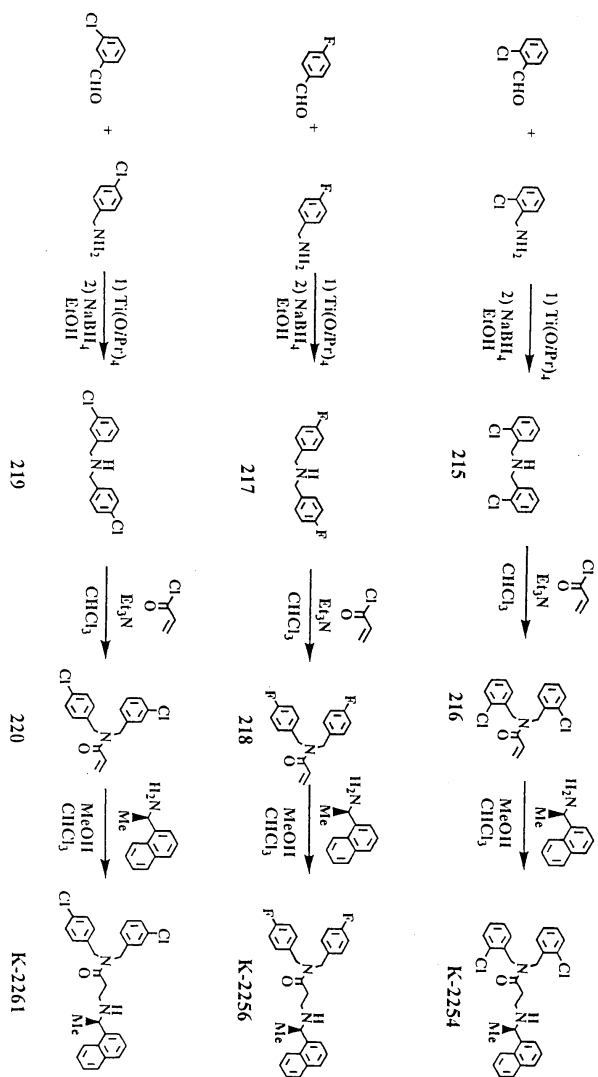


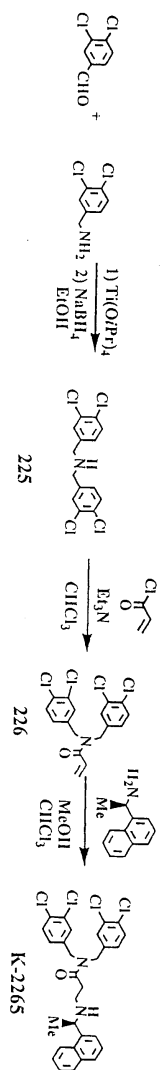
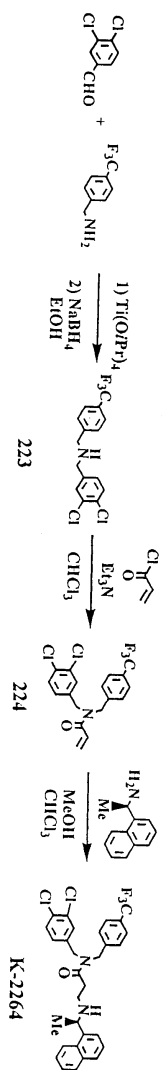
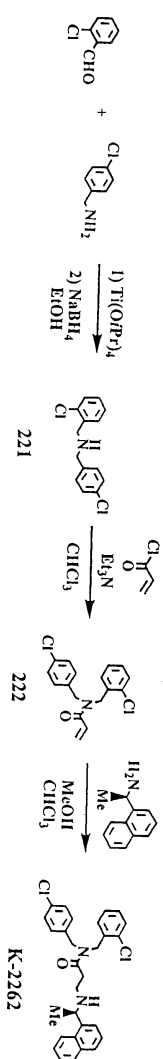


도면17

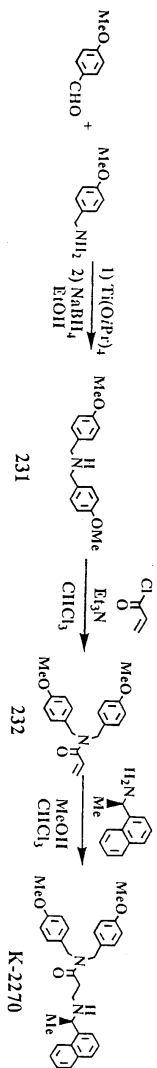
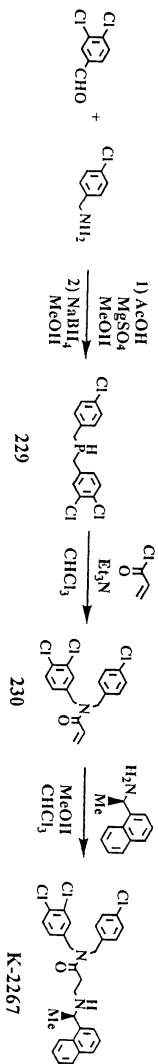
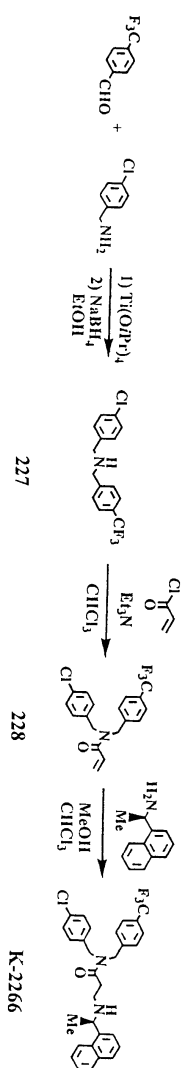


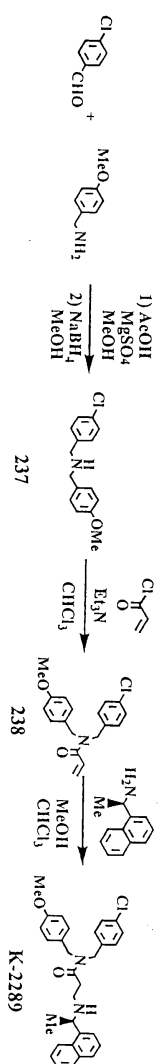
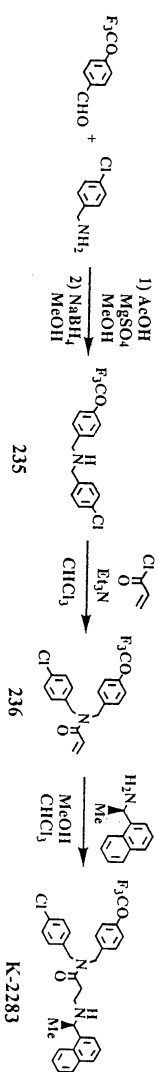
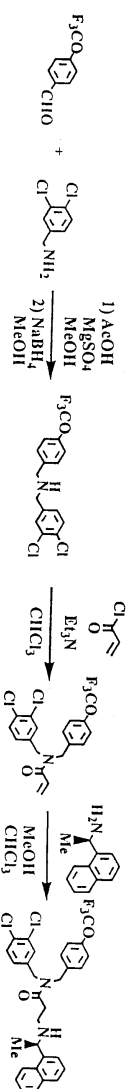


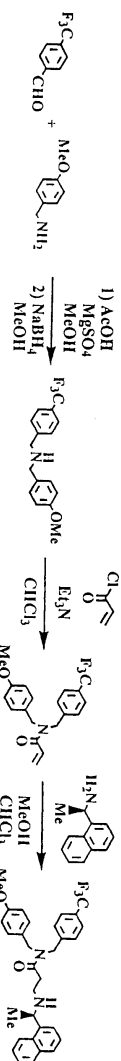




도면21



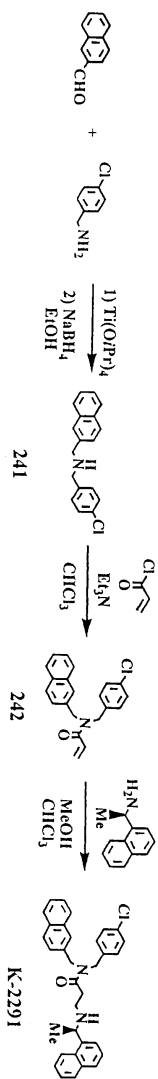




239

240

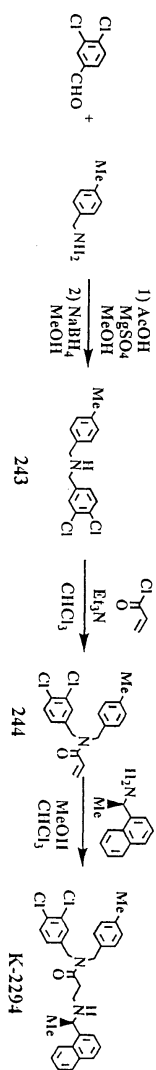
K-2290



241

242

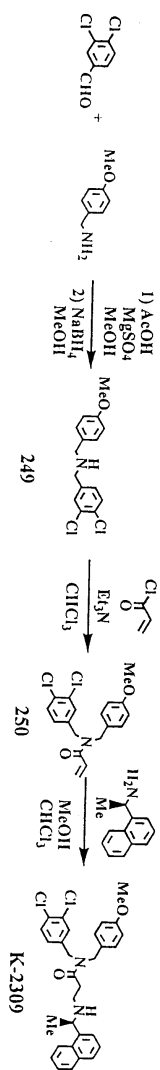
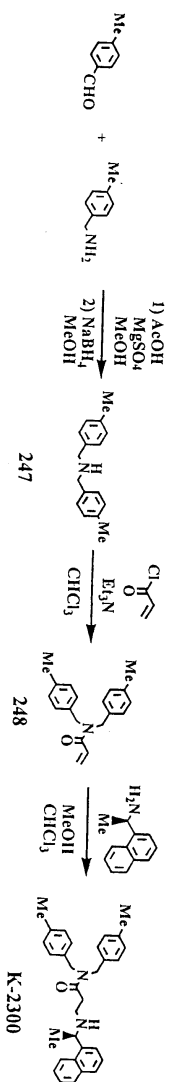
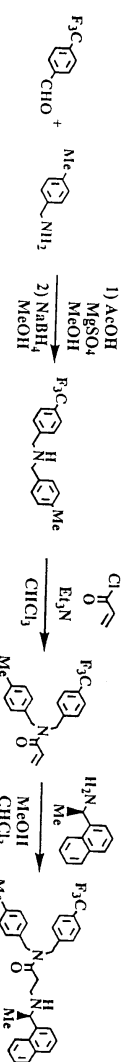
K-2291

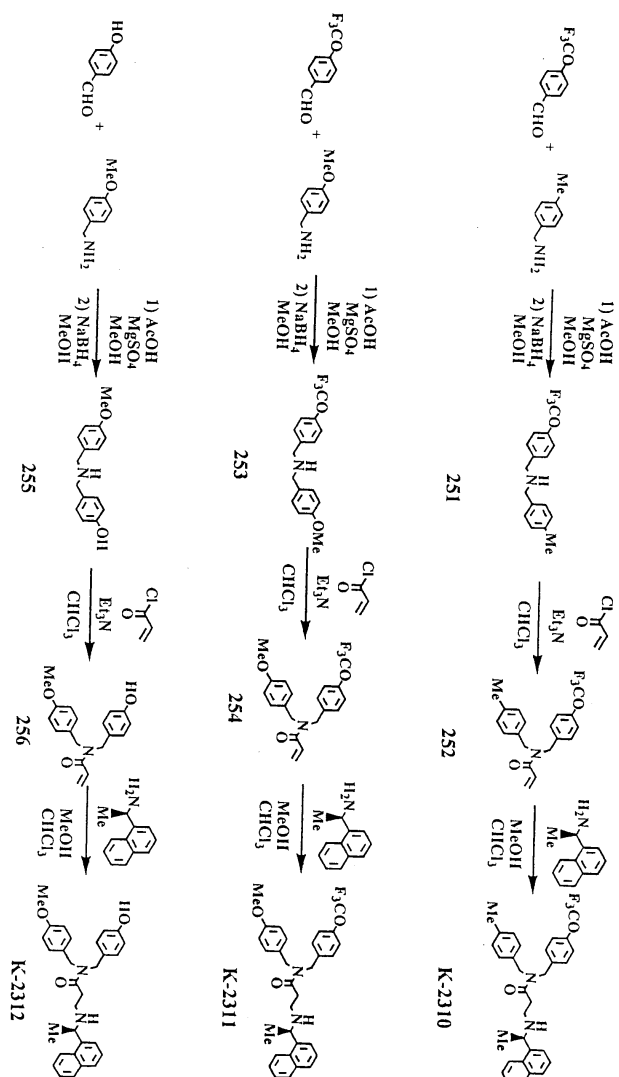


243

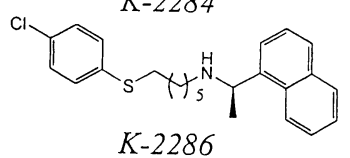
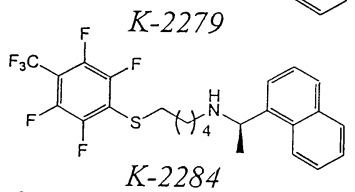
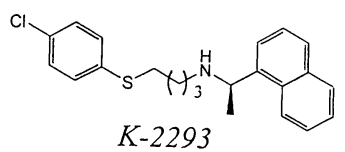
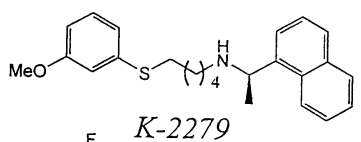
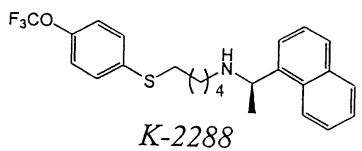
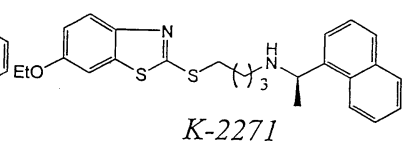
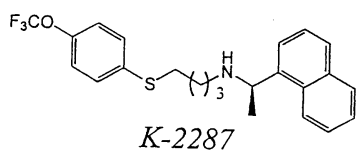
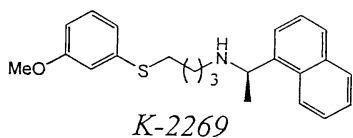
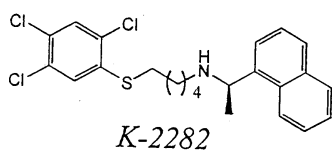
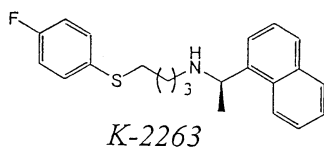
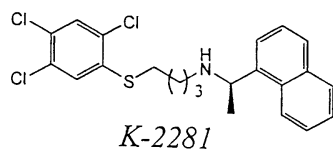
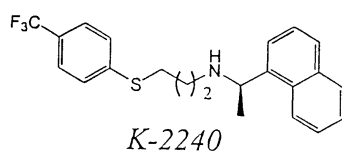
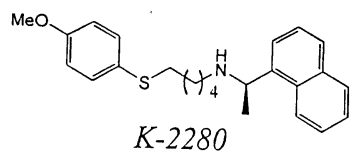
244

K-2294

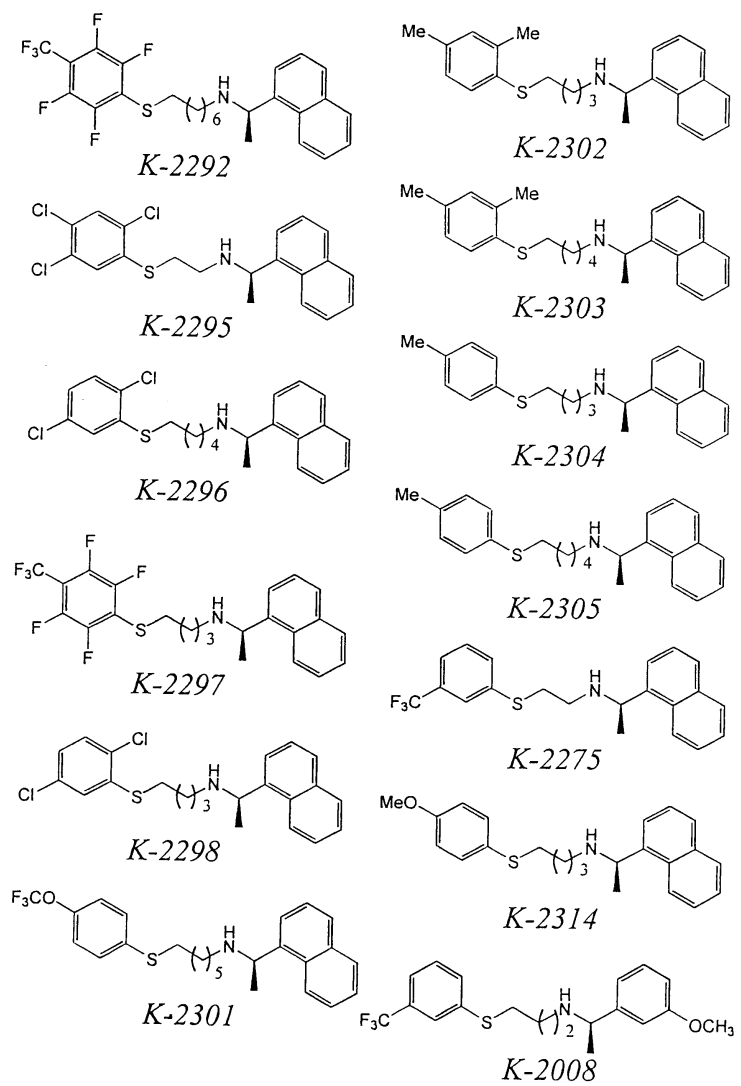




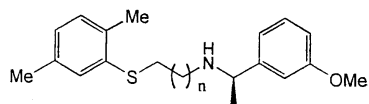
도면26



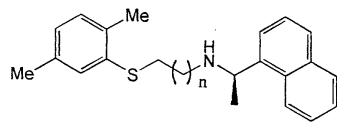
도면27



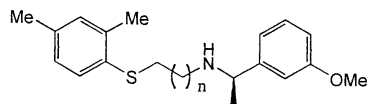
도면28



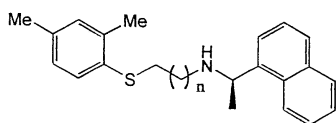
S1: n=1 *S4*: n=4 *S7*: n=7
S2: n=2 *S5*: n=5
S3: n=3 *S6*: n=6



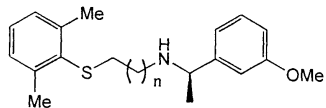
S8: n=1 *S11*: n=4 *S14*: n=7
S9: n=2 *S12*: n=5 *S15*: n=9
S10: n=3 *S13*: n=6 *S16*: n=11



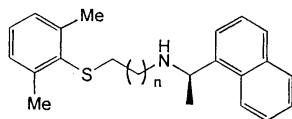
S17: n=1 *S20*: n=4 *S23*: n=7
S18: n=2 *S21*: n=5
S19: n=3 *S22*: n=6



S24: n=1 *S27*: n=6
S25: n=2 *S28*: n=7
S26: n=5

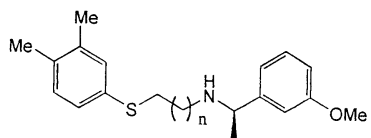


S29: n=1 *S32*: n=4 *S35*: n=7
S30: n=2 *S33*: n=5
S31: n=3 *S34*: n=6

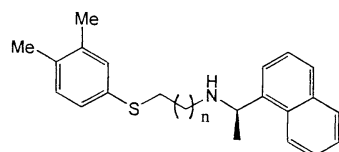


S36: n=1 *S39*: n=4 *S42*: n=7
S37: n=2 *S40*: n=5
S38: n=3 *S41*: n=6

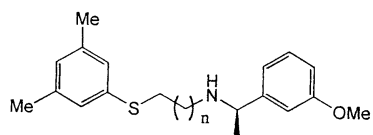
도면29



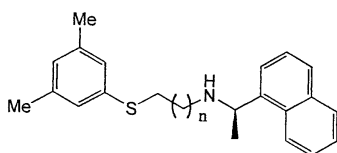
S43: n=1 *S46*: n=4 *S49*: n=7
S44: n=2 *S47*: n=5
S45: n=3 *S48*: n=6



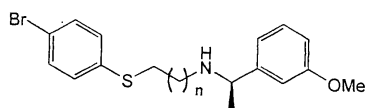
S50: n=1 *S53*: n=4 *S56*: n=7
S51: n=2 *S54*: n=5
S52: n=3 *S55*: n=6



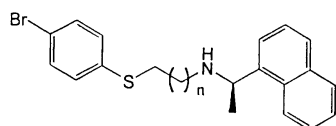
S57: n=1 *S60*: n=4 *S63*: n=7
S58: n=2 *S61*: n=5
S59: n=3 *S62*: n=6



S64: n=1 *S67*: n=4 *S70*: n=7
S65: n=2 *S68*: n=5
S66: n=3 *S69*: n=6

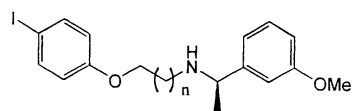


S71: n=1 *S74*: n=4 *S77*: n=7
S72: n=2 *S75*: n=5
S73: n=3 *S76*: n=6

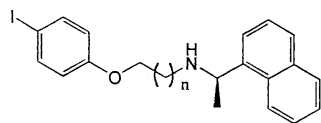


S78: n=1 *S81*: n=4 *S84*: n=7
S79: n=2 *S82*: n=5
S80: n=3 *S83*: n=6

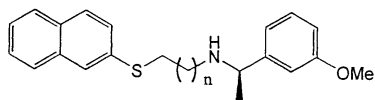
도면30



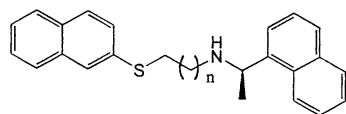
S85: n=2 S88: n=5
 S86: n=3 S89: n=6
 S87: n=4 S90: n=7



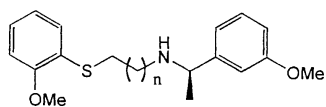
S91: n=2 S94: n=5
 S92: n=3 S95: n=6
 S93: n=4 S96: n=7



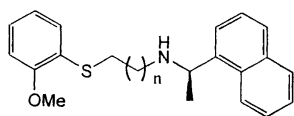
S97: n=1 S100: n=4 S103: n=7
 S98: n=2 S101: n=5
 S99: n=3 S102: n=6



