(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월20일
(11) 등록번호 10-1760158
(24) 등록일자 2017년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/26 (2006.01) *A61K 31/472* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7004977
(22) 출원일자(국제) 2011년07월28일
심사청구일자 2016년04월19일
(85) 번역문제출일자 2013년02월27일
(65) 공개번호 10-2013-0136442
(43) 공개일자 2013년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2011/067222
(87) 국제공개번호 WO 2012/014963
국제공개일자 2012년02월02일
(30) 우선권주장
JP-P-2010-170338 2010년07월29일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2008501758 A
JP2009504587 A
WO2008116816 A1

(73) 특허권자
아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고
(72) 발명자
마쯔시마, 유지
일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내
가메다, 미노루
일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **축환 피리딘 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 칸나비노이드 2형 수용체에 대한 아고니스트 작용에 기초하여, 칸나비노이드 2형 수용체에 관여하는 질환의 신규이면서도 우수한 예방 및/또는 치료제로서 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명자들은 칸나비노이드 2형 수용체에 대한 아고니스트 작용을 갖는 화합물에 대해서 검토하여, 본 발명의 축환 피리딘 화합물이 우수한 칸나비노이드 2형 수용체에 대한 아고니스트 작용을 갖는 것을 확인하여, 본 발명을 완성했다. 본 발명의 축환 피리딘 화합물은 칸나비노이드 2형 수용체에 대한 아고니스트 작용을 가지며, 예를 들어 염증성 질환, 동통 등의 칸나비노이드 2형 수용체에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제로서 사용할 수 있다.

(72) 발명자

혼다, 슈고

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

스가노, 유끼히또

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

우스다, 히로유끼

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

데라사까, 다다시

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

데라사와, 다께시

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

니시가끼, 후사꼬

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

명 세 서

청구범위

청구항 1

{1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

{4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

모르폴린-4-일(1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){1-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일}메타논,

{4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

{1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일)메타논,

{4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

{1-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논,

{1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

{1-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){4-[(2-플루오로-3-메틸페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}메타논,

(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}메타논,

{4-[(3-클로로-4-메틸페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논, 또는

{1-[(3-클로로-5-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논인 화합물 또는 그의 염.

청구항 2

염증성 질환의 예방 또는 치료를 위한, 제1항의 화합물 또는 그의 염, 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물.

청구항 3

동통의 예방 또는 치료를 위한, 제1항의 화합물 또는 그의 염, 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, {1-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서, (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항에 있어서, {1-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, (-)-{1-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논 1염산염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서, (-)-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논 1염산염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항에 있어서, (-)-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논 1염산염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제1항에 있어서, {1-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논 1염산염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약 조성물, 특히 칸나비노이드 2형 수용체에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 축환 피리딘 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

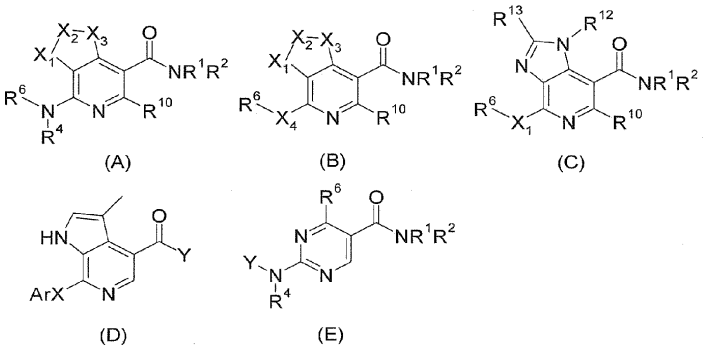
[0002] 칸나비노이드는 대마에 포함되는 마리화나 성분의 총칭으로, 지금까지 약 60종류 이상이 알려져 있으며, 주된 것으로 테트라히드로칸나비놀, 칸나비놀, 칸나비디올 등이 있다. 마리화나는 수천년 전부터 의약 등에 이용되고 있으며, 정신 신경 반응을 나타내어, 감각의 혼란, 다행감, 진통 작용, 환각 등을 일으킨다. 칸나비노이드는 약리 작용이 매우 다양하고, 중추신경계 작용 이외에 면역 억제 작용, 항염증 작용, 진통 작용 등이 알려져 있다.

[0003] 칸나비노이드 수용체는 7회 막 관통, G 단백질 공액형 수용체이며, 지금까지 칸나비노이드 1형 수용체(CB1)와 2형 수용체(CB2)의 2종류가 동정·스크리닝되어 있다(문헌 [Nature, 1990, 346, 561-564; Nature, 1993, 365, 61-65]). 인간 CB1은 472개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 뇌 중의 담창구, 선조체, 흑질, 해마, 소뇌의 분자층, 대뇌피질 등에서 많이 발현되고 있다. 뇌 이외에는 정소, 수정관, 자궁, 소장, 혈관 등에 발현되고 있다. CB2는 360개의 아미노산으로 이루어져 있고, CB1과는 44%의 상동성을 가지며, 비장, 편도선, 림프절에 많이 발현되고 있고, 또한 대식 세포, 단구, B 림프구, NK 세포, 호산구 등의 백혈구계 세포에서 많이 발현되고 있다. 최근 들어, CB2는 뇌 내에서도 발현되고 있음이 보고되어 있다(문헌 [Science, 2005, 310, 329-332]).

[0004] CB2 아고니스트는 중추성의 진통 작용(문헌 [European Journal of Neuroscience, 2006, 23, 1530-1538]) 및 말초성의 진통 작용(문헌 [Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005, 102, 3093-3098])을 나타내는 것으로 보고되어 있다. 또한 CB2가 혈구계 세포 및 면역계 세포에 많이 발현되고 있는 점에서, CB2 아고니스트는 면역 억제 작용, 항염증 작용을 나타내는 것으로 보고되어 있다(문헌 [British Journal of Pharmacology, 2003, 139, 775-786]). CB2 아고니스트는 피부질환에서의 항소양 작용이 보고되어 있어(문헌 [Science, 2007, 316, 1494-1497]), 아토피성 피부염 등에 대한 응용이 기대되고 있다. 또한, CB2 아고니스트의 항염증 작용, 면역 억제 작용으로부터 아테롬성 동맥경화증(문헌 [Nature, 2005, 434, 782-786]), 역류성 식도염(문헌 [European Journal of Pharmacology, 2007, 573, 206-213]), 간장애(문헌 [British Journal of Pharmacology, 2008, 153, 286-289]), 만성 간질환(문헌 [Expert Opinion of Therapeutic Targets, 2007, 11, 403-409])에 대한 유효성을 기대할 수 있다. 또한 CB2는 골아세포나 파골세포에도 발현되고 있고, CB2 아고니스트는 골아세포의 증가 작용, 파골세포의 활성 억제 작용에 의해 골 파괴 억제 작용을 갖는 것으로도 보고되어

있다(문헌 [Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103, 696-701]).

[0005] CB2 아고니스트 작용을 갖는 화합물로서 예를 들어, 하기 화학식 (A)(특허 문헌 1), 화학식 (B)(특허 문헌 2), 화학식 (C)(특허 문헌 3 및 4), 화학식 (D)(비특허 문헌 1) 및 화학식 (E)(특허 문헌 5)의 화합물이 각각 보고되어 있다. 그러나, 본 발명에 관한, 후술하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 대한 개시나 시사는 상기의 어떤 문헌에도 없었다.



[0006]

[0007] (상기 화학식 (A) 및 화학식 (B)에서, 특히 X_1은 NR^{12}이며, X_2 및 X_3은 일체가 되어 $-CR^{13}=CR^{11}-$기를 나타내거나, 또는 X_3은 NR^{12}이며, X_1 및 X_2는 일체가 되어 $-CR^{13}=CR^{11}-$기를 나타낸다. 상세한 것은 상기 공보 참조. 화학식 (C)는 상기 공보 참조. 화학식 (D)는 상기 문헌 참조. 화학식 (E)에서, R^6은 메틸, 클로로, CH_xF_n을 나타낸다. 상세한 것은 상기 공보 참조.)

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 국제 공개 제WO 2005/121140호 공보

(특허문헌 0002) 국제 공개 제WO 2007/017264호 공보

(특허문헌 0003) 국제 공개 제WO 2007/017237호 공보

(특허문헌 0004) 국제 공개 제WO 2008/116816호 공보

(특허문헌 0005) 국제 공개 제WO 2004/018433호 공보

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) Journal of Medicinal Chemistry, 2009년, 제52권, 제19호, 5785 내지 5788페이지

발명의 내용

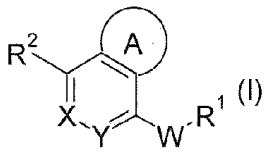
해결하려는 과제

[0010] 의약 조성물, 예를 들면 CB2 아고니스트 작용을 갖는 의약 조성물, 특히 CB2에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물 및 상기 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은 CB2 아고니스트에 대해서 예의 검토한 결과, 이하에 나타내는 축환 피리딘 화합물이 우수한 CB2 아고니스트 작용을 가지며, CB2에 관여하는 질환의 예방제 및/또는 치료제가 될 수 있음을 알아내어 본 발명을 완성했다.

[0012] 즉, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 상기 화합물 또는 그의 염 및 부형제를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.



(I)

[0013]

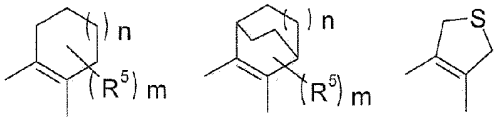
[0014] (화학식에서, X와 Y는 CH, C-저급 알킬 또는 N이되, 단 X와 Y 중 어느 하나는 N이며,

[0015] W는 -NH-, -N(저급 알킬)-, -O-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$이고,

[0016] R^1은 치환될 수도 있는 시클로알킬, 치환될 수도 있는 아릴, 치환될 수도 있는 방향족 헤테로환 또는 치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환이며,

[0017] R^2는 $-Z-NR^3R^4$ 또는 -Z-치환될 수도 있는 환상 아미노이고,

[0018] A부는 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 나타내지는 기이며,



(II) , (III) , (IV)

[0019]

[0020] R^3은 H 또는 저급 알킬이며,

[0021] R^4는 -OH, -O-저급 알킬, 할로겐, 시클로알킬, 시아노, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, $-S(O)_2-$저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 저급 알킬이며,

[0022] R^5는 동일 또는 서로 상이하고 저급 알킬 또는 할로겐이며,

[0023] Z는 동일 또는 서로 상이하고 -C(O)-, $-CH_2-$ 또는 $-S(O)_2-$이며,

[0024] m은 동일 또는 서로 상이하고 0 내지 10의 정수이며,

[0025] n은 동일 또는 서로 상이하고 0 내지 2의 정수임)

[0026] 또한, 특별히 기재가 없는 한, 본 명세서 중의 어느 한 화학식 중의 기호가 다른 화학식에서도 사용될 경우, 동일한 기호는 동일한 의미를 나타낸다.

[0027] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 CB2에 관여하는 질환의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한 상기 의약 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 CB2에 관여하는 질환의 예방제 및/또는 치료제를 포함한다.

[0028] 또한, 본 발명은 CB2에 관여하는 질환의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 용도, 및 CB2에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 용도, CB2에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 CB2에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 또한, "대상"이란, 그 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간 또는 그 밖의 포유 동물이며, 어떤 형태로는 그 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간이다.

발명의 효과

[0029] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 CB2 아고니스트 작용을 가지며, CB2에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료

제로서 사용할 수 있다.