S104: n=1 S107: n=4 S110: n=7
 S105: n=2 S108: n=5
 S106: n=3 S109: n=6

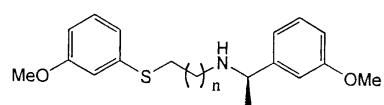


S111: n=1 S114: n=4 S117: n=7
 S112: n=2 S115: n=5
 S113: n=3 S116: n=6

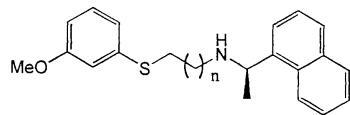


S118: n=1 S121: n=4 S124: n=7
 S119: n=2 S122: n=5
 S120: n=3 S123: n=6

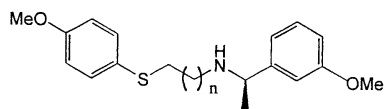
도면31



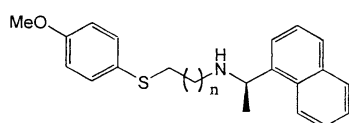
S125: n=1 *S128*: n=4 *S131*: n=7
S126: n=2 *S129*: n=5
S127: n=3 *S130*: n=6



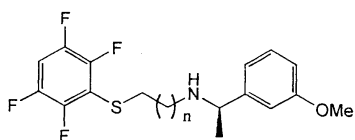
S132: n=1 *S135*: n=4 *S138*: n=7
S133: n=2 *S136*: n=5
S134: n=3 *S137*: n=6



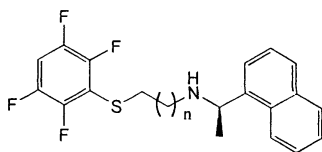
S139: n=1 *S142*: n=4 *S145*: n=7
S140: n=2 *S143*: n=5
S141: n=3 *S144*: n=6



S146: n=1 *S149*: n=4 *S152*: n=7
S147: n=2 *S150*: n=5
S148: n=3 *S151*: n=6

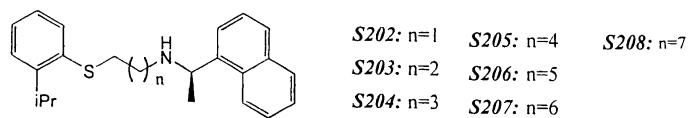
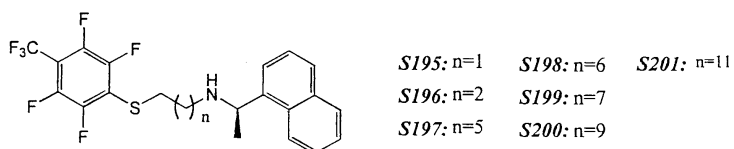
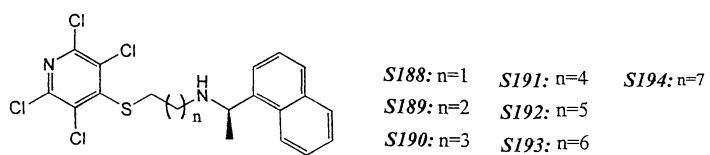
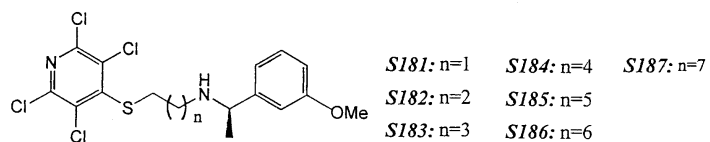
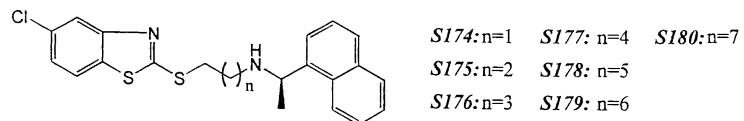
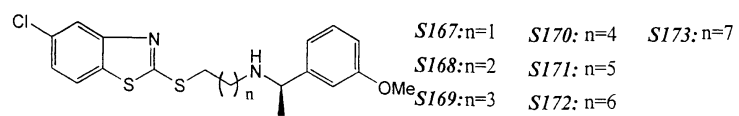


S153: n=1 *S156*: n=4 *S159*: n=7
S154: n=2 *S157*: n=5
S155: n=3 *S158*: n=6

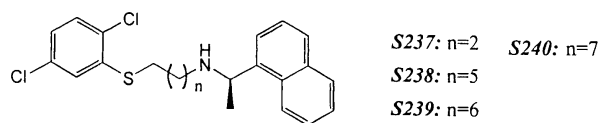
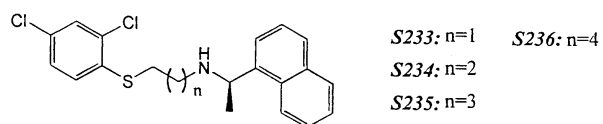
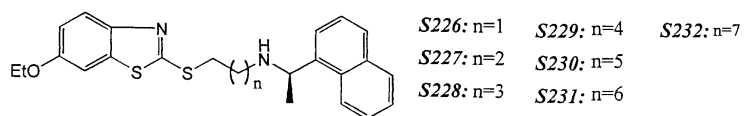
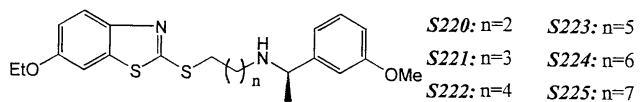
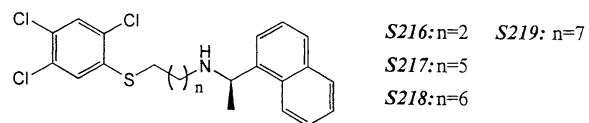
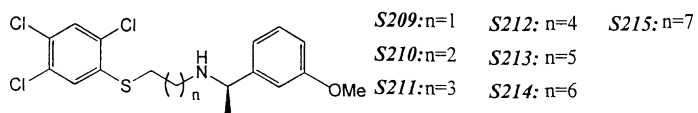


S160: n=1 *S163*: n=4 *S166*: n=7
S161: n=2 *S164*: n=5
S162: n=3 *S165*: n=6

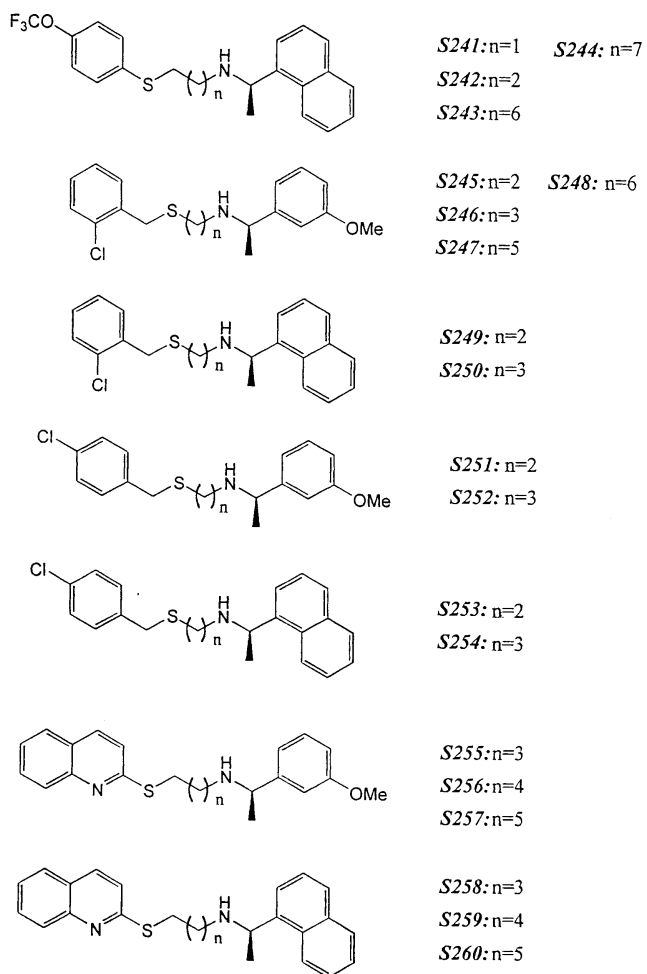
도면32



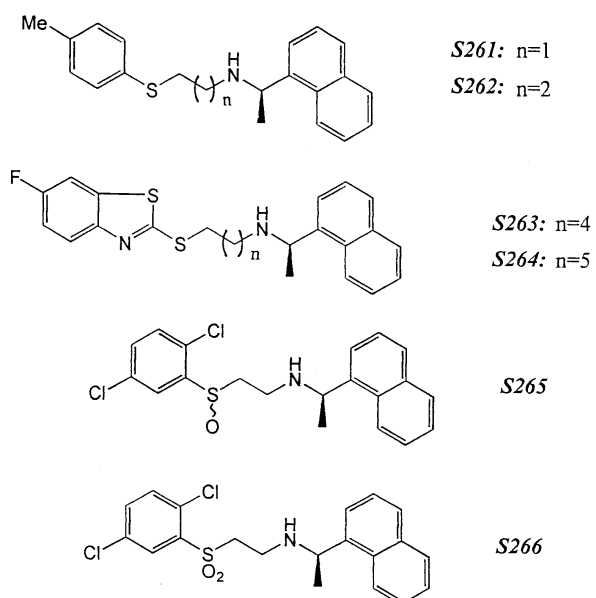
도면33



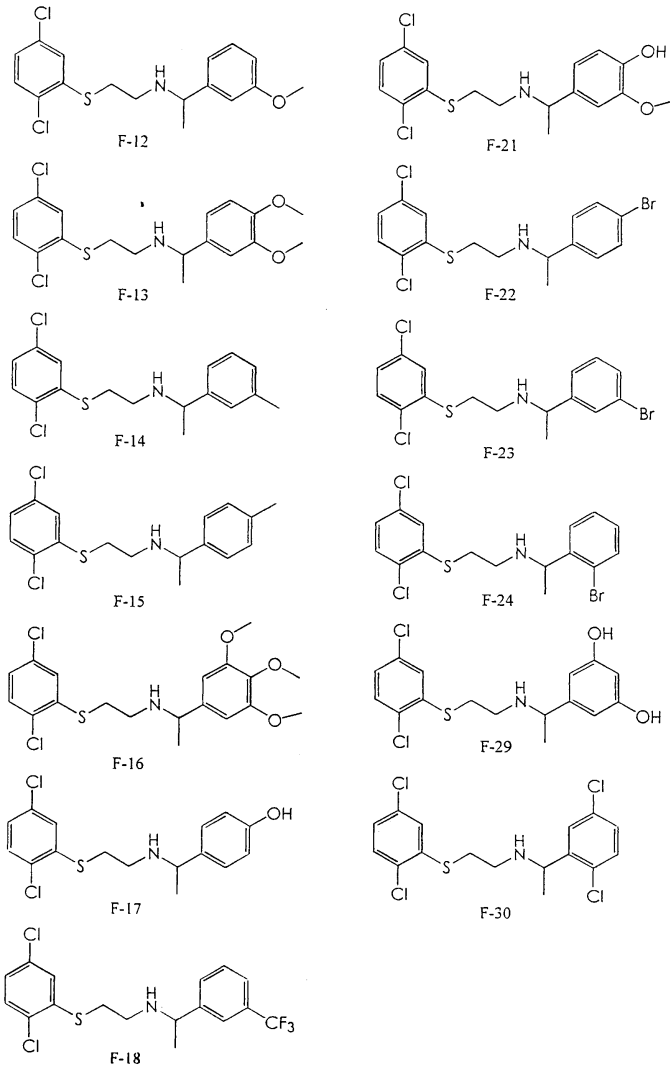
도면34



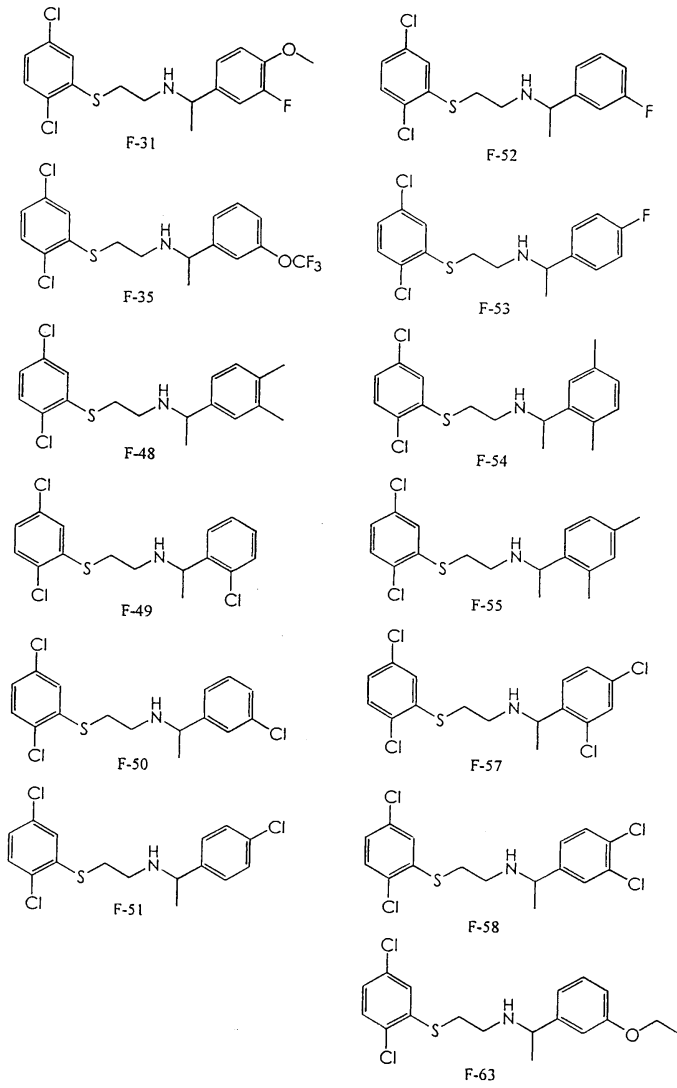
도면35



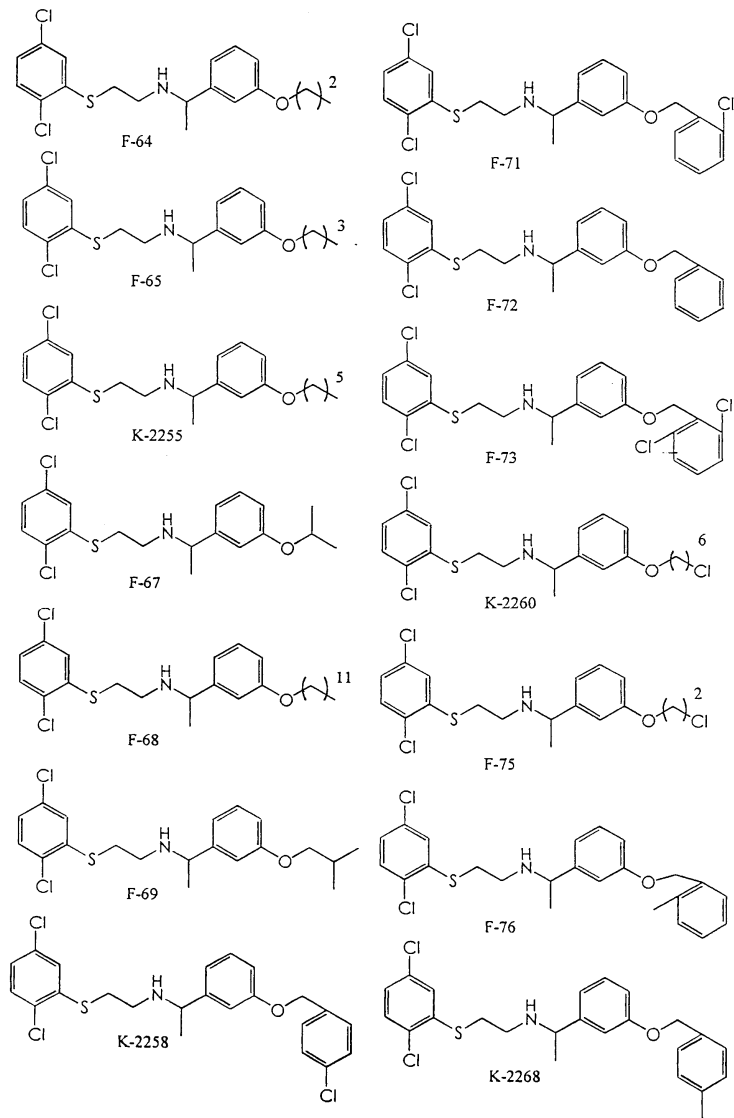
도면36

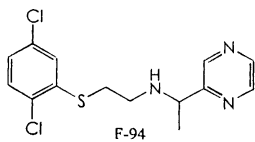
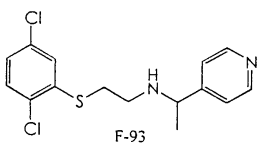
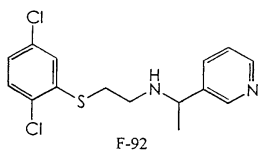
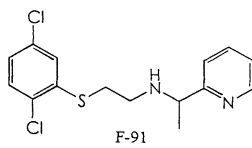
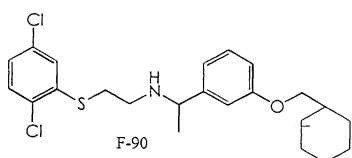
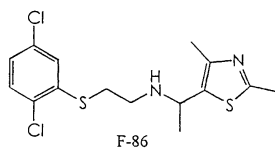
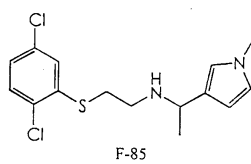


도면37

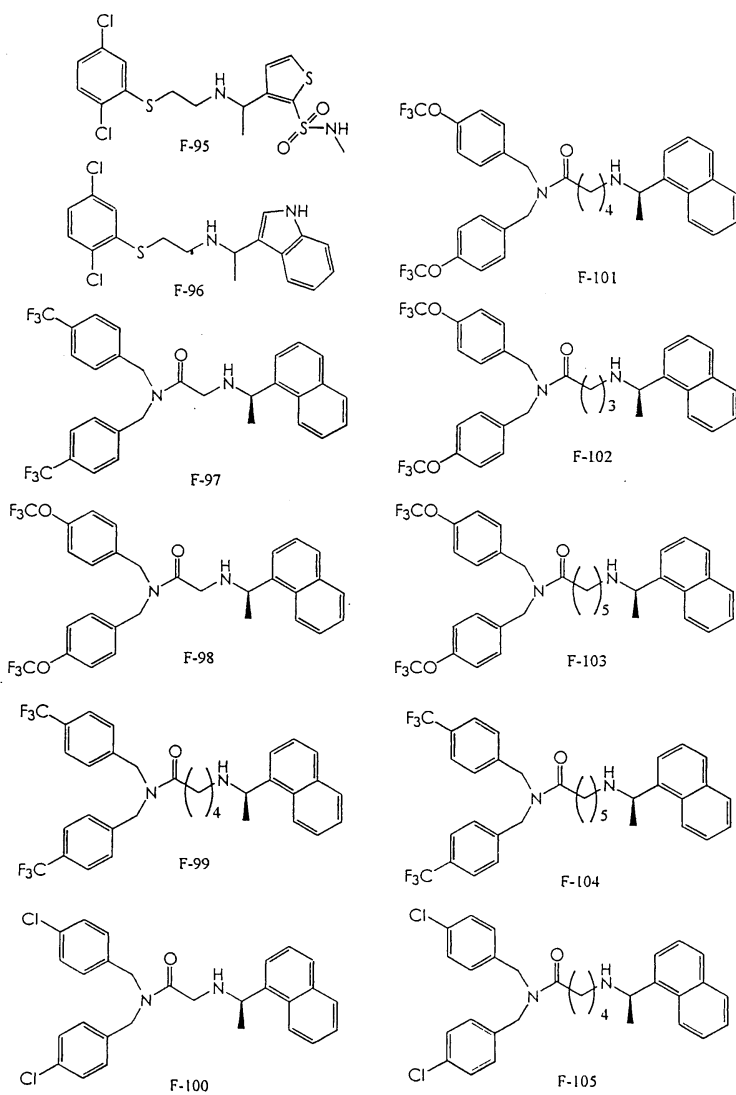


도면38

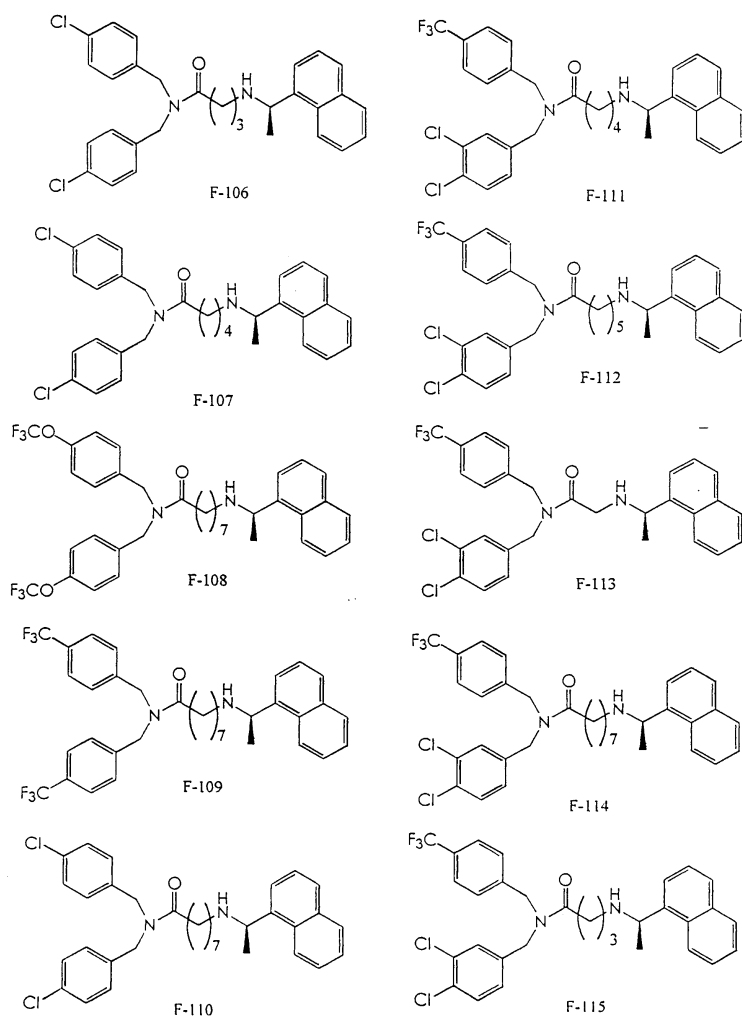




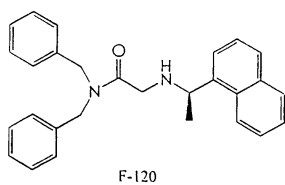
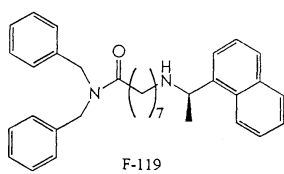
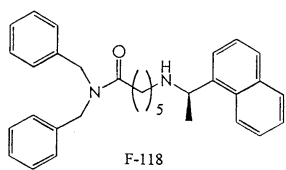
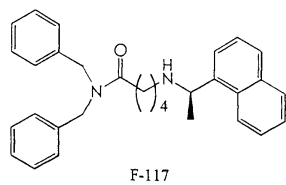
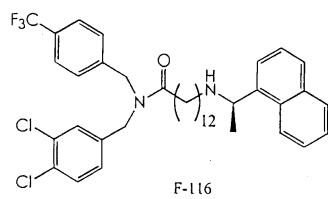
도면40