[0030] CB2에 관여하는 질환으로는 염증성 질환(예를 들어 류마티즘성 관절염, 변형성 관절염), 동통(예를 들어 급성동통, 만성동통, 침해 수용성 동통, 염증성 동통, 류마티즘성 관절증통, 변형성 관절증통), 암 및 종양(예를 들어 면역계의 암, 폐암, 대장암, 백혈병), 호흡기질환(예를 들어 호흡 촉박 증후군, 폐결핵, 천식, 만성 폐색성 폐질환), 간장질환, 뇌질환, 눈의 질환(예를 들어 고안압증, 백내장, 녹내장, 망막질환), 피부질환(예를 들어 소양 피부염, 피부 표면의 진균증), 순환기질환(예를 들어 협심증, 심근경색, 동맥경화, 고혈압증, 관동맥 스텐트 후의 재협착, 혈전증), 알레르기성 질환(예를 들어 아나필락시스, 알레르기성 천식, 아토피성 천식, 약제 알레르기), 소화기질환(예를 들어 변비, 설사, 구토, 소화성 궤양, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염), 면역성질환(예를 들어 면역부전, 건선, 관절 류마티즘, 골다공증, 패혈증, 전신성 홍반성 낭창), 신경성 질환(예를 들어 신경변성질환, 오심, 신경장애, 인지증, 파킨슨병, 통합 실조증, 강박성 장애, 심리적 외상성 스트레스 장애, 기억장애, 식욕부진, 거식증, 일주기성 리듬 장애, 수면시 무호흡, 약물 의존증, 운동장애, 경련, 감각이상), 골 형성, 골 재구축, 비만 등을 들 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0032] "저급 알킬"이란, 직쇄 또는 분지상의 탄소수 1 내지 6(이후, C_{1-6}이라고 약칭함)의 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이다. 다른 형태로는 C_{1-4} 알킬이며, 또 다른 형태로는 메틸, 에틸, n-프로필이다.

[0033] "저급 알킬렌"이란, 직쇄 또는 분지상의 C_{1-6}의 알킬렌, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 메틸메틸렌, 에틸에틸렌, 1,1-디메틸에틸렌, 2,2-디메틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌, 1,1,2,2-테트라메틸에틸렌, 1-메틸부틸렌 등이다. 다른 형태로는 C_{1-4} 알킬렌이며, 또 다른 형태로는 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 1,2-디메틸에틸렌이다.

[0034] "할로겐"이란, F, Cl, Br, I를 의미한다. 다른 형태로는 F, Cl이며, 또 다른 형태로는 F이며, 또 다른 형태로는 Cl이다.

[0035] "할로게노 저급 알킬"이란, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 저급 알킬이다. 다른 형태로는 1 내지 5개의 할로겐으로 치환된 저급 알킬이며, 또 다른 형태로는 트리플루오로메틸이다.

[0036] "시클로알킬"이란, C_{3-10}의 포화 탄화수소환기이며, 상기 시클로알킬은 가교를 갖고 있어도 되고, 환의 일부 결합이 불포화이어도 되고, 벤젠환과 축합되어 있어도 된다. 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.2.1]옥틸, 아다만틸, 인다닐 등이다. 다른 형태로는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.2.1]옥틸, 아다만틸이며, 또 다른 형태로는 C_{3-8} 시클로알킬이며, 또 다른 형태로는 C_{5-8} 시클로알킬이며, 또 다른 형태로는 시클로헥실이며, 또 다른 형태로는 아다만틸이다.

[0037] "아릴"이란, C_{6-14}의 단환 내지 3환식 방향족 탄화수소환기이다. 예를 들어 페닐, 나프틸 등이며, 다른 형태로는 C_{6-10}의 단환 내지 2환식 방향족 탄화수소환기이며, 또 다른 형태로는 C_{6-8}의 단환식 방향족 탄화수소환기이며, 또 다른 형태로는 페닐이며, 또 다른 형태로는 나프틸이다.

[0038] "방향족 헤테로환"이란, O, N 및 S에서 선택되는 1 이상의 헤테로 원자를 환 구성 원자로서 포함하는, 환원수 5 내지 6의 방향족 헤테로환이며, 상기 방향족 헤테로환은 벤젠환, 또는 티오펜환과 축합되어 있어도 된다. 예를 들어 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티에닐, 푸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 카르바졸릴, 디벤조[b,d]푸라닐, 디벤조[b,d]티에닐, 티에노피리딜, 티에노피리미디닐, 티에노피라질 등이다. 다른 형태로는 환원수 5 내지 6의 단환식 방향족 헤테로환이며, 또 다른 형태로는 환원수 6의 단환식 방향족 헤테로환이며, 또 다른 형태로는 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴이며,

또 다른 형태로는 피리딜이다.

[0039] "비방향족 헤테로환"이란, O, N 및 S에서 선택되는 1 이상의 헤테로 원자를 환 구성 원자로서 포함하는, 환원수 4 내지 7의 비방향족 헤테로환이다. 또한, 환 구성 원자인 황 원자는 산화되어 있어도 된다. 예를 들어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐, 테트라히드로피리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디옥소라닐, 디옥사닐, 테트라히드로티오피라닐기 등을 들 수 있다. 다른 형태로는 환원수 5 내지 6의 단환식 비방향족 헤테로환이며, 또 다른 형태로는 환원수 6의 단환식 비방향족 헤테로환이며, 또 다른 형태로는 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐이며, 또한 또 다른 형태로는 피페리디닐, 모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐이다.

[0040] "환상 아미노"란, 상기 "비방향족 헤테로환" 중 질소 원자를 갖는 기이며, 상기 질소 원자 상에 결합손을 갖는 비방향족 헤테로환이며, 예를 들어 아제티딘-1-일, 피라졸리딘-1-일, 이미다졸리딘-1-일, 1,4-디아제판-1일, 3-아자비시클로[3.1.1]헵트-3-일, 2-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 아제판-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 1-옥시도티오모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 1,3-티아지안-3-일, 1-옥시도-1,3-티아지안-3-일, 1,1-디옥시도-1,3-티아지안-3-일, 1,4-옥사아제판-4일 등을 들 수 있다. 다른 형태로는 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 아제판-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 1,4-옥사아제판-4일이며, 또 다른 형태로는 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일, 1,4-옥사아제판-4일이며, 또 다른 형태로는 환원수 6의 단환식 환상 아미노이며, 또 다른 형태로는 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일이다.