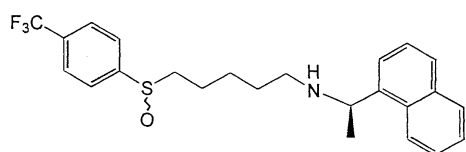
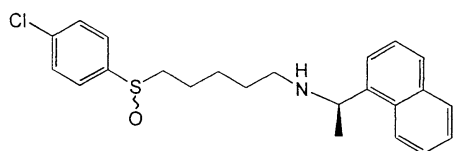
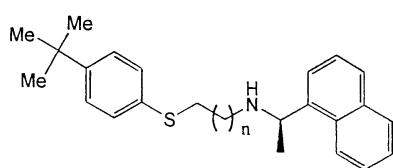
도면41



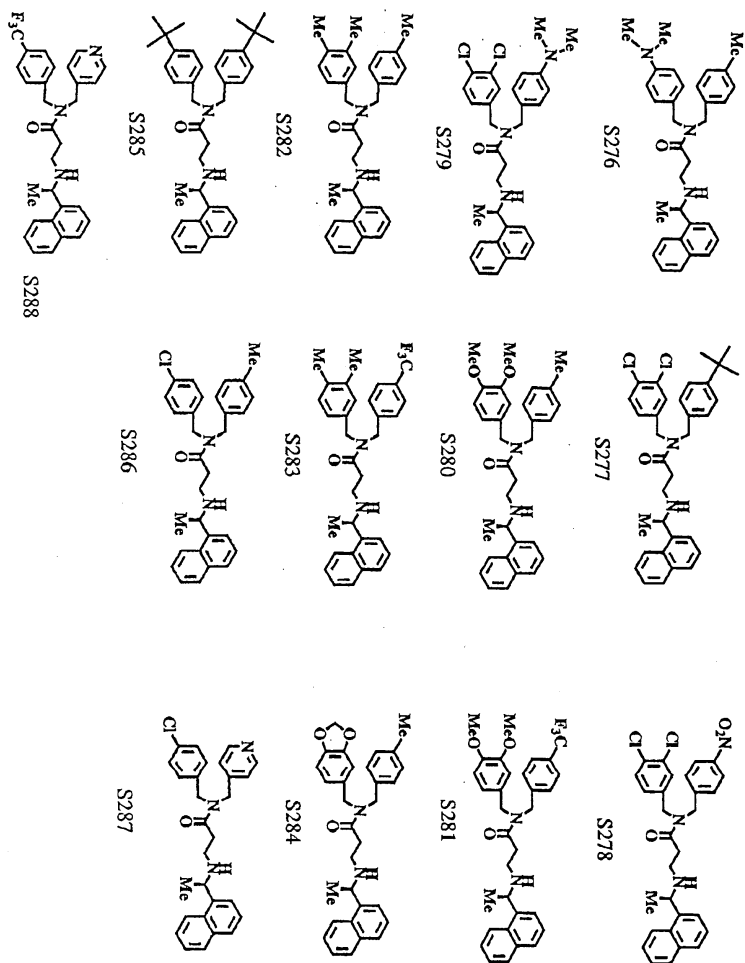
도면42

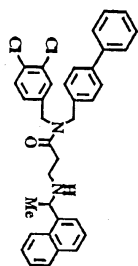


도면43

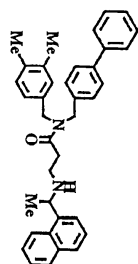


도면44

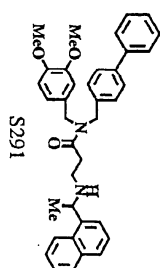




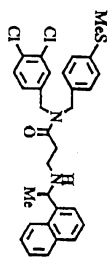
S289



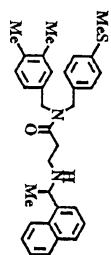
S290



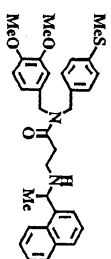
S291



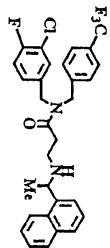
S292



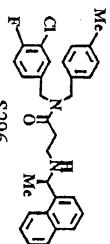
S293



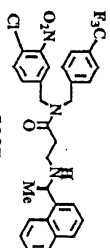
S294



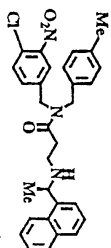
S295



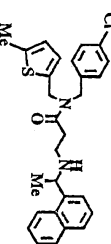
S296



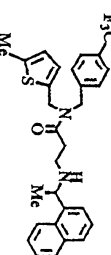
S297



S298

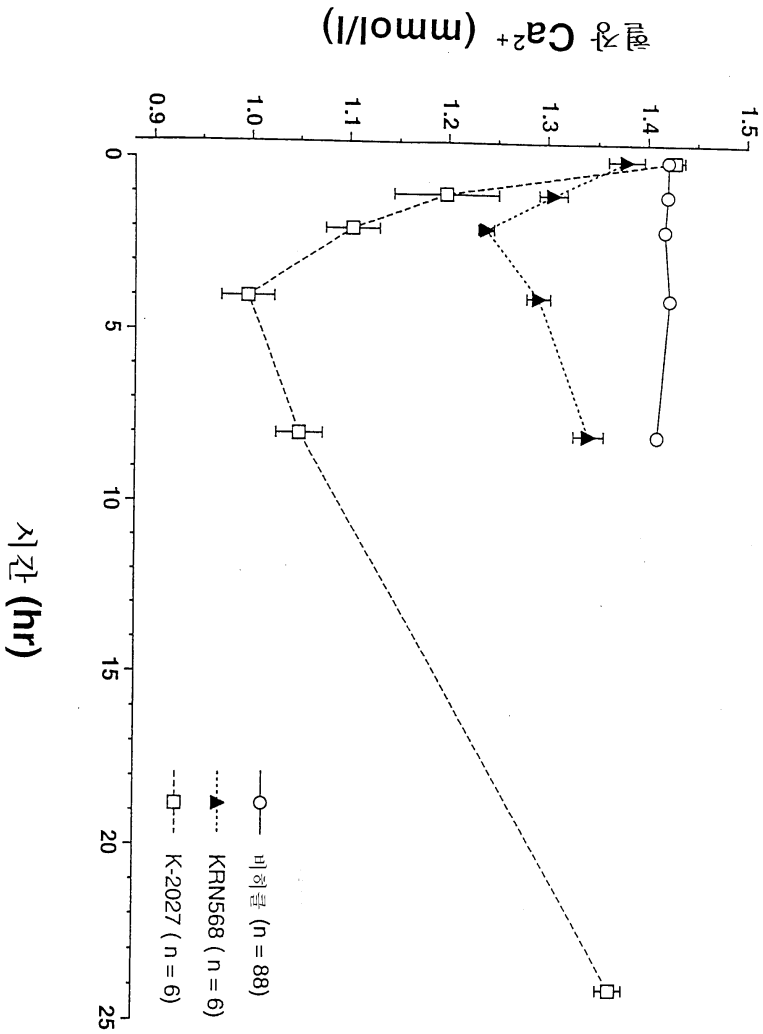


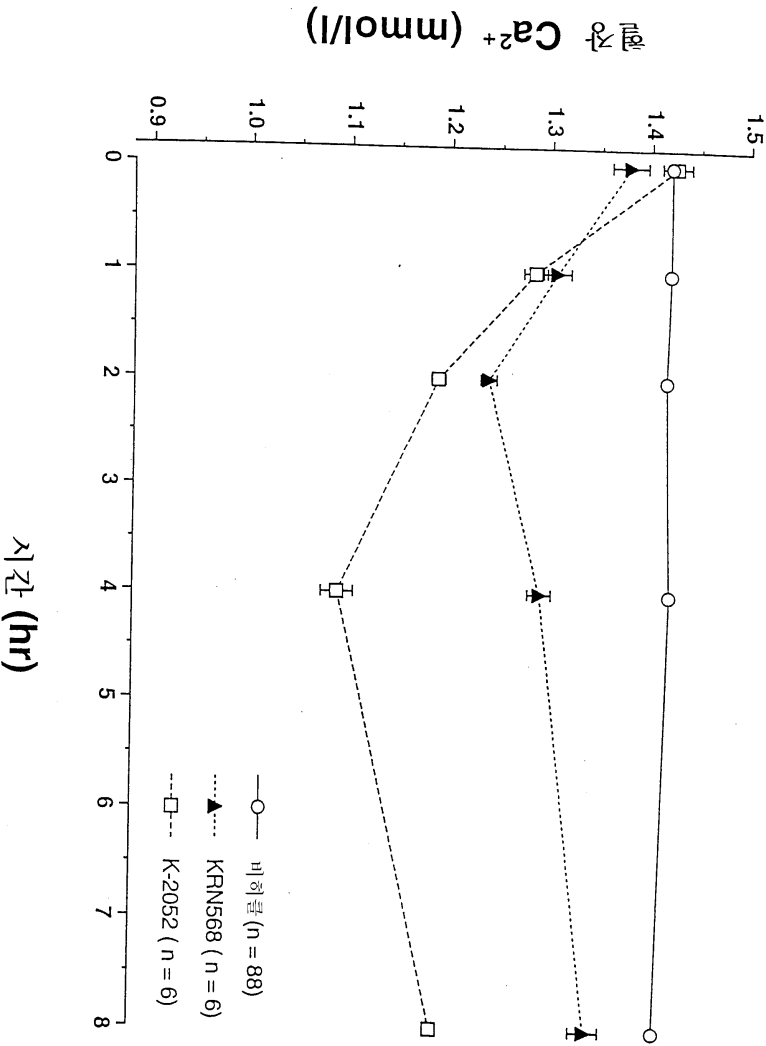
S299



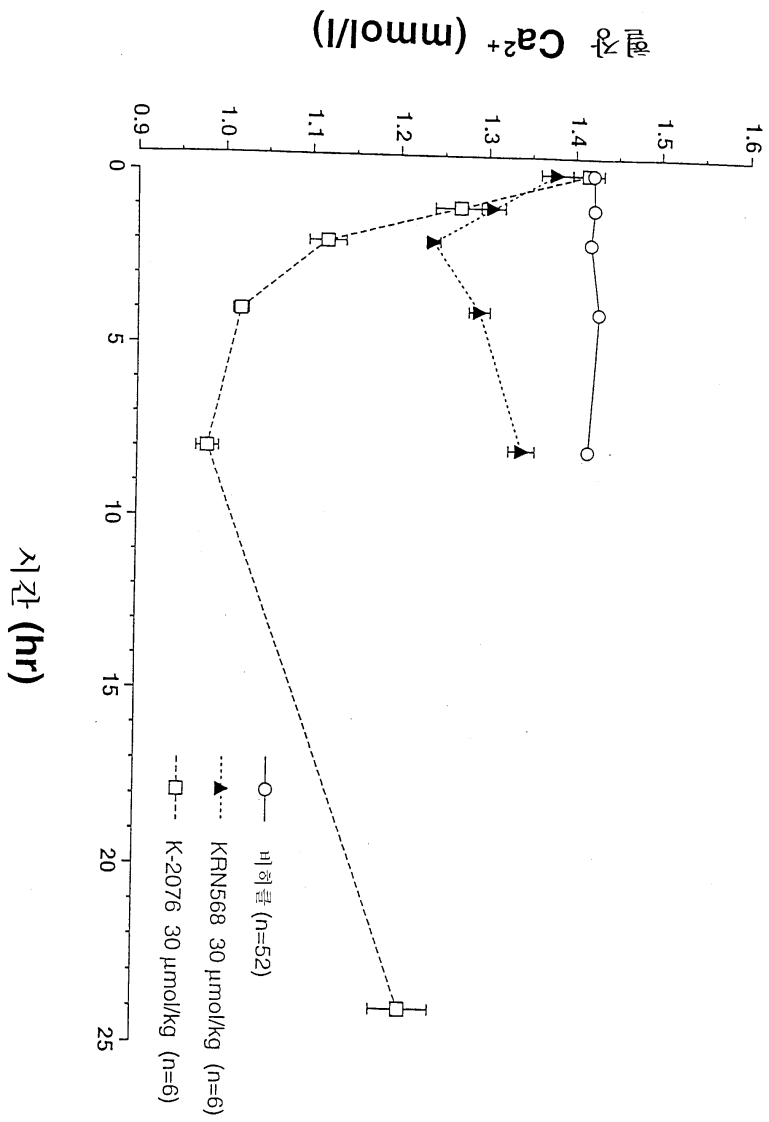
S300

도면46

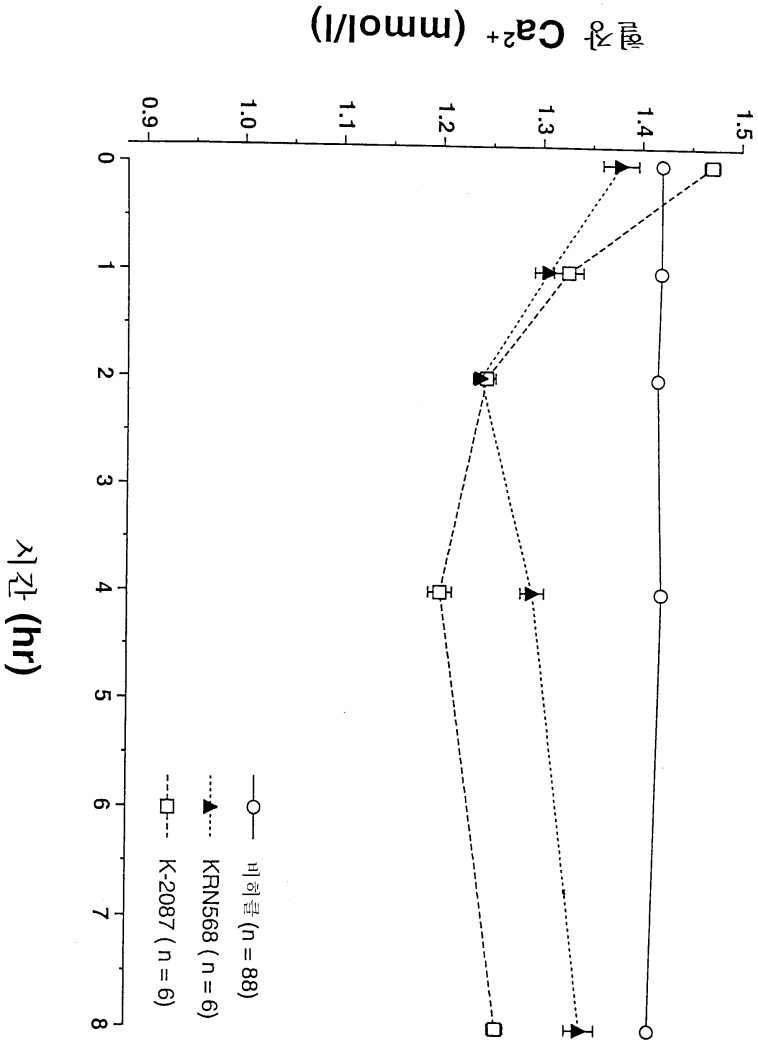




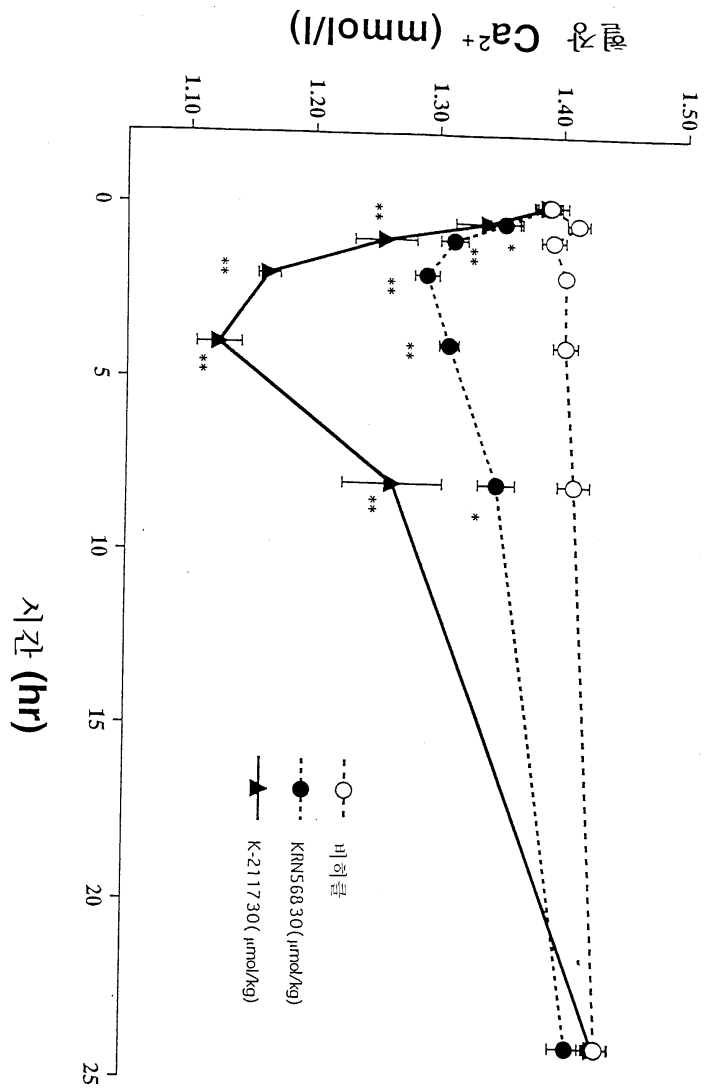
도면48



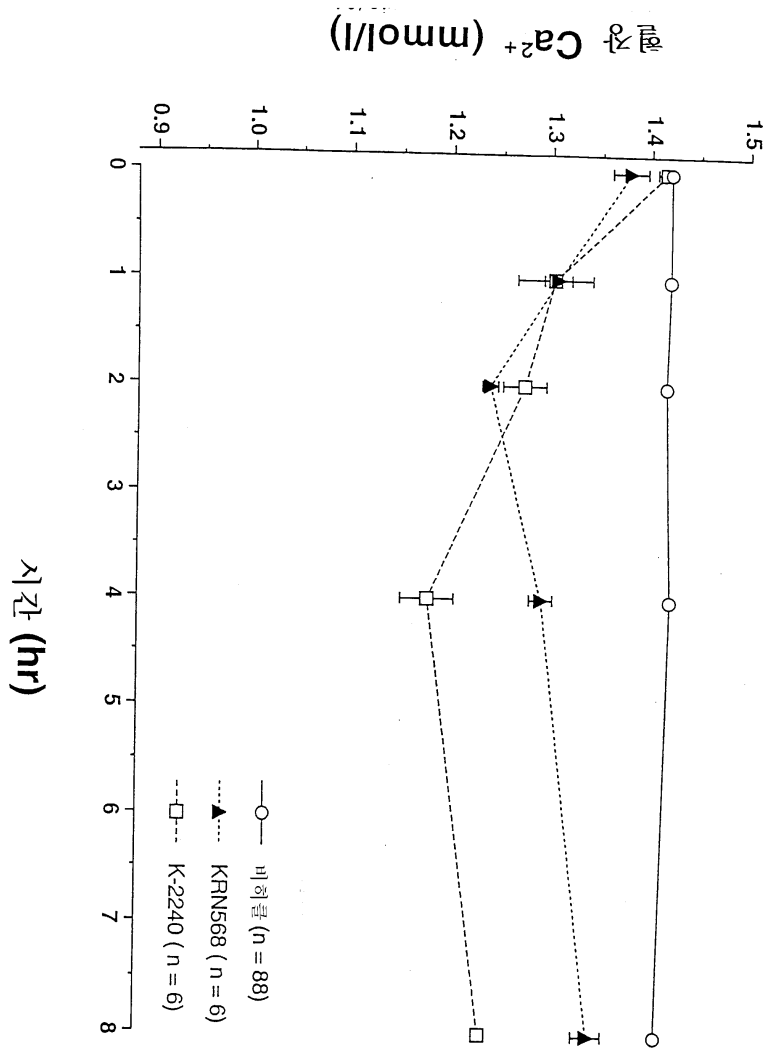
도면49



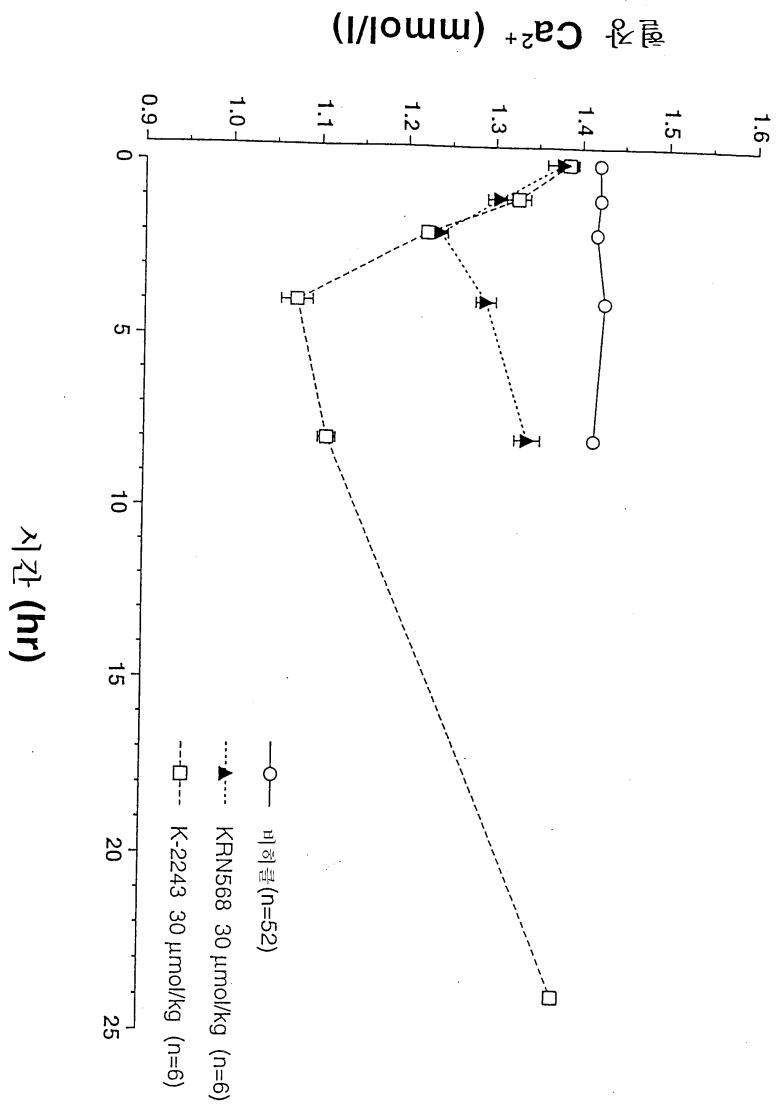