[0041] 본 명세서에서 "치환될 수도 있는"이란, 비치환되거나, 또는 치환기를 1 내지 5개 갖고 있는 것을 의미한다. 어떤 형태로는, 비치환되거나, 또는 치환기를 1 내지 3개 갖고 있다. 다른 형태로는, 비치환되거나, 또는 치환기를 1개 갖고 있다. 또 다른 형태로는 비치환이다. 또한, 복수개의 치환기를 갖는 경우, 그들 치환기는 동일하거나, 서로 상이해도 된다.

[0042] 화학식 (I)에서의 R^1에 기재된 "치환될 수도 있는 시클로알킬", "치환될 수도 있는 아릴", "치환될 수도 있는 방향족 헤테로환", "치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환", 및 R^2에 기재된 "-Z-치환될 수도 있는 환상 아미노"에서의 "치환될 수도 있는 환상 아미노"에서 허용되는 치환기로는, 일반적으로 사용되는 치환기를 사용할 수 있다. 예를 들어, 이하의 D군의 치환기를 들 수 있다.

[0043] D군

[0044] (1) 할로겐,

[0045] (2) -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 -SH,

[0046] (3) 시아노 및 니트로,

[0047] (4) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 시클로알킬, -O-시클로알킬 및 -C(O)-시클로알킬,

[0048] (5) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 아릴, -O-아릴 및 -C(O)-아릴,

[0049] (6) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 방향족 헤테로환, -O-방향족 헤테로환 및 -C(O)-방향족 헤테로환,

[0050] (7) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환, -O-비방향족 헤테로환 및 -C(O)-비방향족 헤테로환,

[0051] (8) 할로겐, -OH , -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 저급 알킬 부분이 각각 치환될 수도 있는 -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, -NH-C(O)-저급 알킬, -NH-저급 알킬,

-N(저급 알킬)$_2$, -C(O)-NH-저급 알킬 및 -C(O)-N(저급 알킬)$_2$,

[0052] (9) -NH$_2$ 및 -C(O)-NH$_2$,

[0053] (10) 할로겐, -OH, -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 저급 알킬 부분이 각각 치환될 수도 있는 -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬 및 -S(O)$_2$-저급 알킬, 및

[0054] (11) 상기 (1) 내지 (10)에 기재된 치환기에서 선택되는 1 이상의 치환기로 각각 치환될 수도 있는 저급 알킬 및 -O-저급 알킬.

[0055] 어떤 형태로는 D군은

[0056] (1) 할로겐,

[0057] (2) -OH, -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬,

[0058] (3) 시아노 및 니트로,

[0059] (4) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 시클로알킬 및 -O-시클로알킬,

[0060] (5) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 아릴, -O-아릴 및 -C(O)-아릴,

[0061] (6) 할로겐, -OH, -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 저급 알킬 부분이 각각 치환될 수도 있는 -C(O)-저급 알킬 및 -C(O)O-저급 알킬,

[0062] (7) 할로겐, -OH, -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 저급 알킬 부분이 각각 치환될 수도 있는 -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬 및 -S(O)$_2$-저급 알킬, 및

[0063] (8) 상기 (1) 내지 (7)에 기재된 치환기에서 선택되는 1 이상의 치환기로 각각 치환될 수도 있는 저급 알킬 및 -O-저급 알킬이다.

[0064] 다른 형태로는 D군은

[0065] (1) 할로겐,

[0066] (2) -OH,

[0067] (3) 시아노,

[0068] (4) 할로겐, -OH, -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 저급 알킬 부분이 각각 치환될 수도 있는 -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬 및 -S(O)$_2$-저급 알킬, 및

[0069] (5) 상기 (1) 내지 (4)에 기재된 치환기에서 선택되는 1 이상의 치환기로 각각 치환될 수도 있는 저급 알킬 및 -O-저급 알킬이다.

[0070] 화학식 (I)에서의 R^1에 기재된 "치환될 수도 있는 시클로알킬", "치환될 수도 있는 방향족 헤테로환" 및 "치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환"에서의 치환기의 다른 형태로서, 예를 들어 i) 할로겐, OH 및 -O-저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 저급 알킬, ii) 할로겐, iii) 니트로 및 iv) -OH를 들 수 있고, 또 다른 형태로는 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기를 들 수 있고, 또한 또 다른 형태로는 메틸, F, Cl 및 -OH에서 선택되는 1 이상의 기를 들 수 있다.

[0071] 화학식 (I)에서의 "치환될 수도 있는 아릴"에서 허용되는 치환기의 다른 형태로는,

[0072] (1) 할로겐, -OH, -O-저급 알킬 및 아릴로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 저급 알킬 또는 -O-저급 알킬,

[0073] (2) 할로겐,

[0074] (3) -OH,

[0075] (4) 시아노,

[0076] (5) 저급 알킬로 각각 치환될 수도 있는 시클로알킬 또는 -O-시클로알킬,

[0077] (6) 저급 알킬, 할로겐, -OH, -O-저급 알킬, -O-(할로겐으로 치환된 저급 알킬), 및 할로겐으로 치환된 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 각각 치환될 수도 있는 아릴, -O-아릴 또는 -C(O)-아릴,

[0078] (7) 저급 알킬 및 할로겐으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 방향족 헤테로환 또는 -O-방향족 헤테로환,

[0079] (8) 저급 알킬 및 할로겐으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 각각 치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환 또는 -O-비방향족 헤테로환,

[0080] (9) 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 저급 알킬 부분이 각각 치환될 수도 있는 -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, -NH-C(O)-저급 알킬 또는 -저급 알케닐렌-C(O)O-저급 알킬,

[0081] (10) $-NH_2$, -NH-저급 알킬 또는 -N(저급 알킬)$_2$,

[0082] (11) -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬 또는 -S(O)$_2$-저급 알킬을 들 수 있다.

[0083] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 임의의 형태를 이하에 나타낸다.

[0084] (1) X와 Y 중 어느 하나가 CH인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 X가 CH이며, Y가 N인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 X가 N이며, Y가 CH인 화합물 또는 그의 염.

[0085] (2) A부가 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 A부가 화학식 (II)로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 A부가 화학식 (III)으로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염.

[0086] (3) 화학식 (II)에서 n이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (II)에서 n이 1인 화합물 또는 그의 염.