도면50

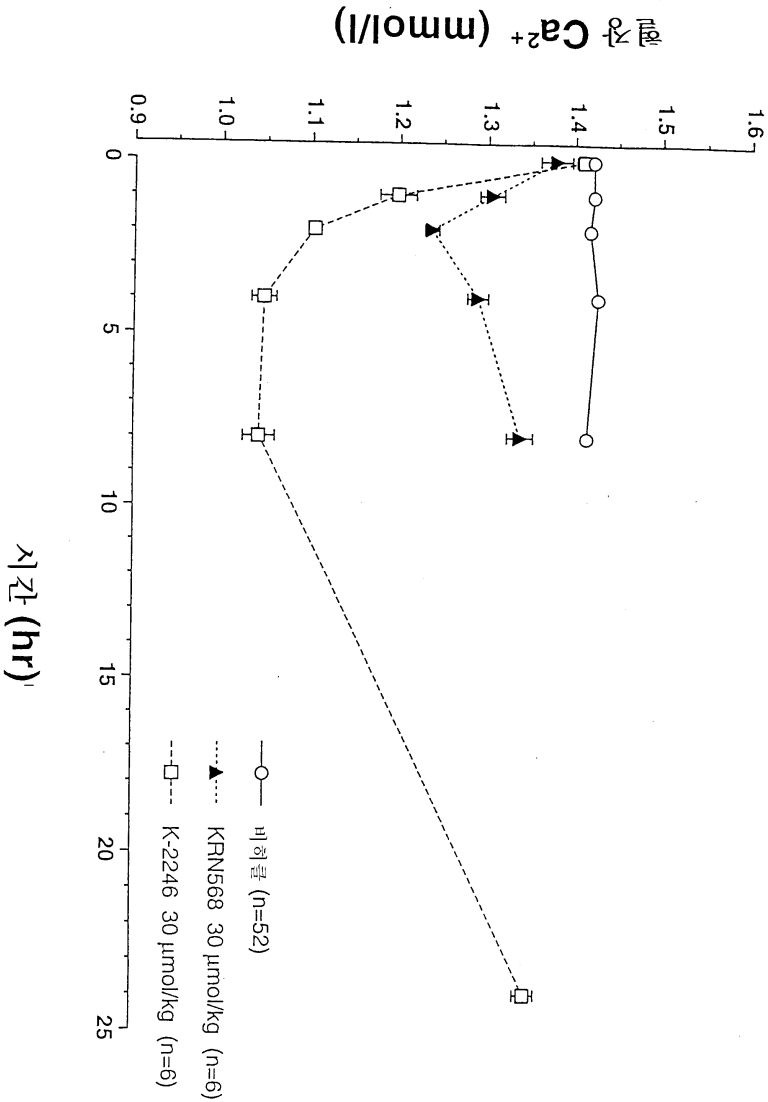


도면51

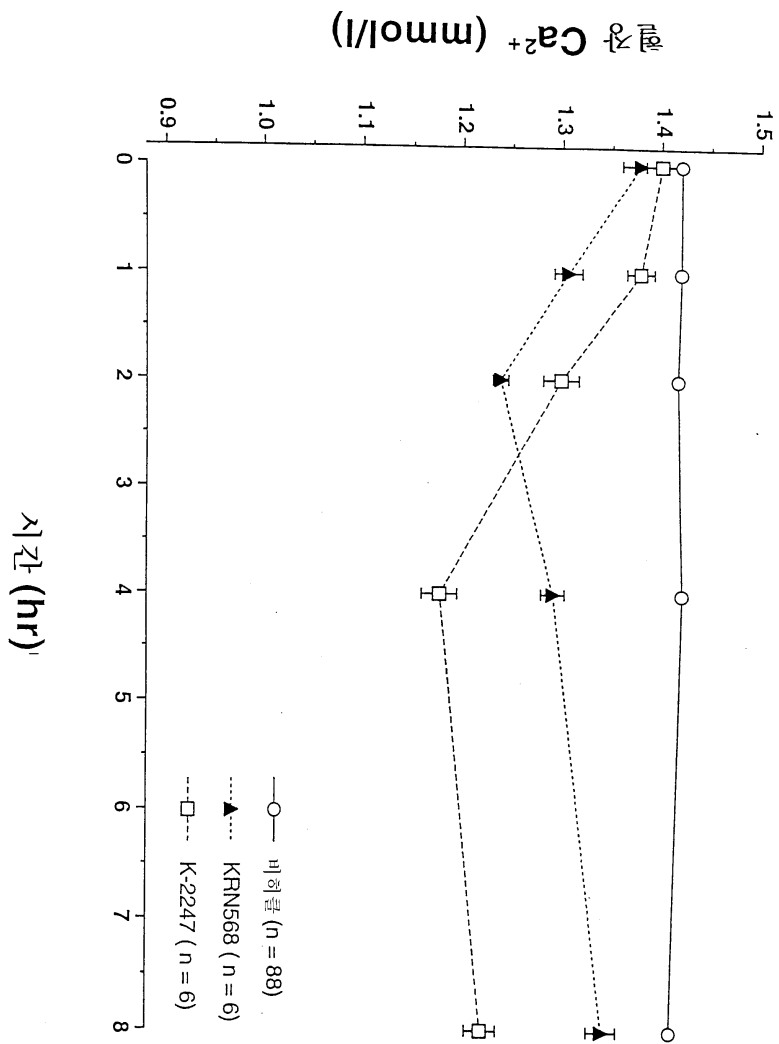


도면52

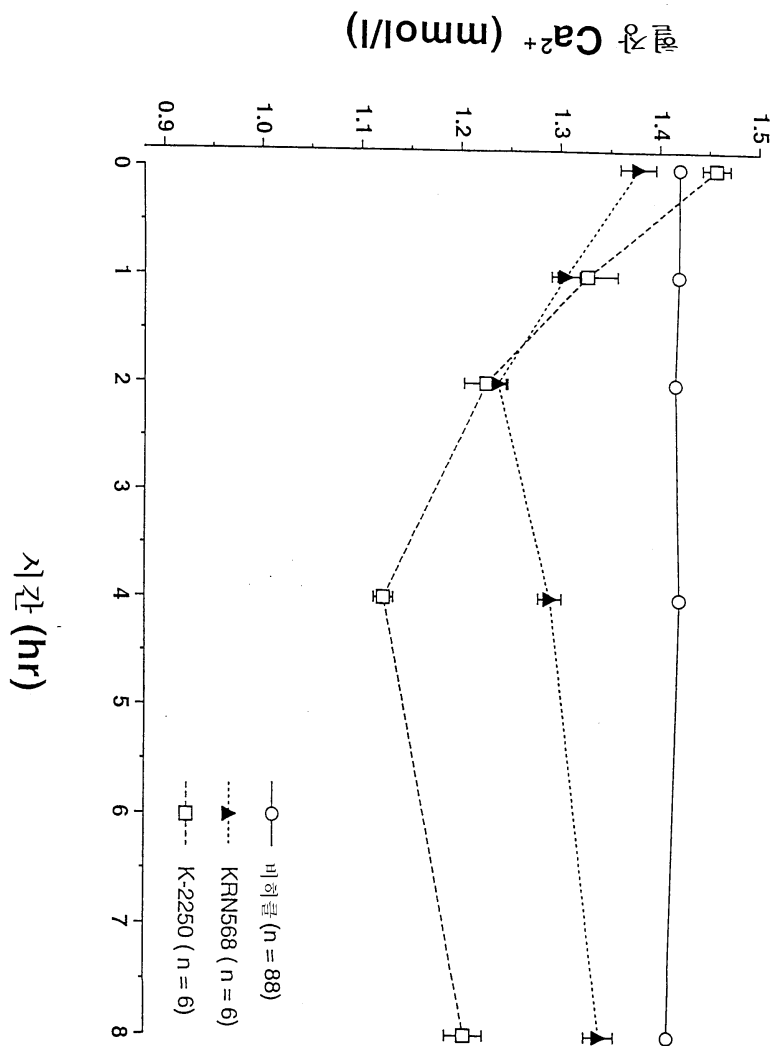




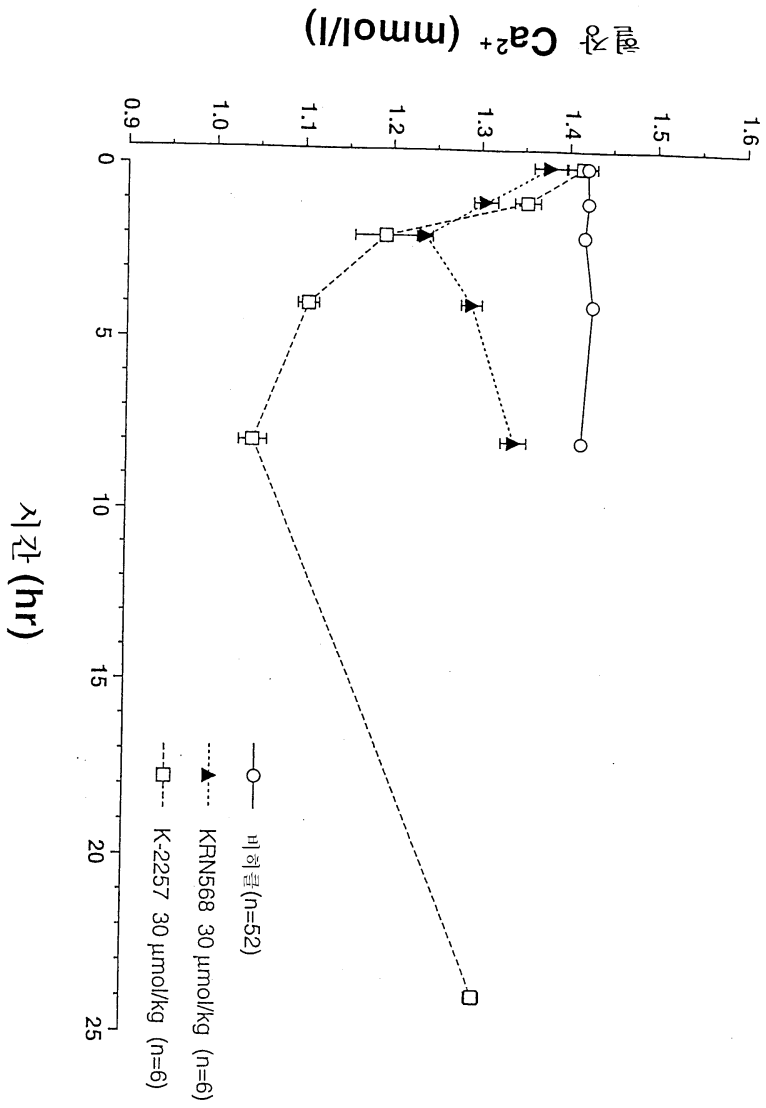
도면54



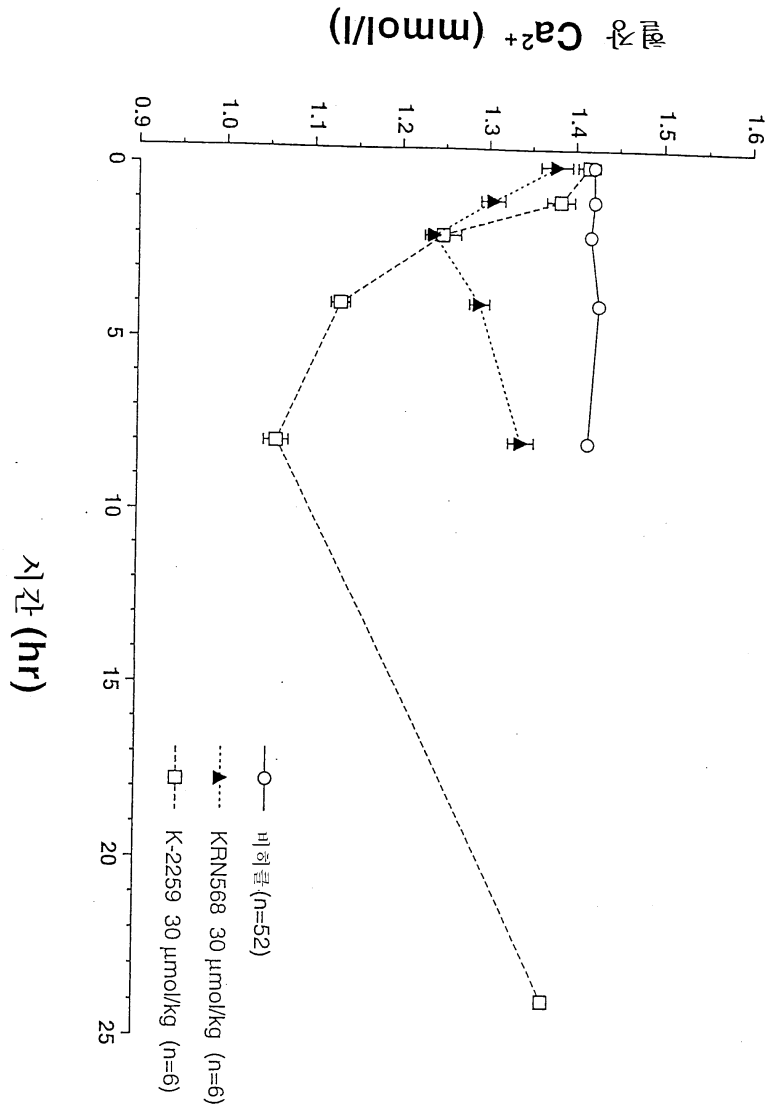
도면55



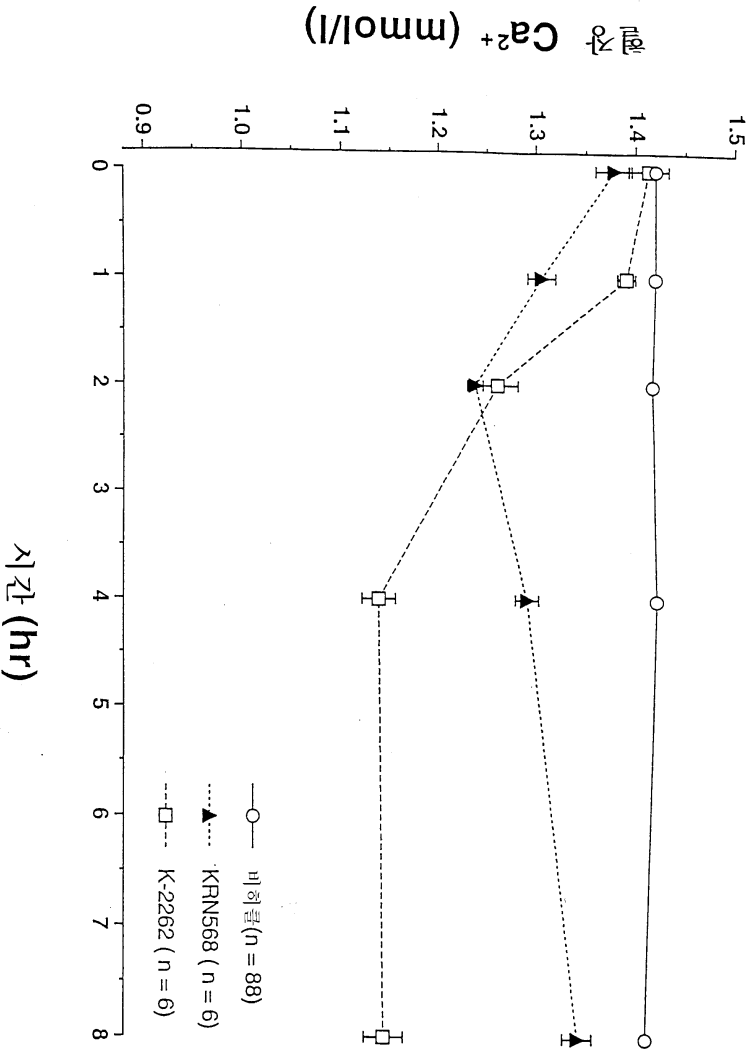
도면56



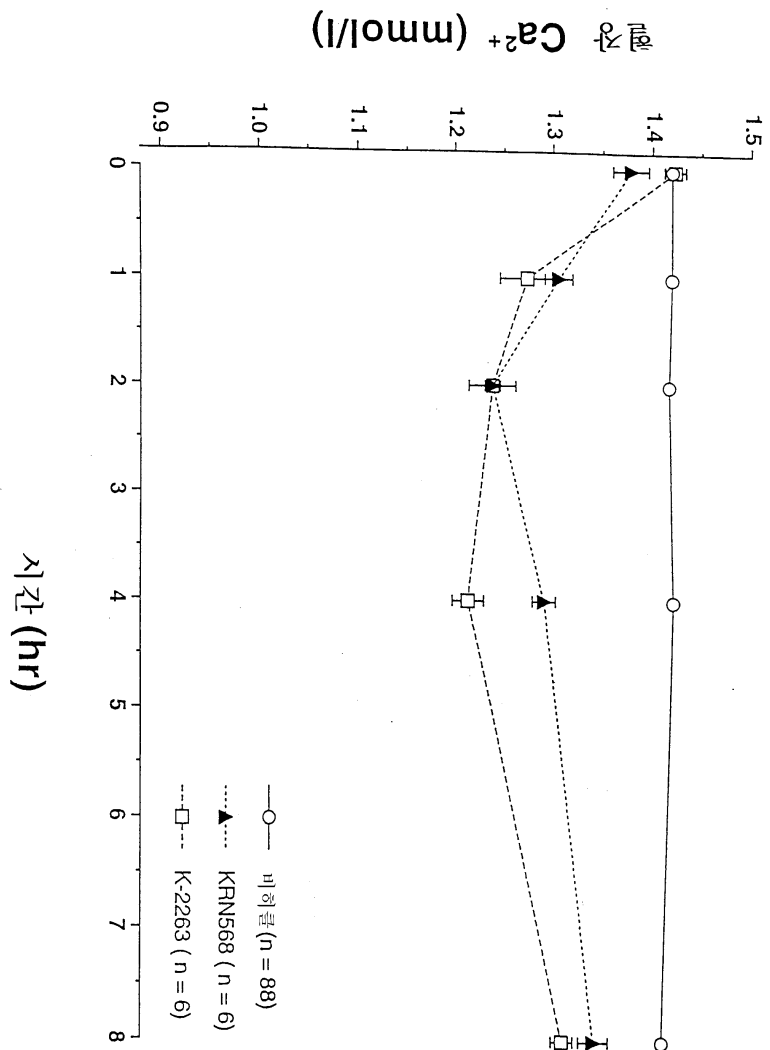
도면57



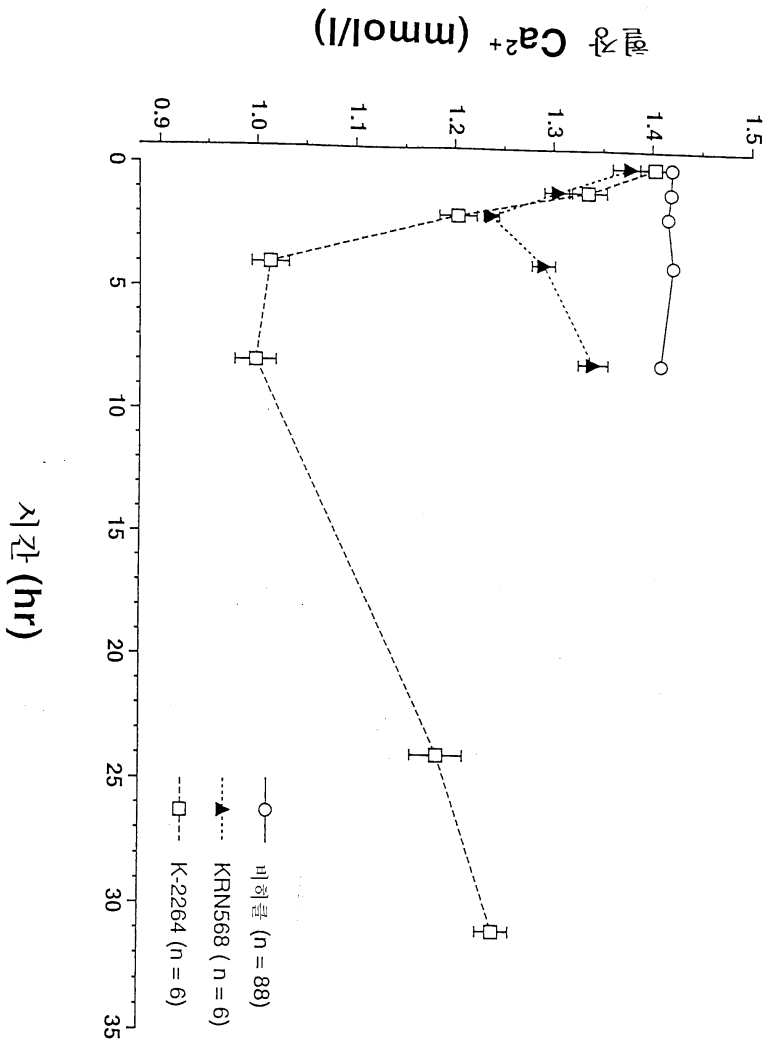
도면58



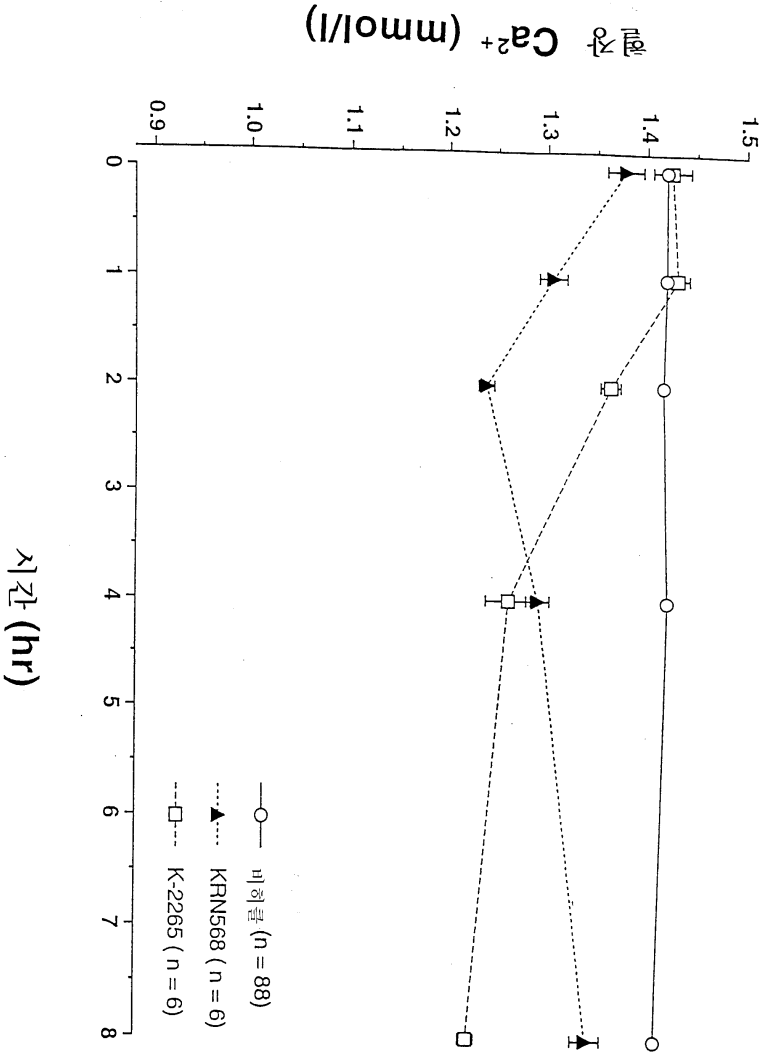
도면 59



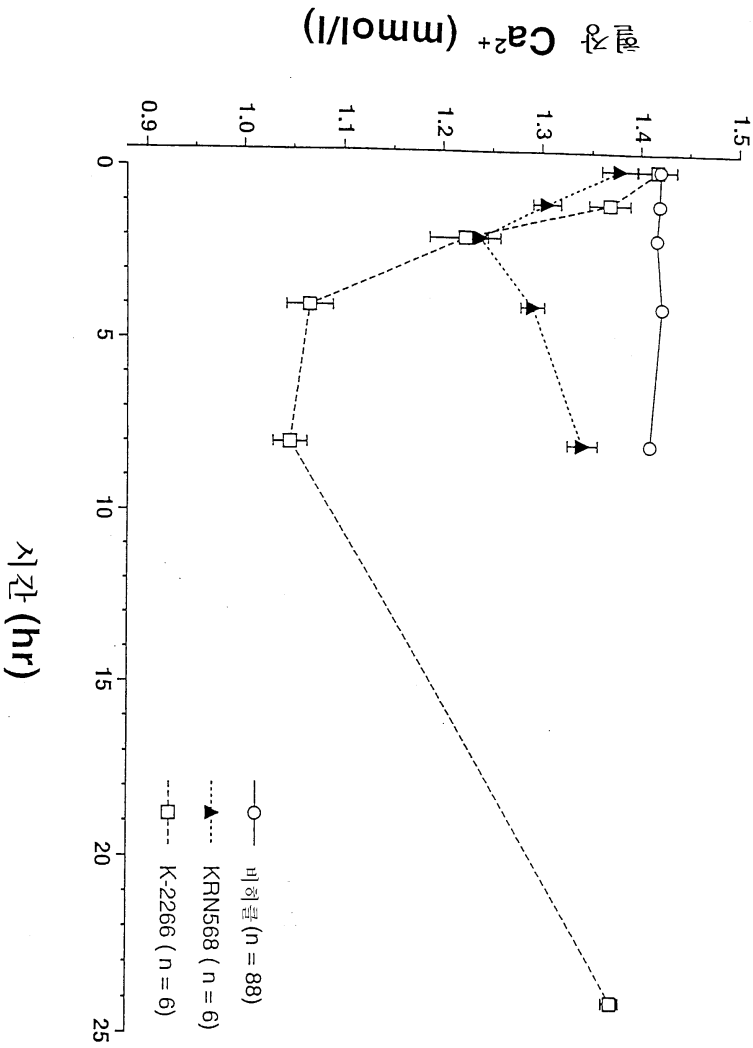
도면60

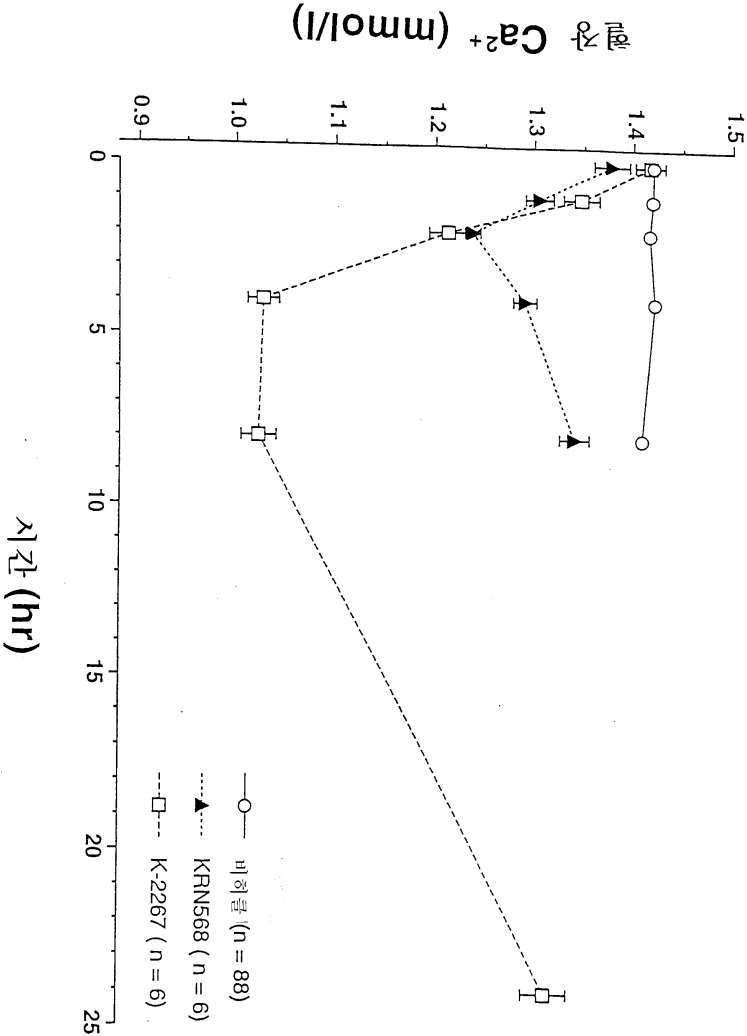


도면61