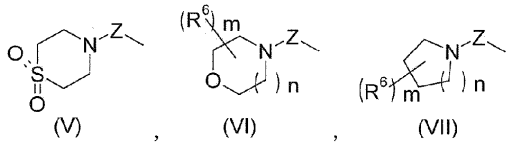
[0087] (4) 화학식 (III)에서 n이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (III)에서 n이 0인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 화학식 (III)에서의 n이 1인 화합물 또는 그의 염.

[0088] (5) W가 -NH-, -O-, -S- 또는 -S(O)$_2$-인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 W가 -NH-, -O- 또는 -S-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 W가 -NH-, -O- 또는 -S(O)$_2$-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 W가 -NH- 또는 -O-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 W가 -NH- 또는 -S-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 W가 -NH- 또는 -S(O)$_2$-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 W가 -NH-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 W가 -O-인 화합물 또는 그의 염. 또한 또 다른 형태로는 W가 -S(O)$_2$-인 화합물 또는 그의 염.

[0089] (6) R^1이 D군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 각각 치환될 수도 있는 시클로알킬, 아릴, 방향족 헤테로환 및 비방향족 헤테로환인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 R^1이 i) 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, -S(O)$_2$-저급 알킬, 시아노, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-NH_2$, -NH-저급 알킬 및 -N(저급 알킬)$_2$로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴, iii) 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 방향족 헤테로환, 또는 iv) 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 R^1이 i) 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, 또는 ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, -S(O)$_2$-저급 알킬, 시아노, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-NH_2$, -NH-저급 알킬 및 -N(저급 알킬)$_2$로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 R^1이 i) 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, 또는 ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬, 시아노, -S(O)$_2$-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서

선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴인 화합물 또는 그의 염.

[0090] (7) R^2가 -Z-NR^3R^4 또는 Z-D 군으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 환상 아미노인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 R^2가 -Z-D군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환될 수도 있는 환상 아미노인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 R^2가 화학식 (V), 화학식 (VI) 또는 화학식 (VII)로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 R^2가 화학식 (V) 또는 화학식 (VI)인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 R^2가 화학식 (V)로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 R^2가 화학식 (VI)으로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염. 또한 또 다른 형태로는 R^2가 화학식 (VII)로 나타내지는 기인 화합물 또는 그의 염.

[0091] 
(V) , (VI) , (VII)

[0092] (화학식에서, R^6은 동일 또는 상이하고, -OH, -O-저급 알킬, 할로겐, 시클로알킬, 시아노, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, $-S(O)_2$-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환될 수도 있는 저급 알킬, -OH, -O-저급 알킬, 할로겐, 시클로알킬, 시아노, -O-저급 알킬렌-OH, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, $-S(O)_2$-저급 알킬 또는 -O-할로게노 저급 알킬임)

[0093] (8) 화학식 (VI)에서의 R^6이 -저급 알킬렌-OH인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 화학식 (VI)에서의 R^6이 C_{1-4} 알킬렌-OH인 화합물 또는 그의 염.

[0094] (9) 화학식 (VII)에서의 R^6이 할로겐 또는 -OH인 화합물 또는 그의 염.

[0095] (10) 화학식 (II)에서의 (R^5)m의 m이 0이거나, 또는 m이 1 또는 2인 경우 R^5가 저급 알킬인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (II)에서의 (R^5)m의 m이 0인 화합물 또는 그의 염.

[0096] (11) 화학식 (III)에서의 m이 0이거나, 또는 m이 1 또는 2이면서 R^5가 저급 알킬인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (III)에서의 m이 0인 화합물 또는 그의 염.

[0097] (12) Z가 -C(O)- 또는 $-CH_2$-인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 Z가 -C(O)-인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 형태로는 Z가 $-CH_2$-인 화합물 또는 그의 염.

[0098] (13) 화학식 (VI)에서의 n이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (VI)에서의 n이 1인 화합물 또는 그의 염.

[0099] (14) 화학식 (VI)에서의 m이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (VI)에서의 m이 0인 화합물 또는 그의 염.

[0100] (15) 화학식 (VII)에서의 n이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 염. 다른 형태로는 화학식 (VII)에서의 n이 2인 화합물 또는 그의 염.

[0101] (16) 상기 (1) 내지 (15)에 기재된 형태의 2 이상의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0102] 본 발명에는, 상기 (16)에 기재한 바와 같이, 상기 (1) 내지 (15)에 기재된 형태의 2 이상의 조합인 화합물 또는 그의 염이 포함되는데, 그 구체예로서 이하의 형태도 들 수 있다.

[0103] (17) X와 Y는 CH, C-저급 알킬 또는 N이되, 단 X와 Y의 N 중 어느 하나는 N이며,

[0104] W는 -NH-, -N(저급 알킬)-, -O-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2$-이고,

[0105] R^1은 치환될 수도 있는 시클로알킬, 치환될 수도 있는 아릴, 치환될 수도 있는 방향족 헤테로환기 또는 치환될

수도 있는 비방향족 헤테로환기이며,

[0106] R^2는 -C(O)-NR^3R^4, 또는 화학식 (V), (VI) 및 (VII)에서 선택되는 기를 나타내고,

[0107] A부는 화학식 (II), (III) 및 (IV)에서 선택되는 기를 나타내고,

[0108] R^3은 H 또는 저급 알킬이며,

[0109] R^4는 -저급 알킬렌-OH, -저급 알킬렌-O-저급 알킬 또는 -저급 알킬렌-$S(O)_2$-저급 알킬이며,

[0110] R^5는 동일 또는 서로 상이하고 저급 알킬 또는 할로겐이며,

[0111] R^6은 동일 또는 서로 상이하고 저급 알킬, 할로겐, -OH 또는 저급 알킬렌-OH이며,

[0112] Z는 동일 또는 서로 상이하고 -C(O)-, $-CH_2-$ 또는 $-S(O)_2-$이며,

[0113] m은 0 내지 4의 정수이며,

[0114] n은 0 내지 2의 정수인 화합물 또는 그의 염.

[0115] (18) R^1이 D군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 각각 치환될 수도 있는 시클로알킬, 아릴, 방향족 헤테로환 또는 비방향족 헤테로환이며, R^2가 -Z-NR^3R^4 또는 -Z-D군에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환될 수도 있는 환상 아미노인 화합물 또는 그의 염.

[0116] (19) R^2가 화학식 (V), 화학식 (VI) 또는 화학식 (VII)로 나타내지는 기이며, R^6은 동일 또는 상이하고, -OH, -O-저급 알킬, 할로겐, 시클로알킬, 시아노, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, $-S(O)_2$-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환될 수도 있는 저급 알킬, -OH, -O-저급 알킬, 할로겐, 시클로알킬, 시아노, -O-저급 알킬렌-OH, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, $-S(O)_2$-저급 알킬 또는 -O-할로게노 저급 알킬인 (18)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0117] (20) R^2가 화학식 (V) 또는 화학식 (VI)으로 나타내지는 기이며, Z가 -C(O)-이고, W가 -NH 또는 -O-이며, A부가 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 나타내지는 기인 (19)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0118] (21) X가 CH이며, Y가 N이며, R^1이 i) 저급 알킬, 할로겐 및 OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, 또는 ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴이며, A부가 화학식 (II)로 나타내지는 기이며, n이 0 또는 1이면서 m이 0이고, 화학식 (VI)의 n이 1 또는 2이면서 m이 0인 (20)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0119] (22) 화학식 (II)의 n이 0이며, 화학식 (VI)의 n이 1이고, R^1이 할로겐, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 페닐인 (21)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0120] (23) X가 CH이며, Y가 N이며, R^1이 i) 저급 알킬, 할로겐 및 OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬, -O-저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴, 또는 iii) 저급 알킬, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 비방향족 헤테로환이며, A부가 화학식 (III)으로 나타내지는 기이며, n이 0 또는 1이면서 m이 0이고, 화학식 (VI)의 n이 1 또는 2이면서 m이 0인 (20)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0121] (24) R^1이 할로겐, -O-할로게노 저급 알킬 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상이 기로 치환될 수도 있는 페닐이며, R^2가 화학식 (V)로 나타내지는 기이며, W가 -NH-인 (23)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0122] (25) X가 N이며, Y가 CH이며 R^1이 i) R^0, 할로겐 및 -OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, 또는 ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴이며, A부가 화학식 (II)로 나타내지는 기이며, n이 1이면서 m이 0이고, 화학식 (VI)의 n이 1이면서 m이 0인 (20)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0123] (26) R^1이 할로겐 및 할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상이 기로 치환될 수도 있는 페닐이며, Z가 -C(O)-이고, R^2가 화학식 (V)인 (25)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0124] (27) X가 N이며, Y가 CH이며, R^1이 i) 저급 알킬, 할로겐 및 OH로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 시클로알킬, 또는 ii) 저급 알킬, 할로겐, 할로게노 저급 알킬, -O-저급 알킬, -O-할로게노 저급 알킬, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, $-S(O)_2$-저급 알킬, 시아노, -C(O)-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, $-NH_2$, -NH-저급 알킬 및 -N(저급 알킬)$_2$로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 아릴이며, A부가 화학식 (III)으로 나타내지는 기이며, n이 0 또는 1이면서 m이 0이고, 화학식 (VI)의 n이 1, R^6이 -저급 알킬렌-OH이면서 m이 0 또는 1인 (20)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0125] (28) 화학식 (III)의 n이 1이며, R^1이 저급 알킬, 할로겐 및 -O-할로게노 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수도 있는 페닐이며, R^2가 화학식 (V)인 (27)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0126] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0127] {1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0128] {4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0129] 모르폴린-4-일(1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일)메타논,

[0130] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메타논,

[0131] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)메타논,

[0132] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){1-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일}메타논,

[0133] {4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0134] {1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0135] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일)메타논,

[0136] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일)메타논,

[0137] {4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0138] {1-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0139] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논,

[0140] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)(1-{[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일)메타논,

[0141] {1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0142] {1-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0143] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){4-[(2-플루오로-3-메틸페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}메타논,

[0144] (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}메타논,

[0145] {4-[(3-클로로-4-메틸페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논,

[0146] {1-[(3-클로로-5-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논

[0147] 및 이들의 염.

[0148] 화학식 (I)의 화합물에는, 치환기의 종류에 따라서, 호변이성체나 기하이성체가 존재할 수 있다. 본 명세서에서, 화학식 (I)의 화합물이 이성체의 일 형태만으로 기재되는 경우가 있지만, 본 발명은 그 이외의 이성체도 포함하며, 이성체가 분리된 것 또는 그들의 혼합물도 포함한다.

[0149] 또한, 화학식 (I)의 화합물에는 비대칭 탄소 원자나 축 비대칭을 갖는 경우가 있으며, 이것에 기초하는 광학이성체가 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 광학이성체가 분리된 것 또는 그들의 혼합물도 포함한다.

[0150] 또한, 본 발명은 화학식 (I)로 나타내지는 화합물의 제약학적으로 허용되는 프로드러그도 포함한다. 제약학적으로 허용되는 프로드러그란, 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건하에서, 아미노기, 수산기, 카르복실기 등으로 변환될 수 있는 기를 갖는 화합물이다. 프로드러그를 형성하는 기로는, 예를 들어 문헌 [Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)]나, ["의약품의 개발"(히로카와 쇼텐, 1990년) 제7권 분자설계 163-198]에 기재된 기를 들 수 있다.

[0151] 또한, 화학식 (I)의 화합물의 염이란, 화학식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이며, 치환기의 종류에 따라서, 산 부가염 또는 염기와의 염을 형성하는 경우가 있다. 구체적으로는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 호박산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 만델산, 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아스파라긴산, 글루타민산 등의 유기산과의 산 부가염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기염기, 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민, 리신, 오르니틴 등의 유기염기와의 염, 아세틸 류신 등의 각종 아미노산 및 아미노산 유도체와의 염이나 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0152] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염의 각종 수화물이나 용매화물 및 결정다형의 물질도 포함한다. 또한, 본 발명은 다양한 방사성 또는 비방사성 동위체로 표지된 화합물도 포함한다.