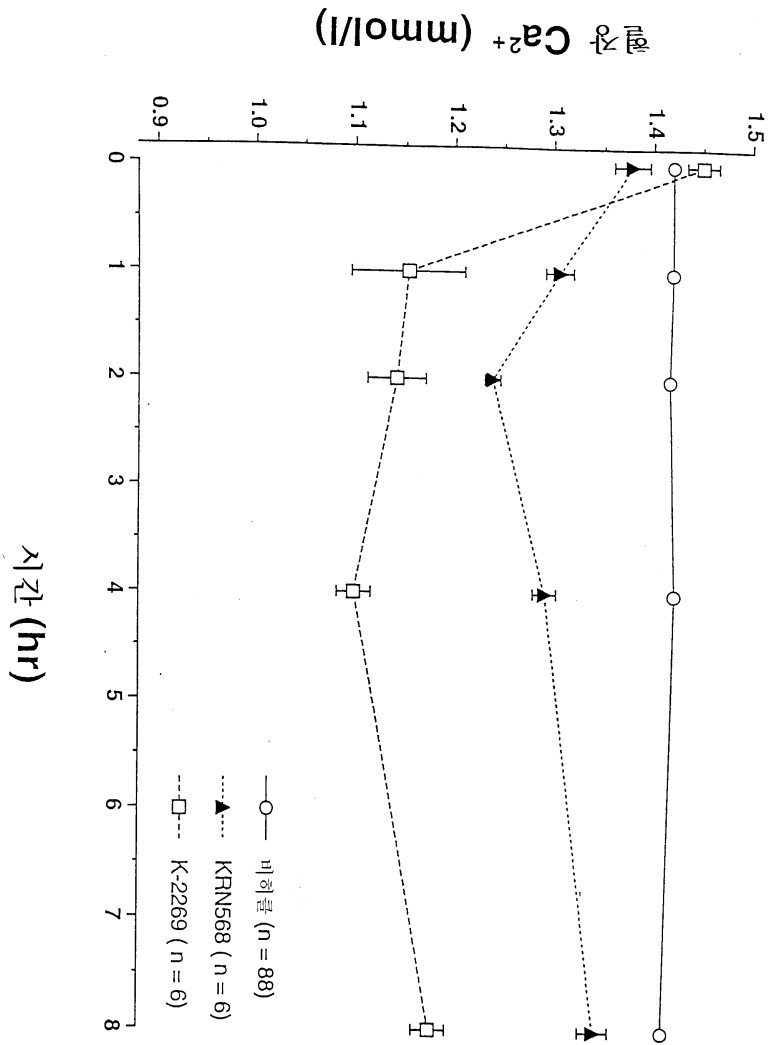


도면62

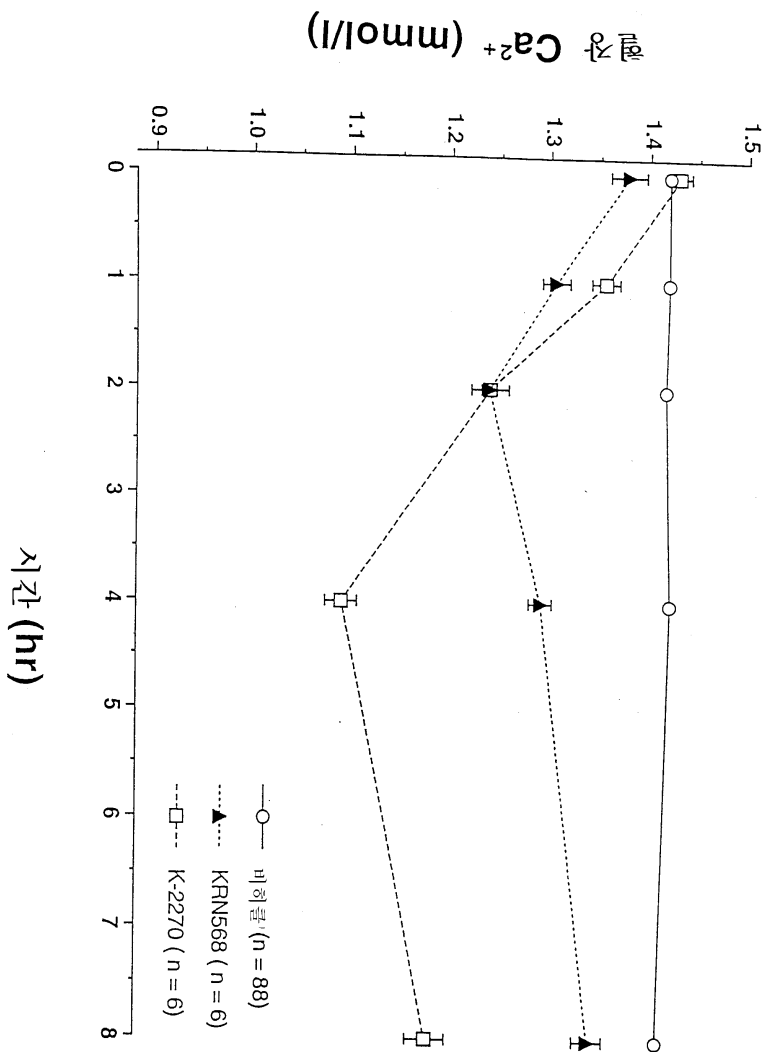




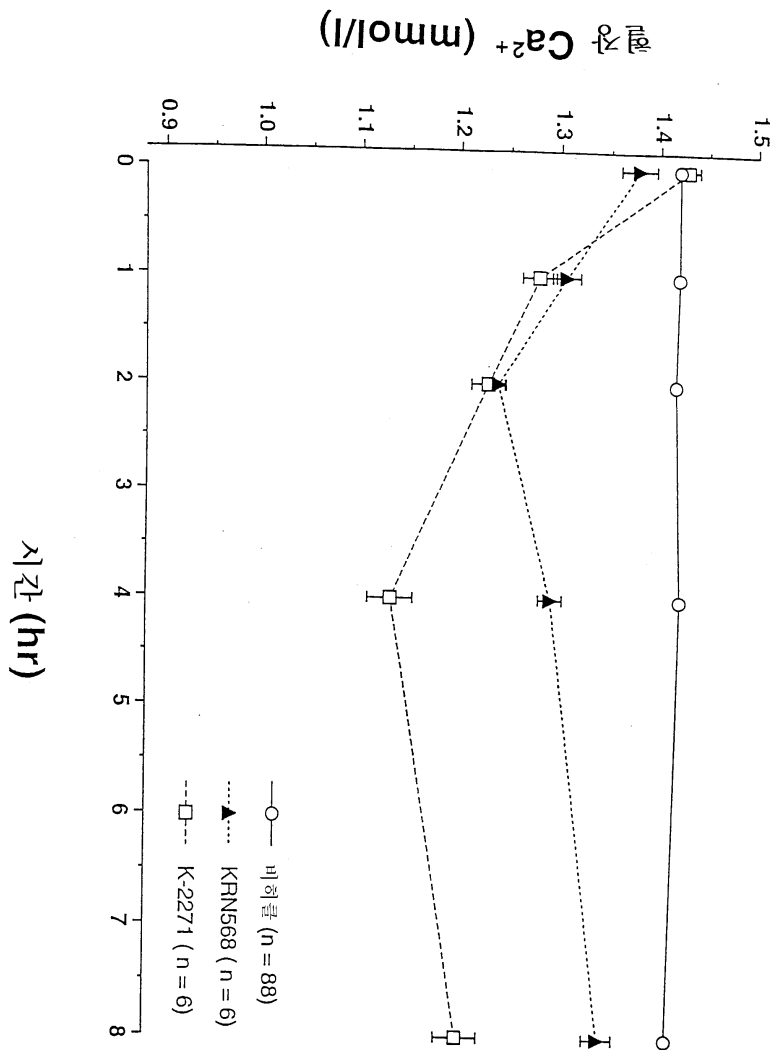
도면 64

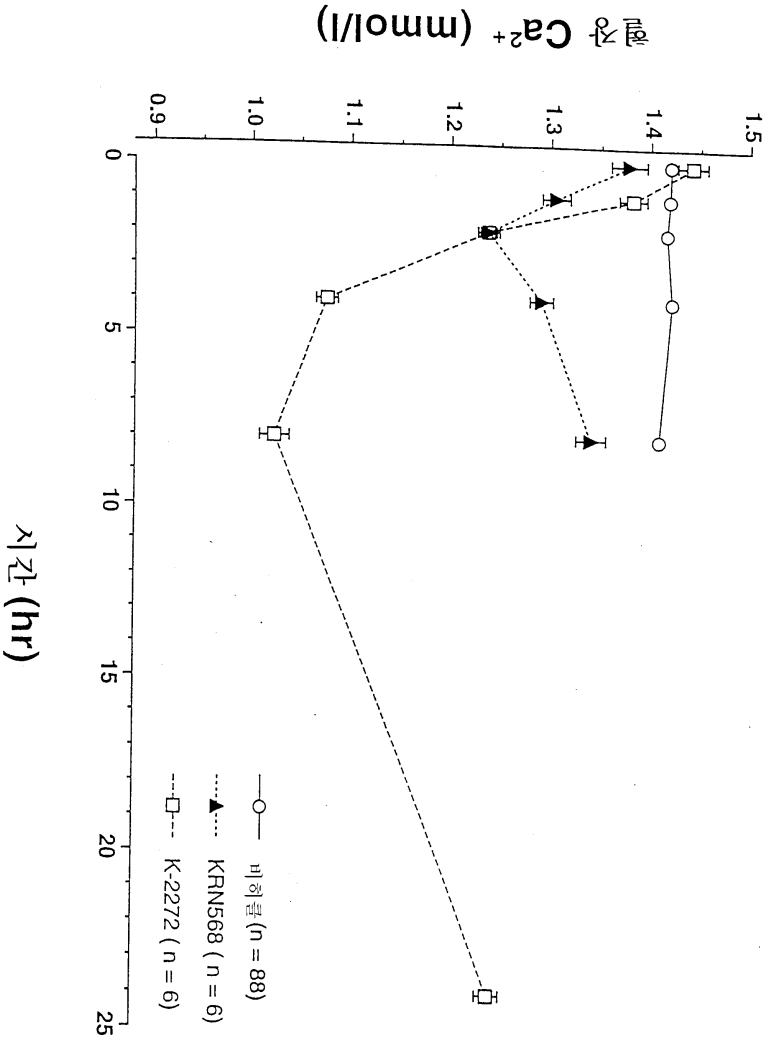


도면65

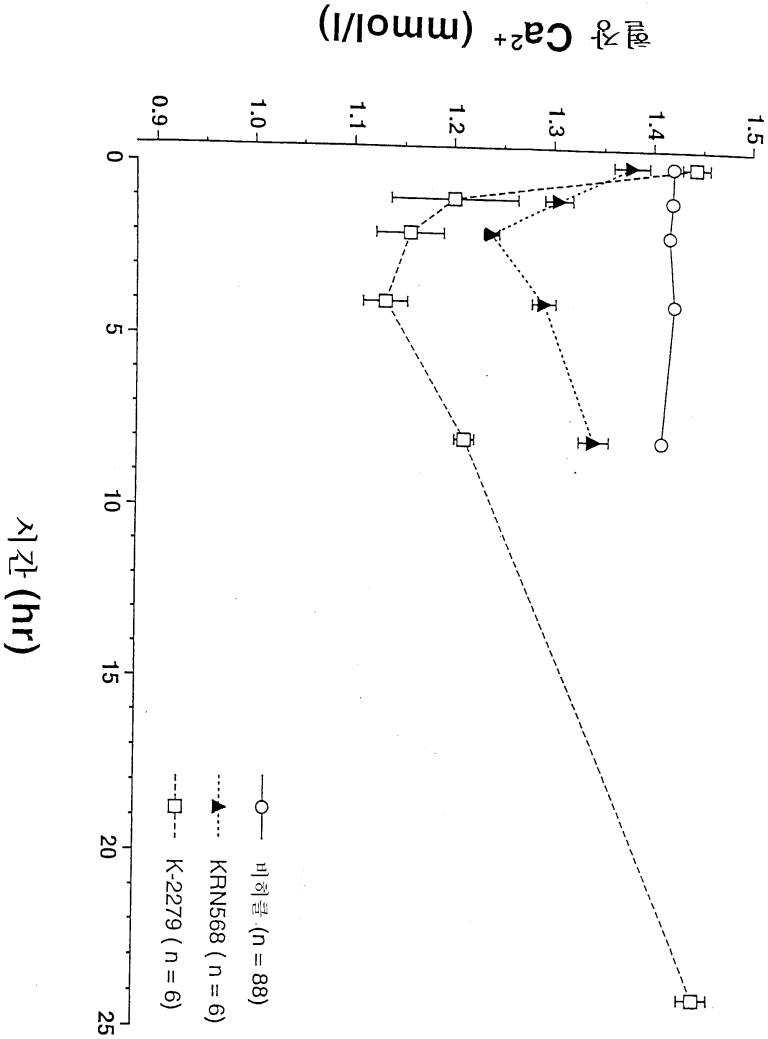


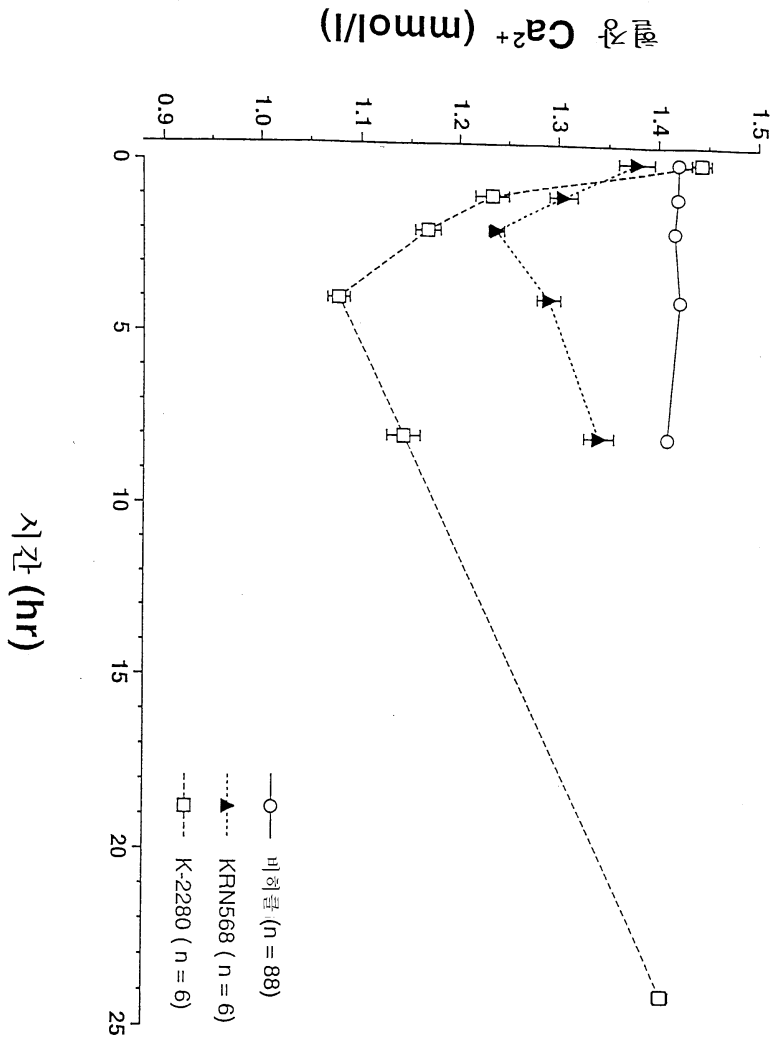
도면 66



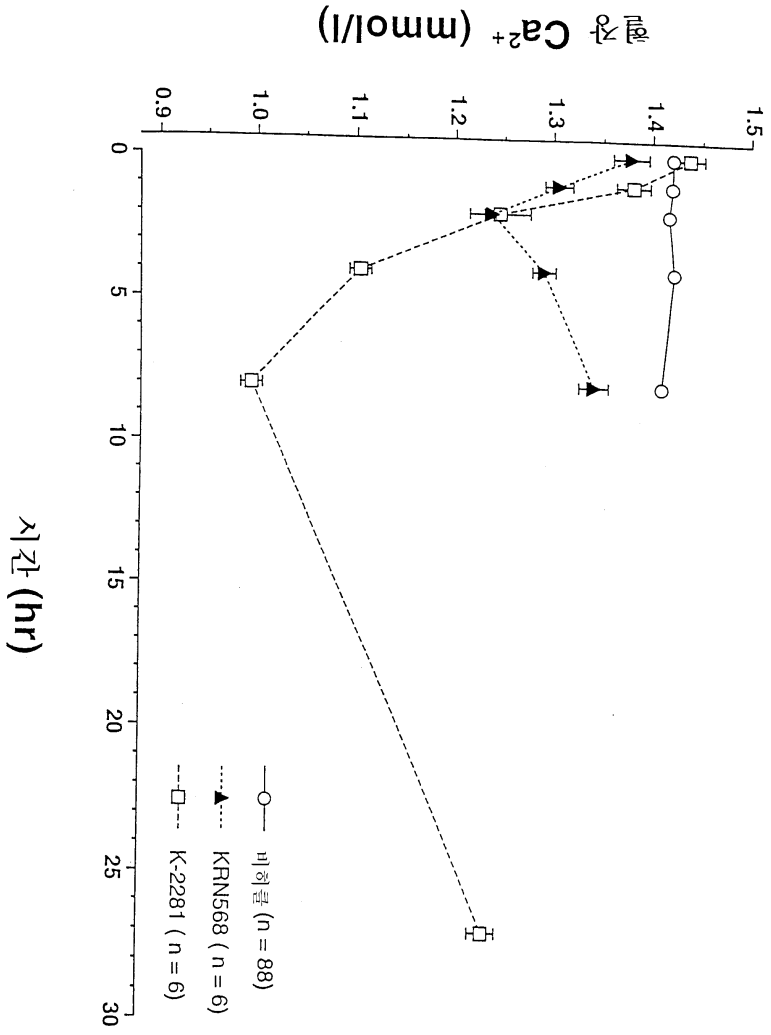


도면 68

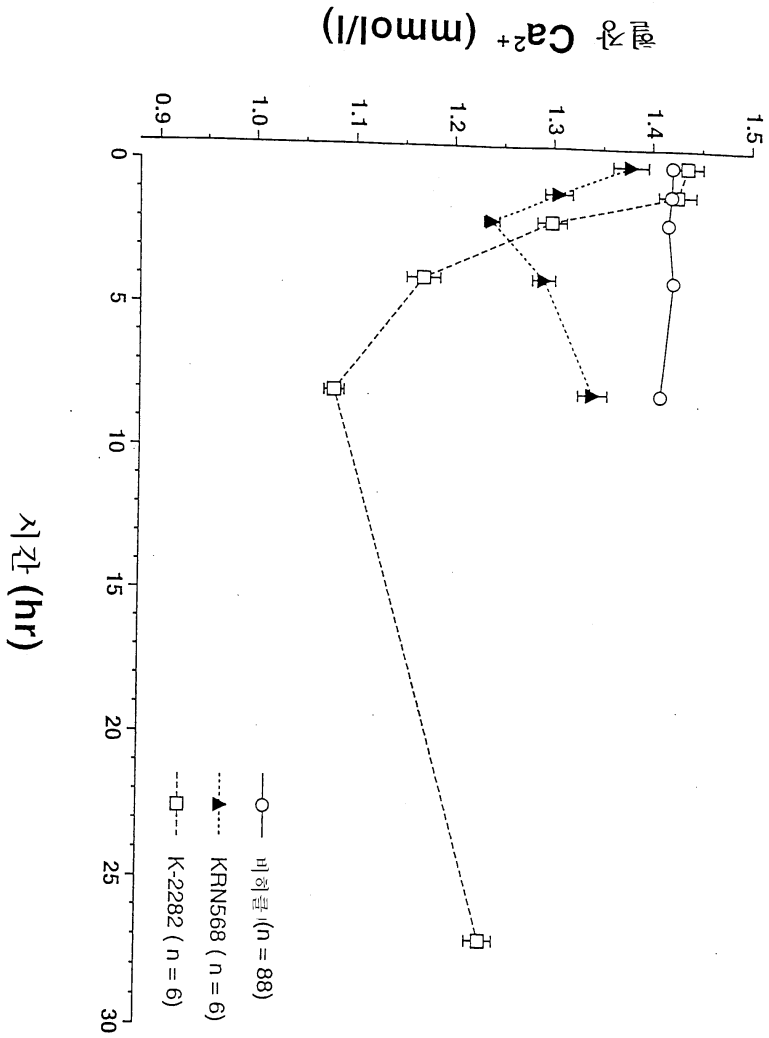




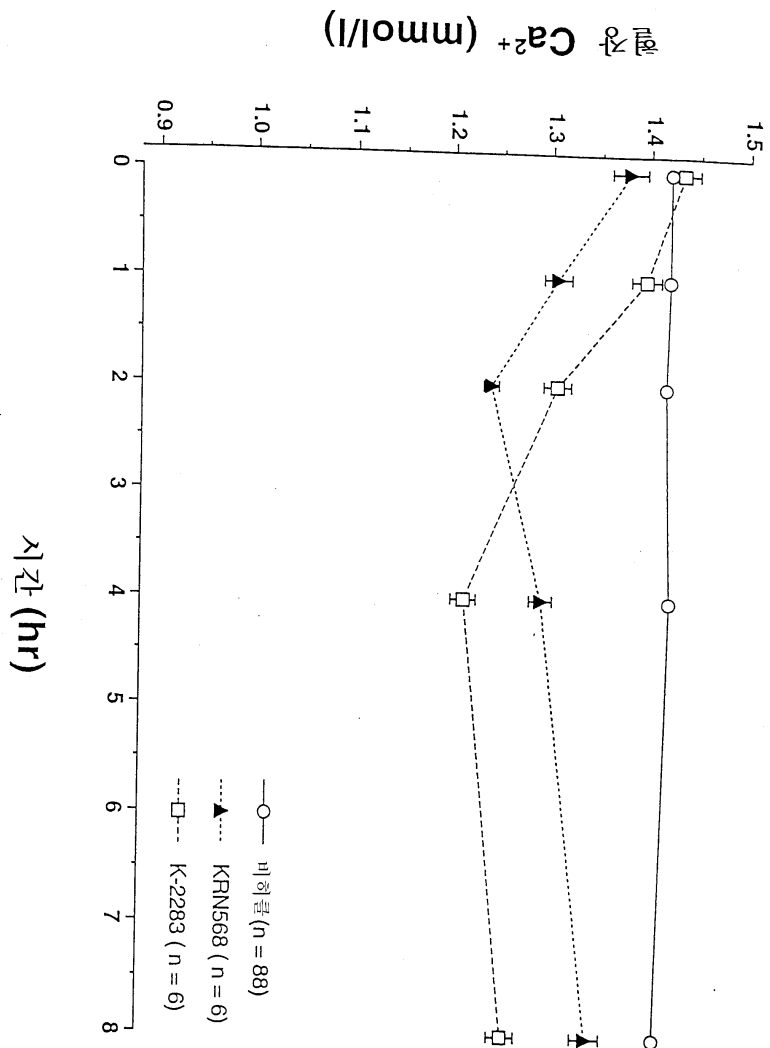
도면70



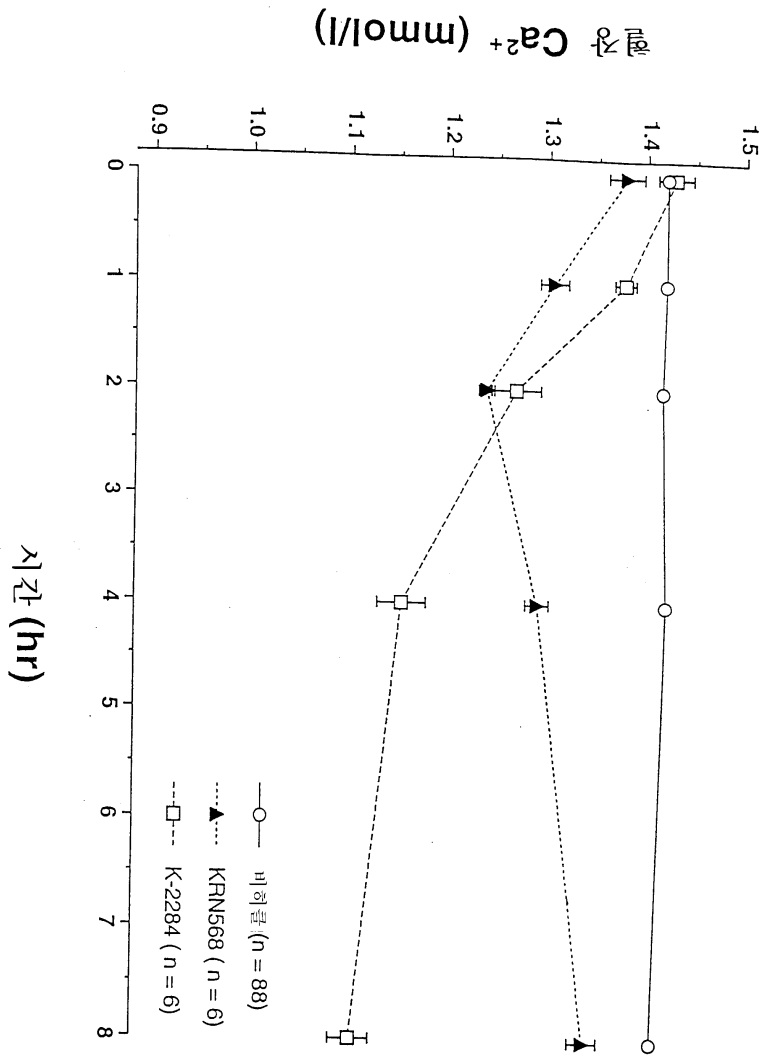
도면 71



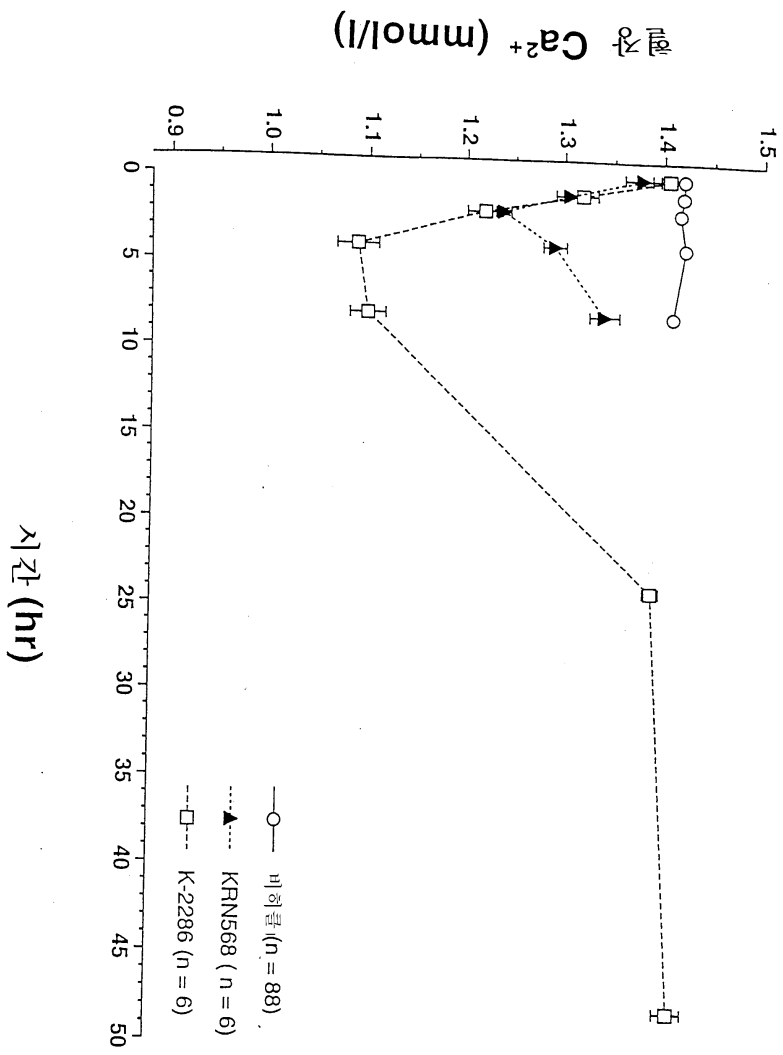
도면72



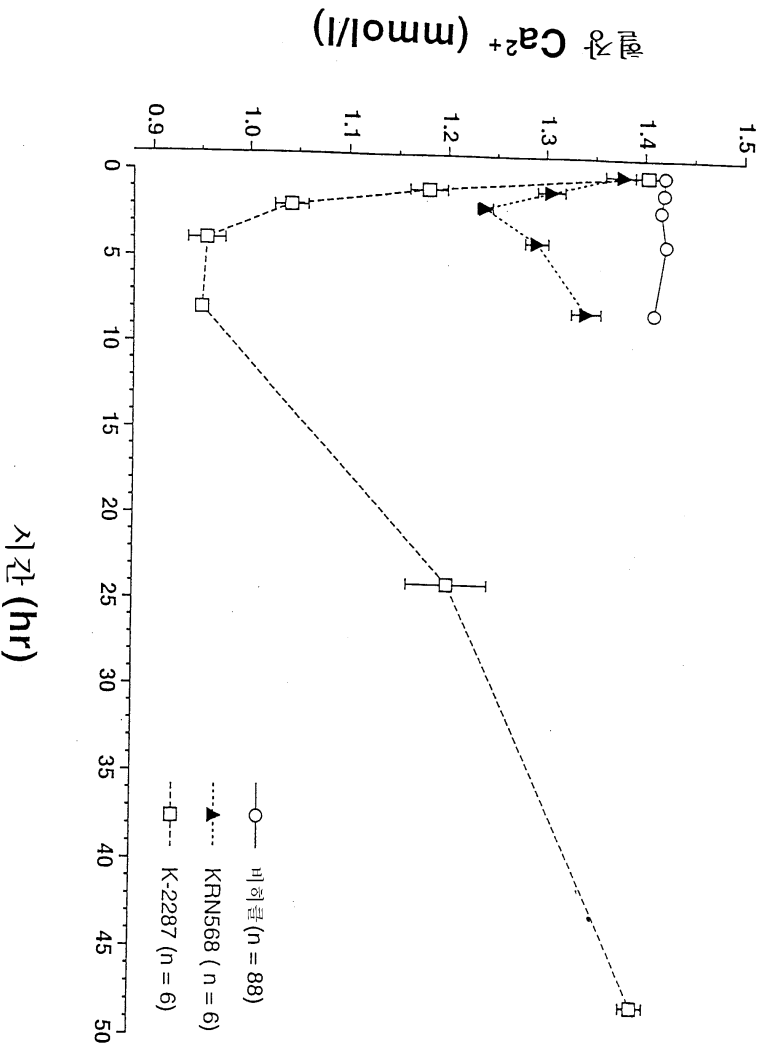