[0153] (제조법)

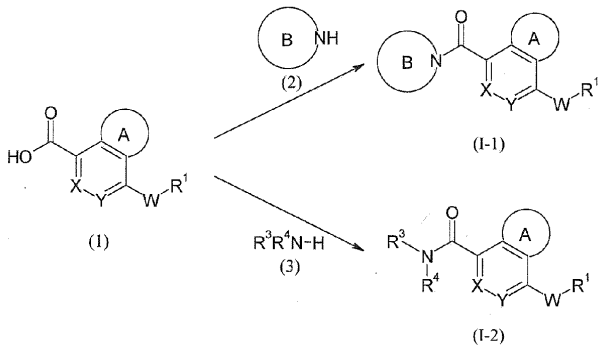
[0154] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염은 그의 기본 구조 또는 치환기의 종류에 기초하는 특징을 이용하여, 다양한 공지의 합성법을 적용해서 제조할 수 있다. 그때, 관능기의 종류에 따라서는, 상기 관능기를 원료에서 중간체에 이르는 단계에서 적당한 보호기(용이하게 상기 관능기로 전화 가능한 기)로 치환해 두는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 이러한 보호기로는, 예를 들어 문헌 [우츠(P. G. M. Wuts) 및 그린(T. W. Greene) 저, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(제4판, 2006년)"]에 기재된 보호기 등을 들 수 있고, 이들 반응 조건에 따라서 적절하게 선택해서 사용하면 된다. 이러한 방법에서는, 상기 보호기를 도입해서 반응을 행한 후, 필요에 따라서 보호기를 제거함으로써, 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

[0155] 또한, 화학식 (I)의 화합물의 프로드러그는, 상기 보호기와 마찬가지로, 원료에서 중간체에 이르는 단계에서 특정한 기를 도입하거나, 또는 얻어진 화학식 (I)의 화합물을 사용해서 더 반응을 행함으로써 제조할 수 있다.

반응은 통상의 에스테르화, 아미드화, 탈수 등, 당업자에게 공지된 방법을 적용함으로써 행할 수 있다.

[0156] 이하, 화학식 (I)의 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다. 각 제법은 상기 설명한 참고 문헌을 참조해서 행할 수도 있다. 또한, 각 발명의 제조법은 이하에 나타낸 예로 한정되지 않는다.

[0157] (제1 제법)



[0158]

[0159] (화학식에서, B는 치환될 수도 있는 환상 아미노기를, W는 -NH-, -N(저급 알킬)-, -O-, -S- 또는 $-S(O)_2-$를 나타냄)

[0160] 화학식 (I-1)의 화합물 또는 화학식 (I-2)의 화합물은, 화합물 (1)과 대응하는 치환될 수도 있는 환상 아미노 화합물 (2) 또는 쇄상 아미노 화합물 (3)의 아미드화 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0161] 예를 들어, 이 반응에서는 화합물 (1)과 대응하는 치환될 수도 있는 환상 아미노 화합물 (2) 또는 쇄상 아미노 화합물 (3)을 당량 또는 한쪽을 과잉량 사용하여, 이들의 혼합물을, 축합제의 존재하에, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열하에, 바람직하게는 -20℃ 내지 100℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지는 않지만, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸이미다졸리디논, 디메틸술폭시드, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 에탄올 또는 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 축합제의 예로는, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-이움 3-옥시드헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(WSC), 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 디페닐인산아지드, 옥시염화인 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 첨가제(예를 들어 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 등)를 사용하는 것이 반응에 바람직한 경우가 있다. 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린 등의 유기염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 수산화칼륨 등의 무기염기의 존재하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

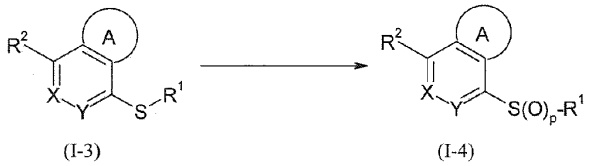
[0162] 또한, 카르복실산 유도체 (1)의 카르복실기 부분을 반응성 유도체로 변환시킨 후에 치환될 수도 있는 환상 아미노 화합물 (2) 또는 쇄상 아미노 화합물 (3)을 반응시키는 방법을 사용할 수 있다. 카르복실산의 반응성 유도체의 예로는, 옥시염화인, 염화티오닐 등의 할로겐화제와 반응해서 얻어지는 산 할로겐화물, 클로로포름산이소부틸 등과 반응해서 얻어지는 혼합산 무수물, 1-히드록시벤조트리아졸 등과 축합해서 얻어지는 활성 에스테르 등을 들 수 있다. 이들 반응성 유도체와 화합물 (2) 또는 (3)의 반응은 할로겐화 탄화수소류, 방향족 탄화수소류, 에테르류 등의 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열하에, 바람직하게는 -20℃ 내지 60℃에서 행할 수 있다.

[0163] 〔문헌〕

[0164] S. R. Sandler 및 W. Karo 저, "Organic Functional Group Preparations", 제2판, 제1권, Academic Press Inc., 1991년

[0165] 일본 화학회 편저 "실험 화학강좌(제5판)" 16권(2005년)(마루젠)

[0166] (제2 제법)



(I-3) (I-4)

[0167]

[0168] (반응식에서, p는 1 또는 2를 나타냄)

[0169] 화학식 (I-4)의 화합물은 제1 제법에서 얻어진 화학식 (I-1)의 화합물 또는 화학식 (I-2)의 화합물 중 W가 -S-인 화학식 (I-3)의 화합물의 산화 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0170] 예를 들어, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열하에, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 화합물 (I-3)을 당량 또는 과잉량의 산화제로, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지 않지만, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 아세트산에틸, 물 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 산화제로는, 예를 들어 m-클로로과벤조산, 과요오드산나트륨 등이 적절하게 사용된다.