도면 73



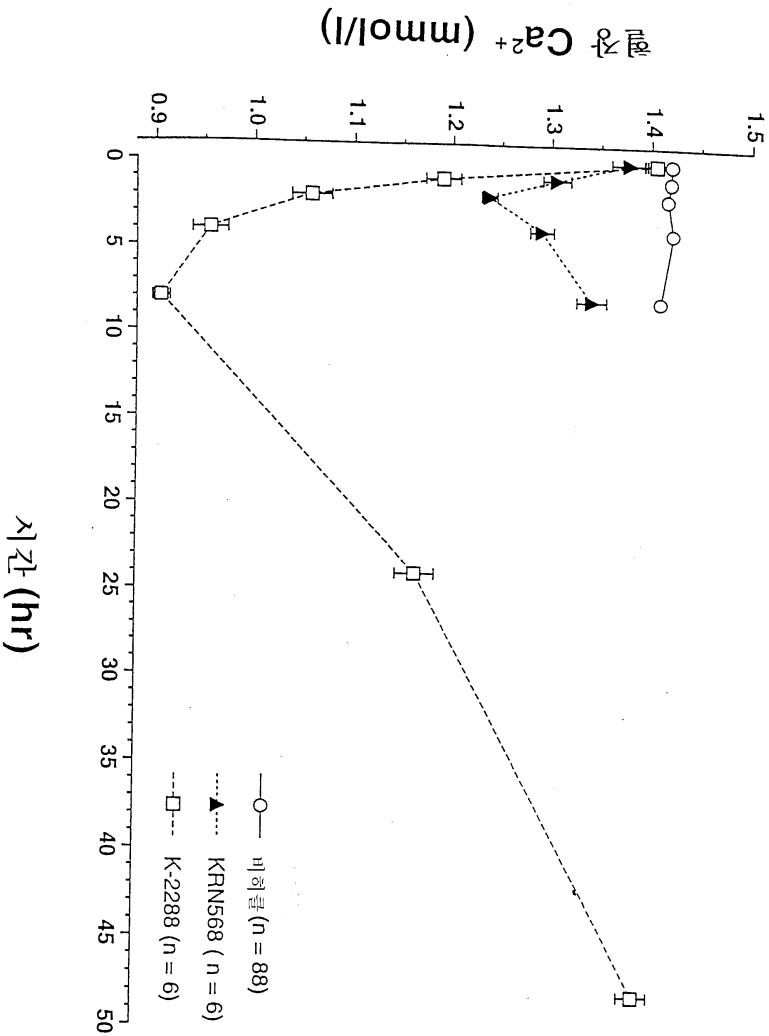
도면74



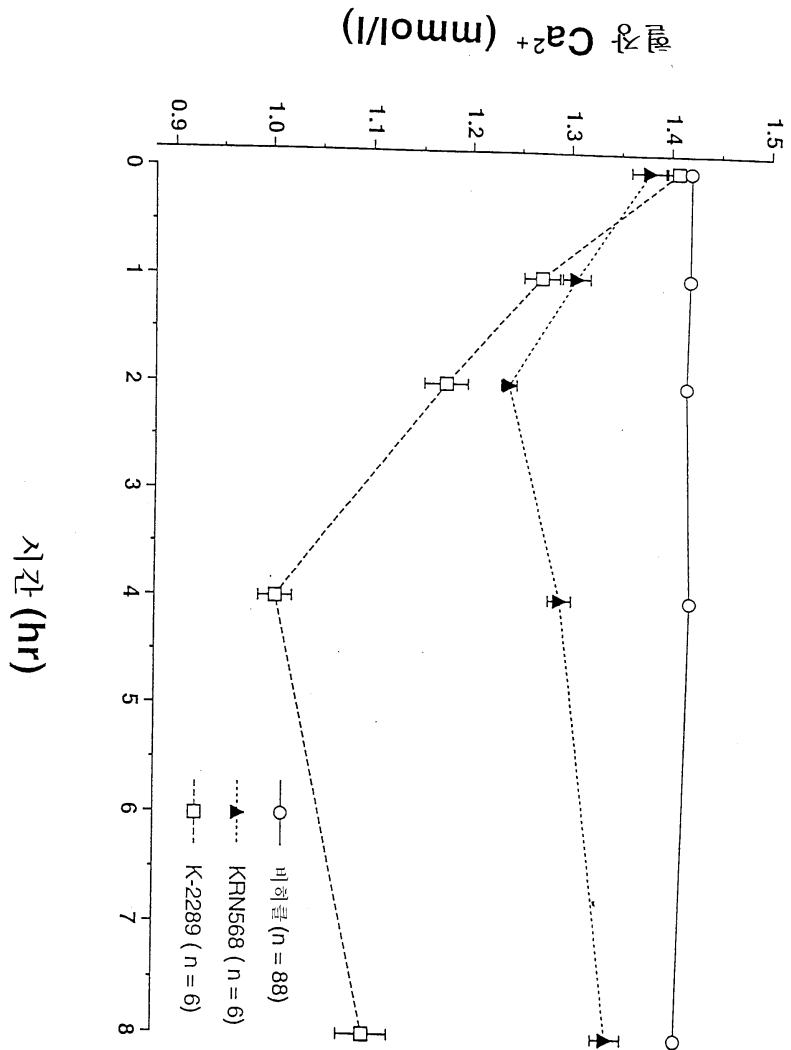
도면75



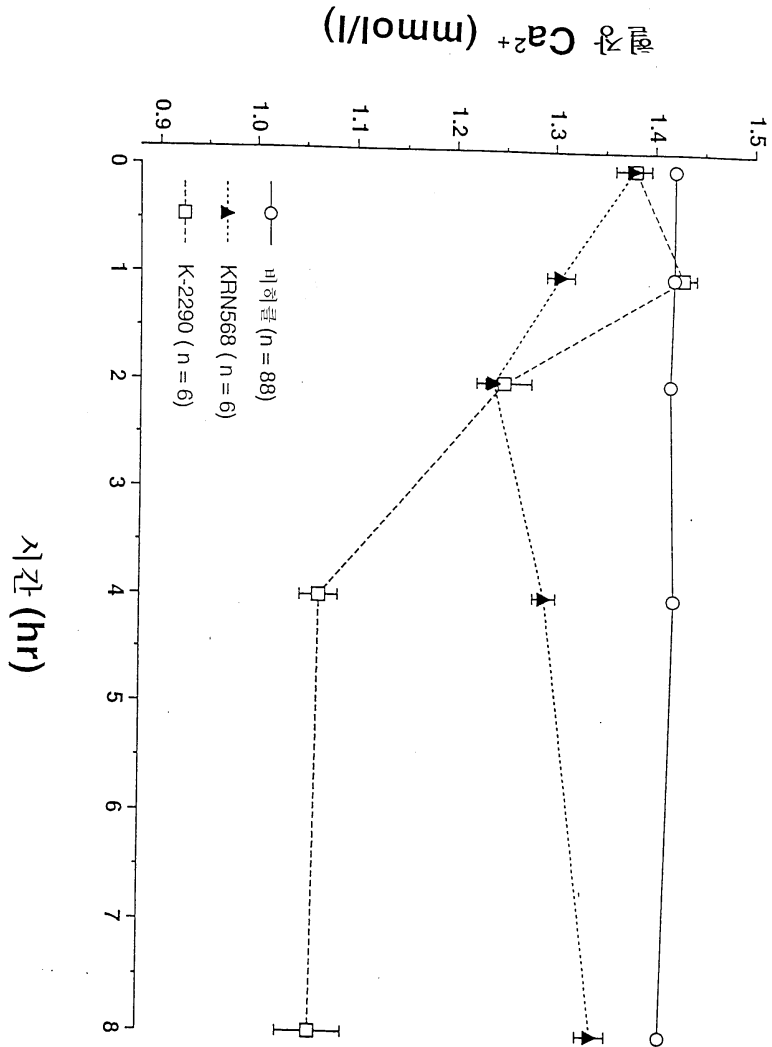
도면76



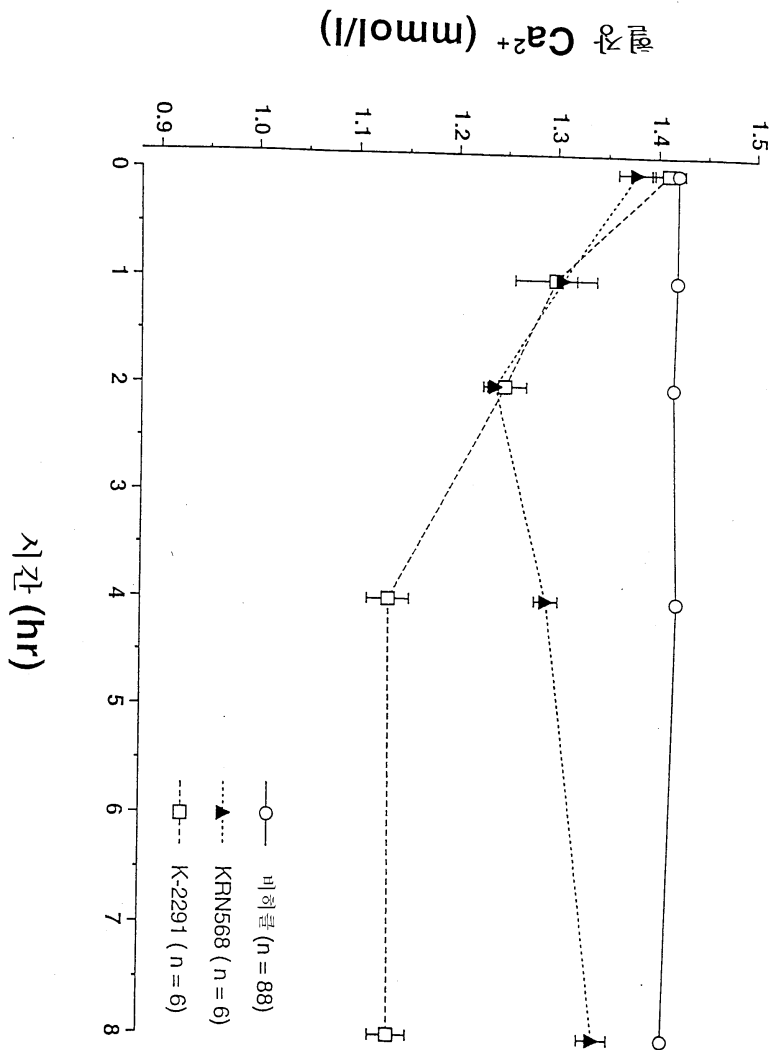
도면 77



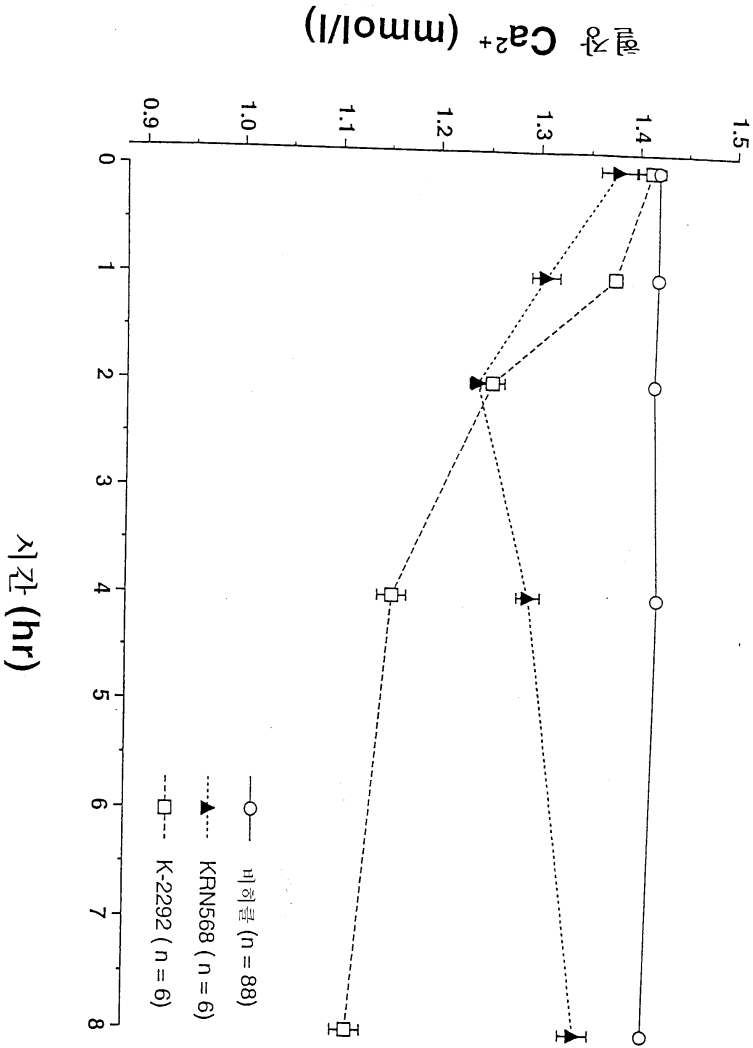
도면78



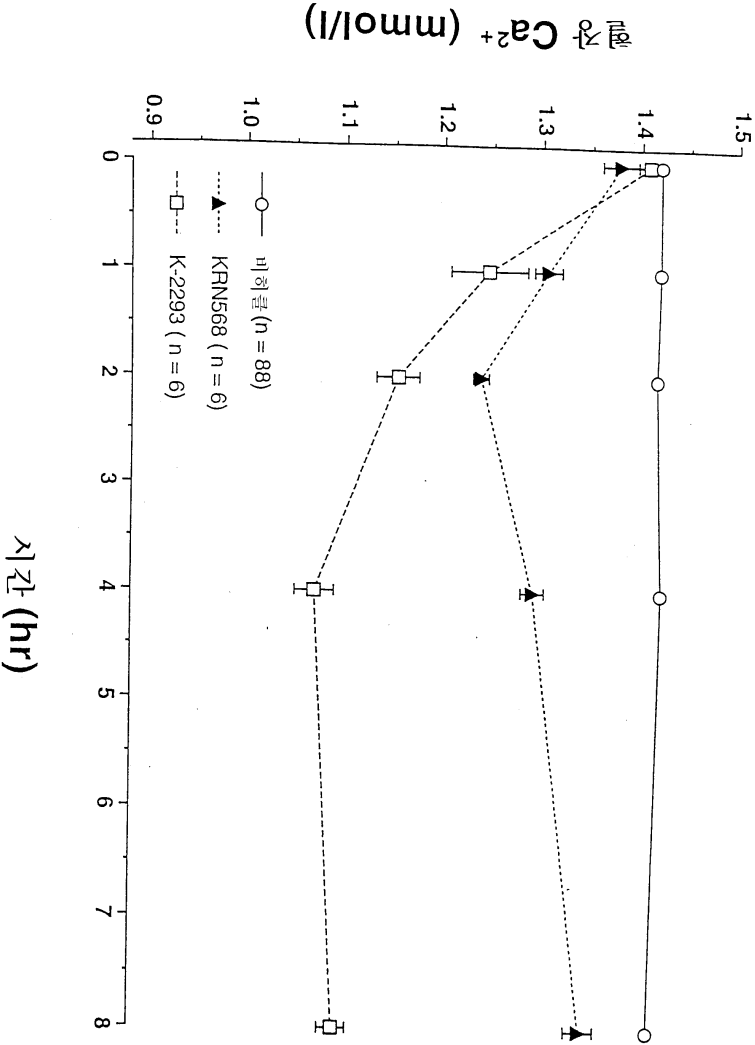
도면 79



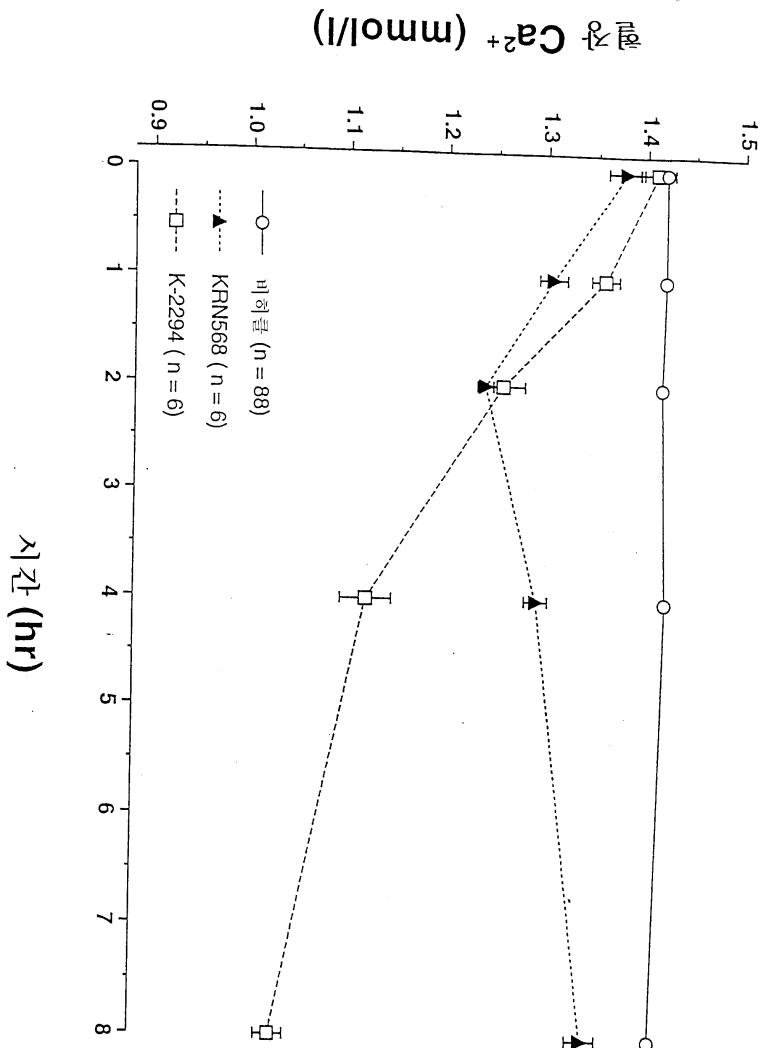
도면80



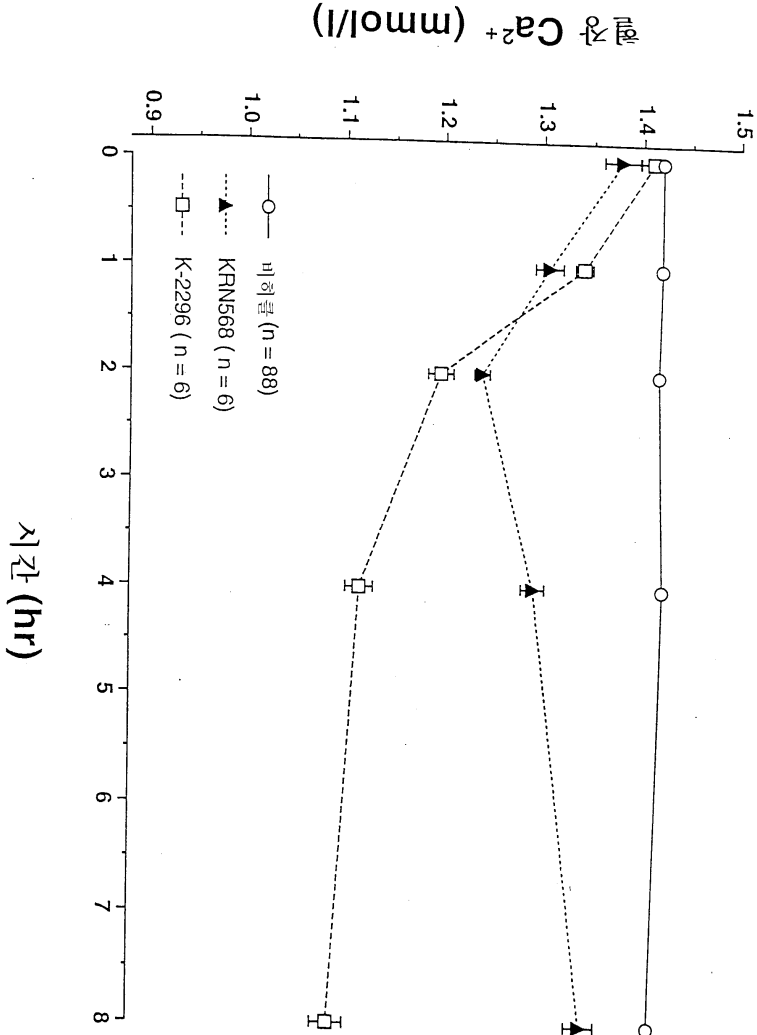
도면81



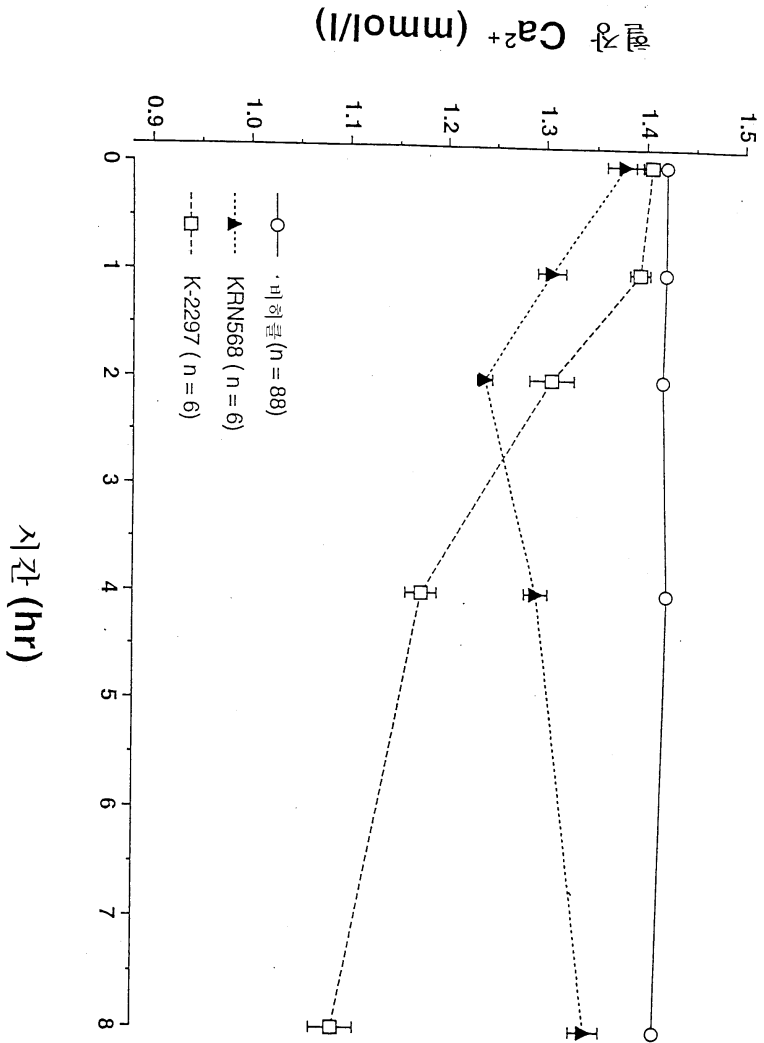
도면 82



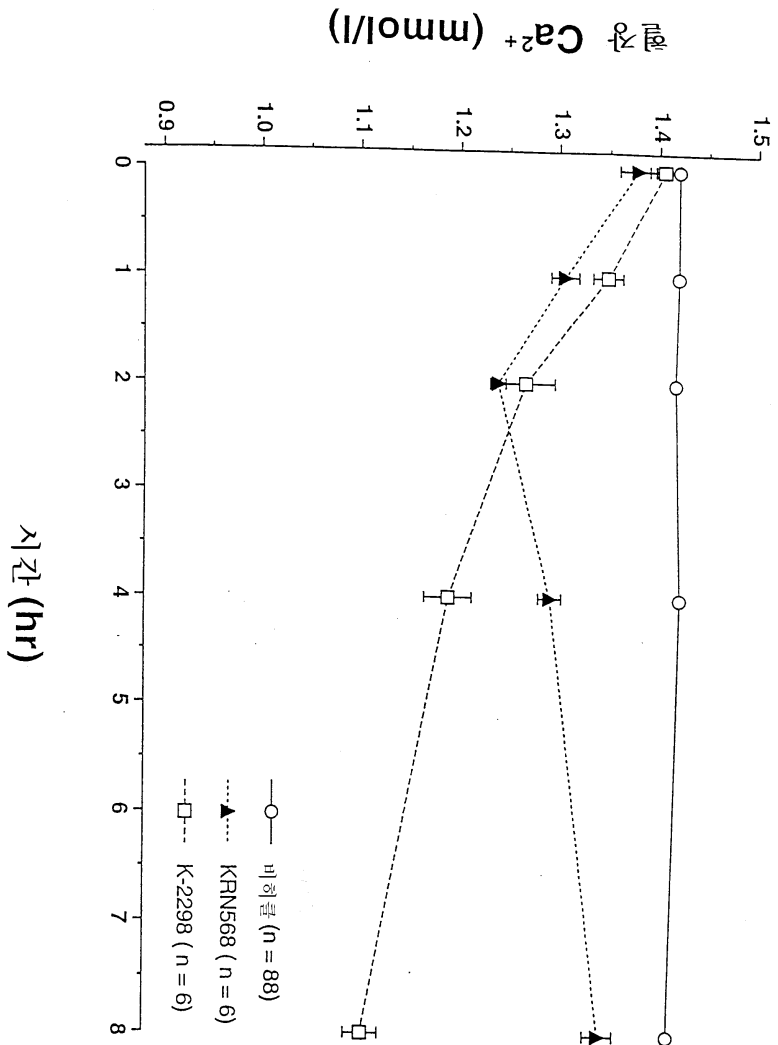
도면83

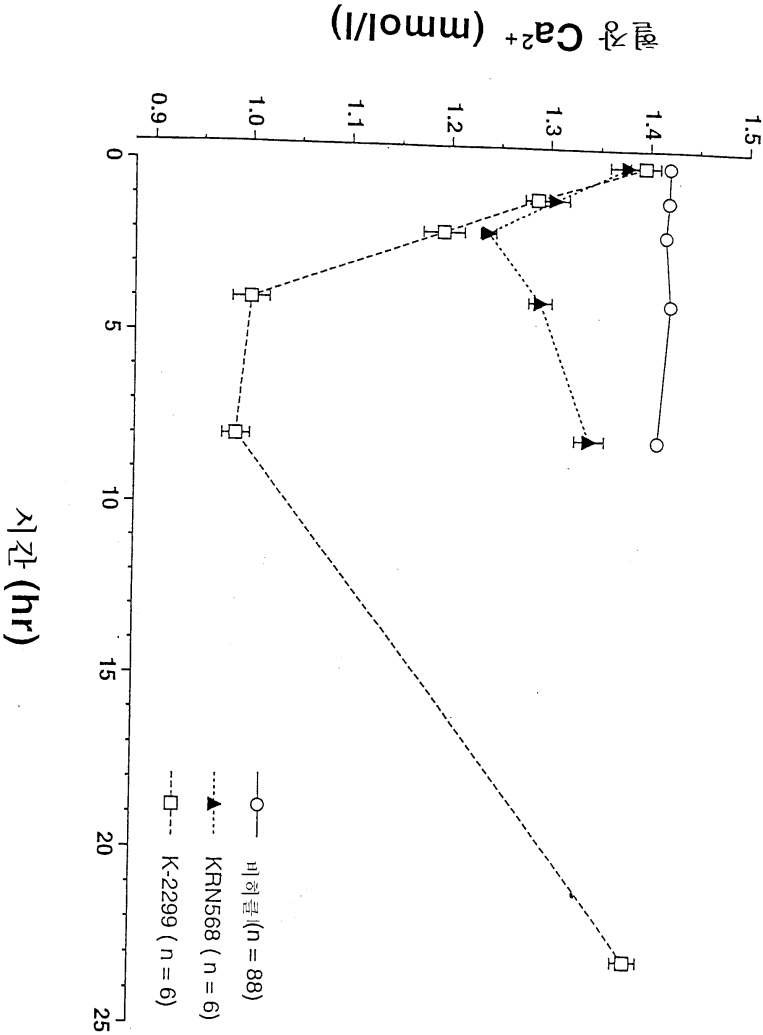


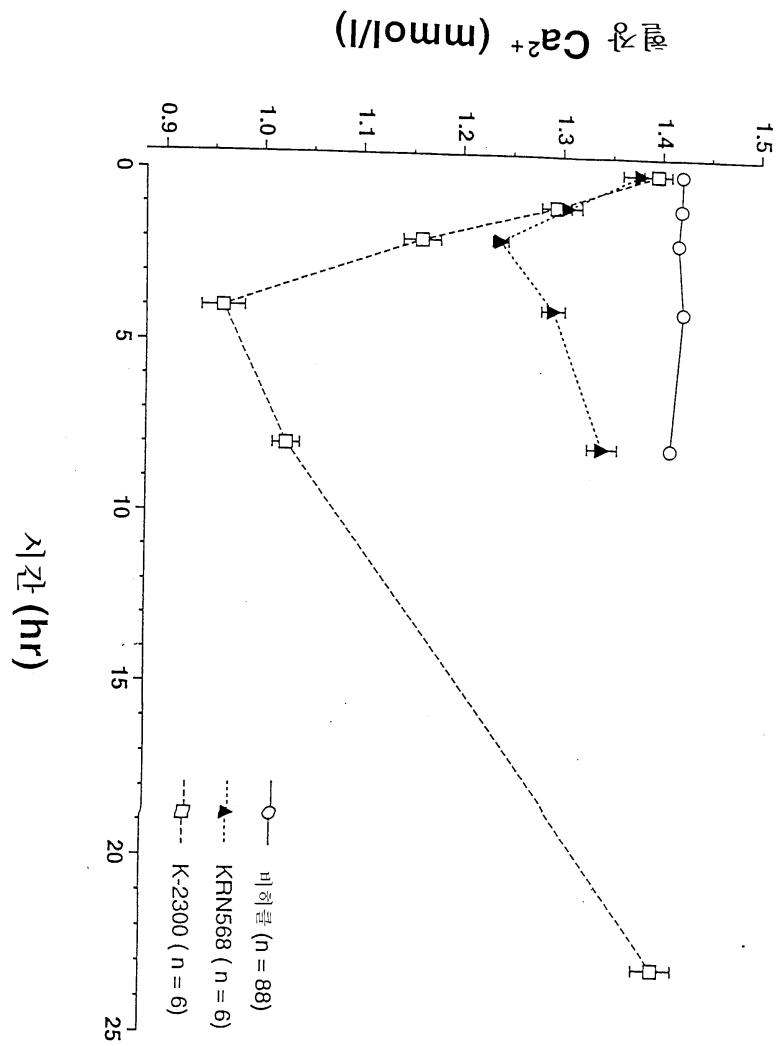
도면 84



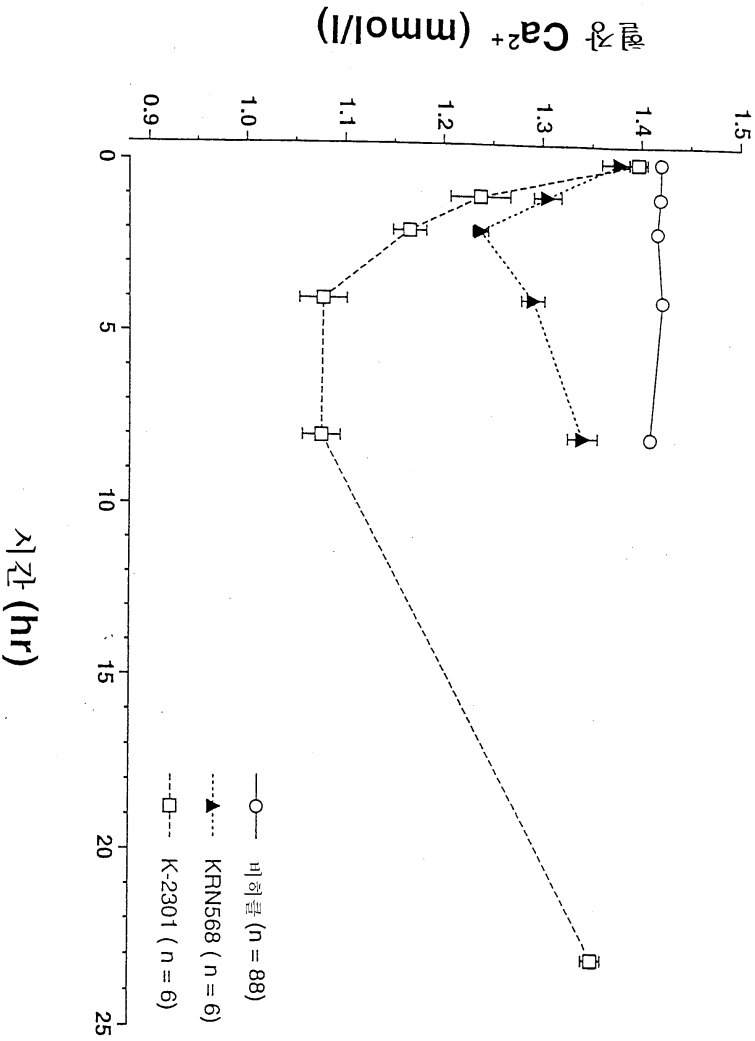
도면 85



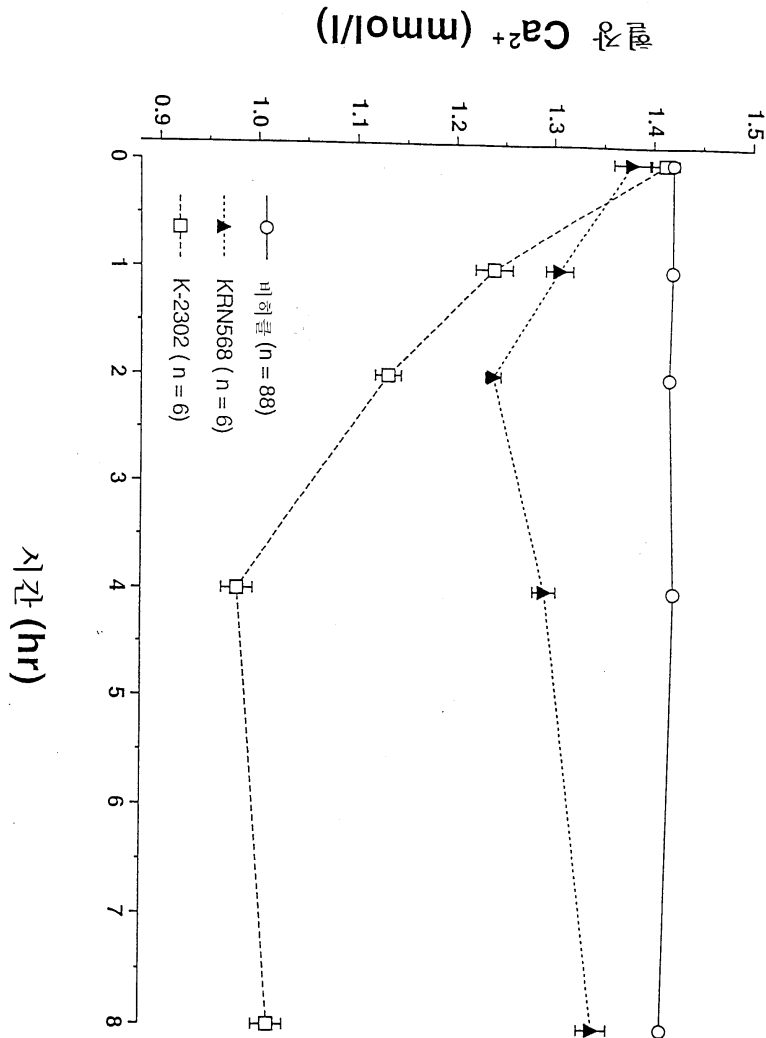




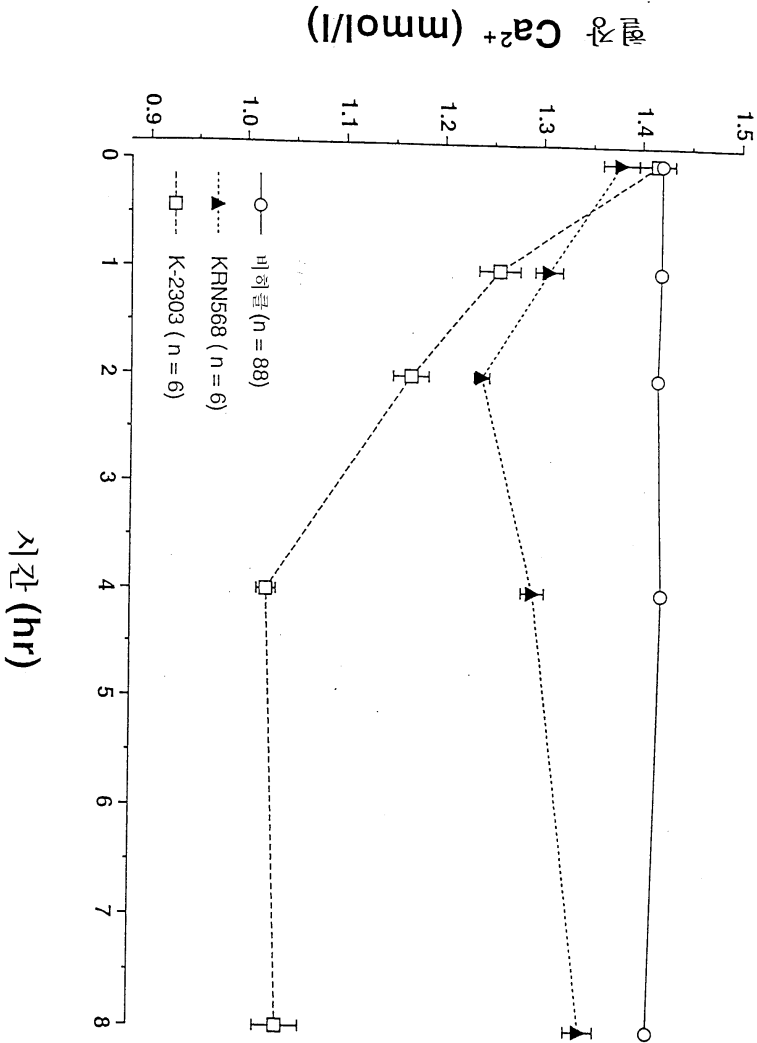
도면88



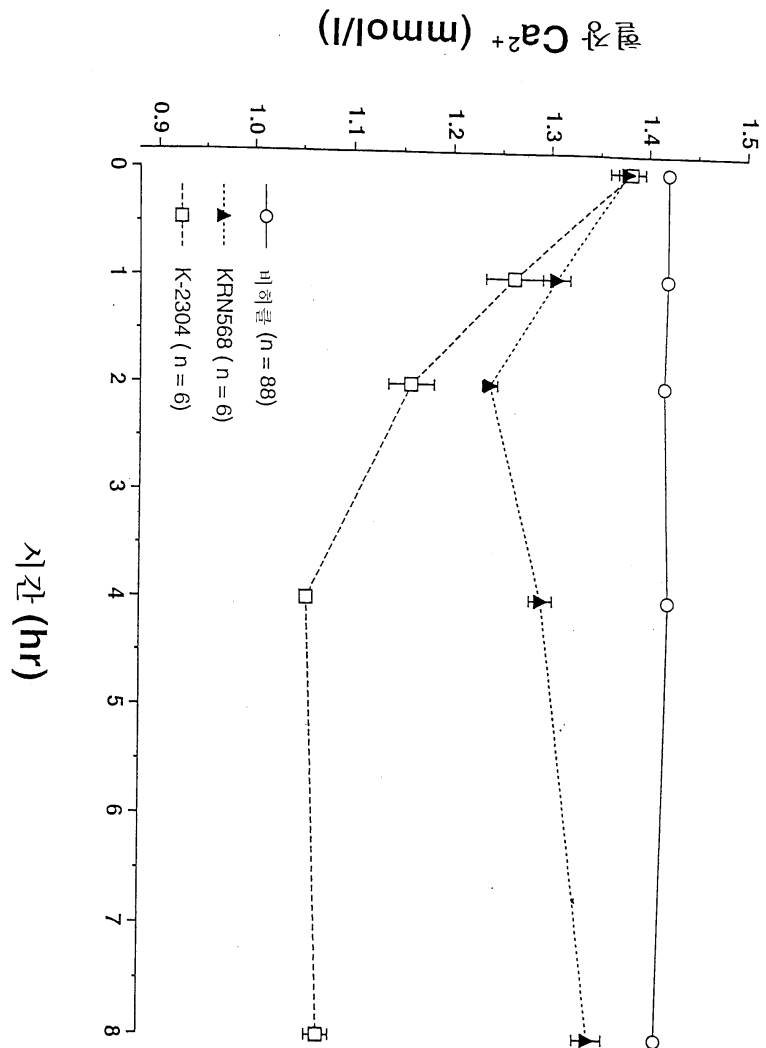
도면89



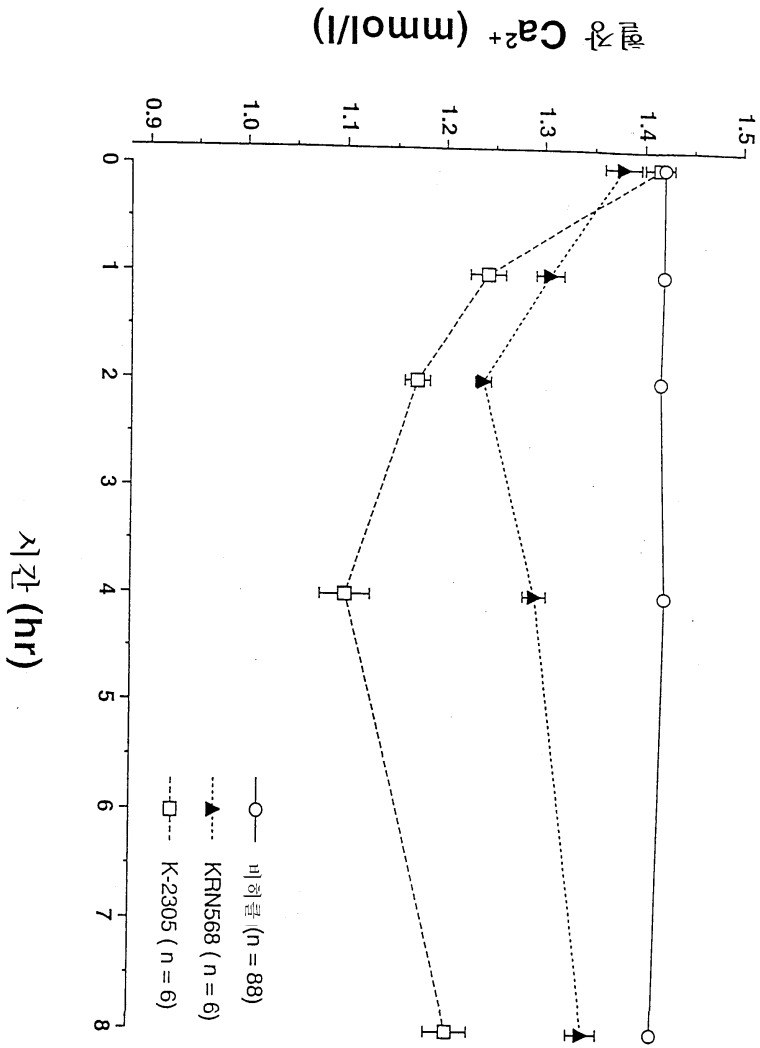
도면90



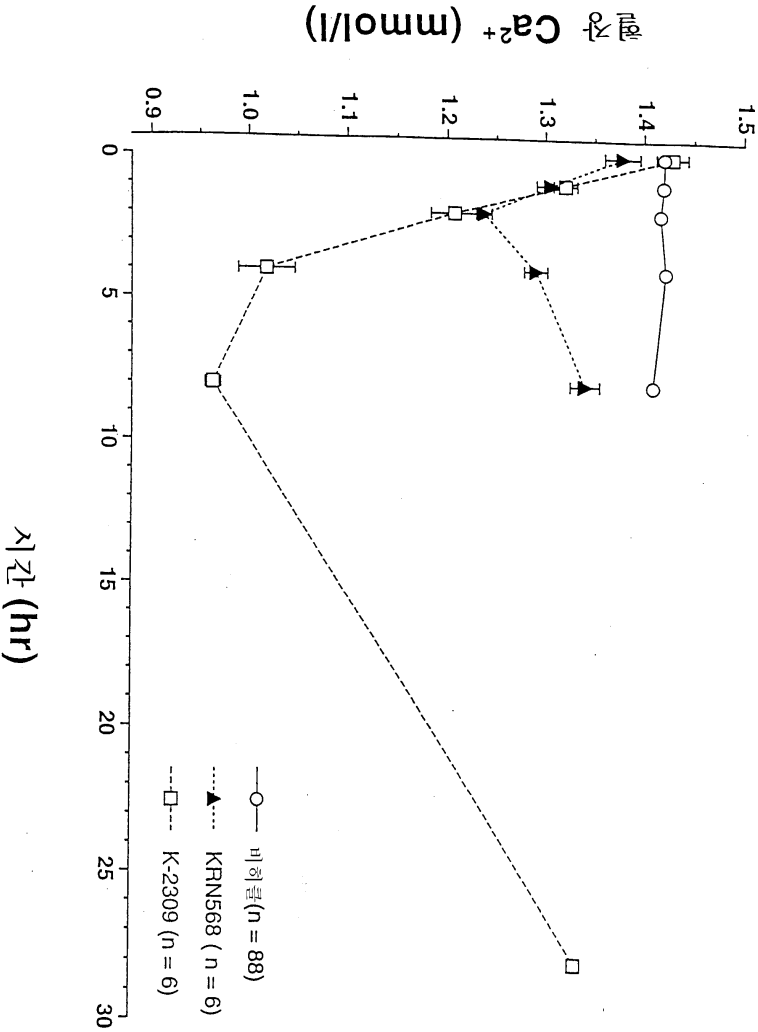
도면91



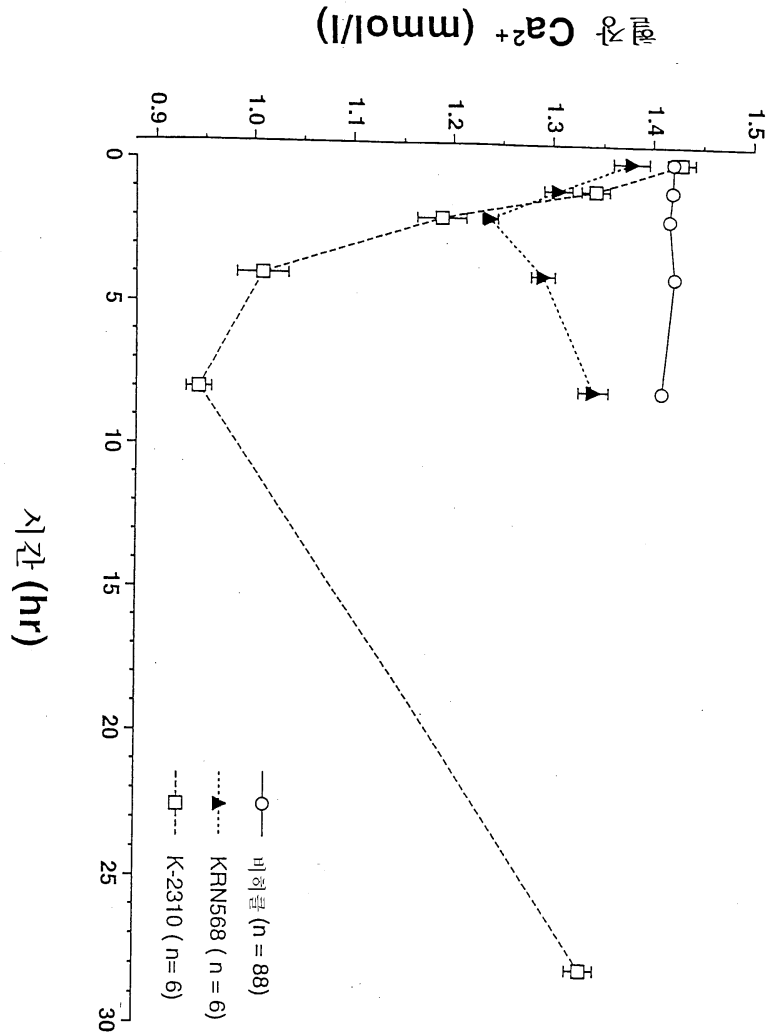
도면92



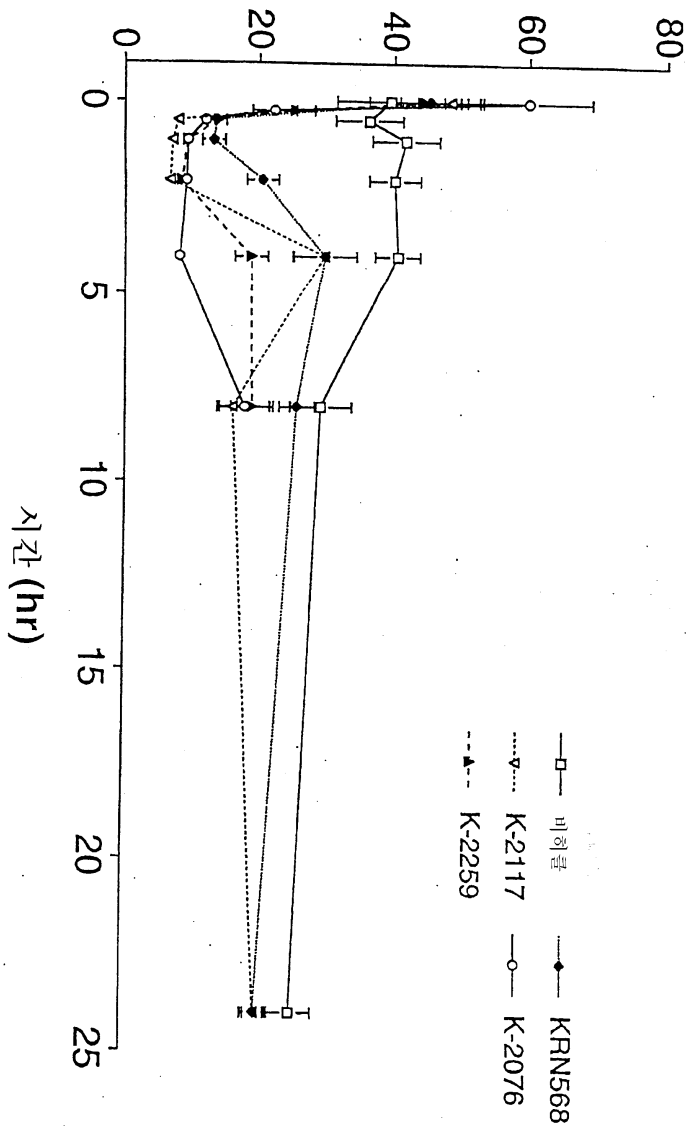
도면93



도면94

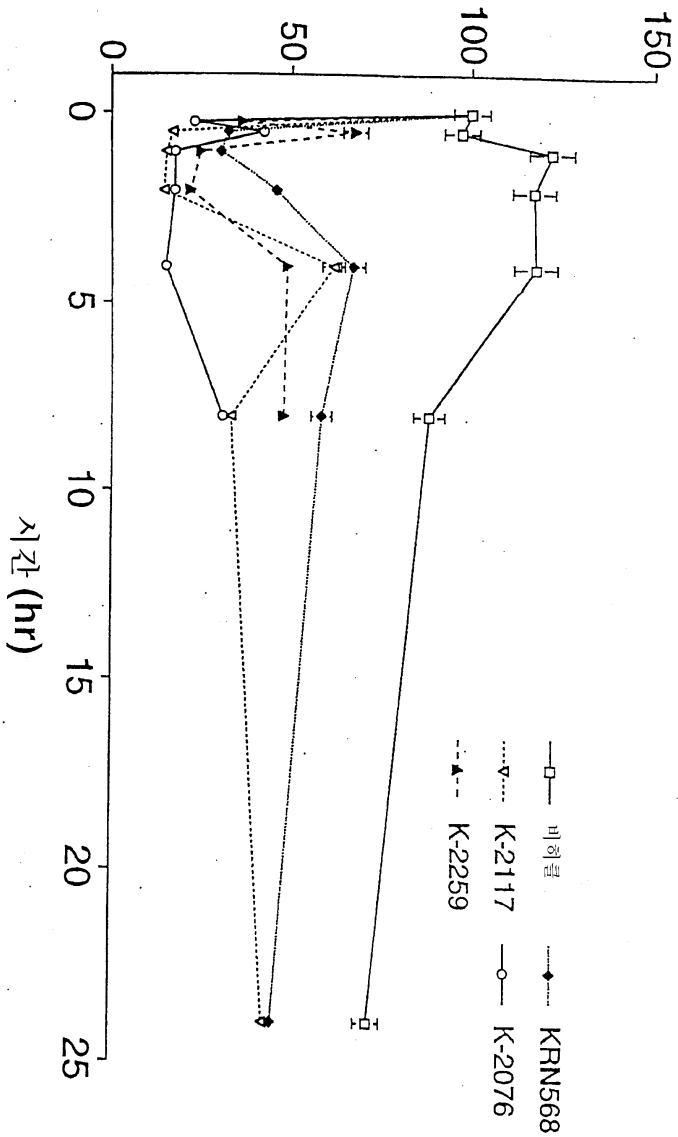


혈청 PTH의 변화 (pg/ml)



도면95

혈청 PTH의 상대적 변화 (투여 전의 %)



도면96