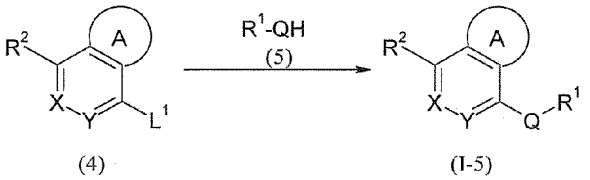
[0171] [문헌]

[0172] B. M. Trost 저, "Comprehensive Organic Synthesis", 제7권, 1991년

[0173] M. Hudlicky 저, "Oxidation in Organic Chemistry(ACS Monograph:186)", ACS, 1990년

[0174] 일본 화학회 편저 "실험 화학강좌(제5판)" 17권(2005년)(마루젠)

[0175] (제3 제법)



(4) (I-5)

[0176]

[0177] (반응식에서, L^1은 이탈기를, Q는 -NH- 또는 -O-를 나타냄)

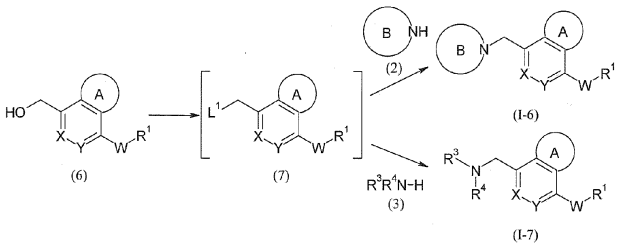
[0178] 화학식 (I-5)의 화합물은 화합물 (4)와 화합물 (5)의 반응에 의해 얻을 수 있다. 여기서, 이탈기의 예로서, 할로겐, 메탄술포닐옥시, p-톨루엔술포닐옥시기 등이 포함된다.

[0179] 본 반응은 화합물 (4)와 화합물 (5)를 당량 또는 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 팔라듐 촉매의 존재하에, 냉각하 내지 가열 환류하에, 바람직하게는 0℃ 내지 100℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지는 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 아세트산에틸, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린 등의 유기염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 수산화칼륨, tert-부톡시나트륨, tert-부톡시칼륨 등의 무기염기의 존재하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 팔라듐 촉매로는, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 등을 들 수 있다. 또한, 별도 리간드로서, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 등의 존재하에서 반응을 행하는 것이 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0180] 또한, 본 공정시에 있어서 W가 -O-인 경우에는, (5)와 염기를 당량 또는 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열 환류하에, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한 후, 화합물 (4)를 가하고, 실온 내지 가열 환류하에 교반함으로써 (I-5)를 제조할 수 있다. 여기에서 사용되는 염기로서, 예를 들어 수소화나트륨을 들 수 있다.

[0181] 또한, 화합물 (4)와 화합물 (5)를 당량 또는 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을 반응에 불활성인 용매 중에 가열함으로써 (I-5)를 제조하는 방법도 채용할 수도 있다. 이 경우, 산성 조건하에, 예를 들어 4M 염화수소/디옥산 용액의 존재하에서 반응을 행하는 것이 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0182] (제4 제법)

[0183] 

[0184] 화학식 (I-6) 또는 화학식 (I-7)의 화합물은 화합물 (6)의 수산기를 이탈기로 변환한 후, 대응하는 치환될 수도 있는 환상 아미노 화합물 (2) 또는 쇄상 아미노 화합물 (3)과의 반응에 의해 얻을 수 있다.

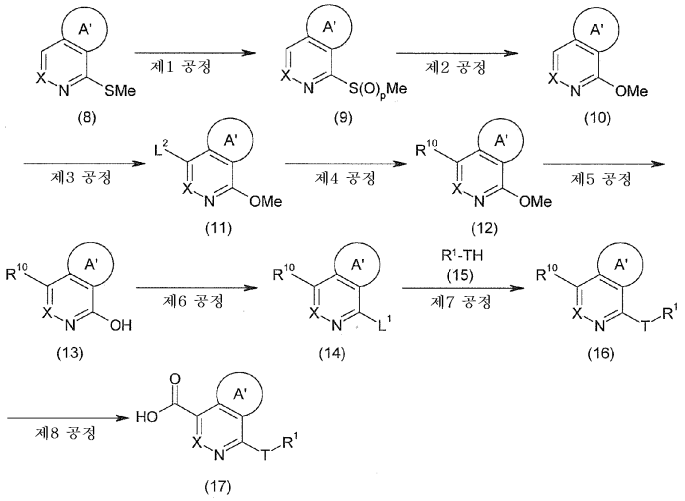
[0185] 본 반응은 화합물 (6)의 수산기를, 예를 들어 클로로, 브로모, 요오도 등의 할로겐, 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 벤젠술포닐옥시, 4-메틸벤젠술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시 등의 술포닐옥시 또는 트리플루오로메톡시기로 변환시키고, 적당한 염기의 존재하에, 반응에 불활성인 용매 중에서 또는 무 용매로, 냉각하 내지 가열하에, 바람직하게는 실온 내지 가열하에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반하여 행할 수 있다. 그 후, 수산기가 이탈기로 변환된 화합물 (7)과 치환될 수도 있는 환상 아미노 화합물 (2) 또는 쇄상 아미노 화합물 (3)을 당량 또는 한쪽을 과잉량 사용하고, 염기의 존재하에, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열 환류하에, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지는 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 아세트산에틸, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기의 예에는, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, n-부틸리튬 등의 유기염기, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨, tert-부톡시칼륨 등의 무기염기가 포함된다. 테트라-n-부틸암모늄클로라이드 등의 상간 이동 촉매의 존재하에서 반응을 행하는 것이 유리한 경우가 있다.

[0186] [문헌]

[0187] S. R. Sandler 및 W. Karo 저, "Organic Functional Group Preparations", 제2판, 제1권, Academic Press Inc., 1991년

[0188] 일본 화학회 편저 "실험 화학강좌(제5판)" 14권(2005년)(마루젠)

[0189] (원료 합성 1)

[0190] 

[0191] (반응식에서, A'부는 화학식 (II) 또는 (III)을, T는 NH, -O- 또는 -S-를, L^2는 할로겐을, R^{10}은 시아노 또는

-C(O)O-저급 알킬을 나타냄)

[0192] 본 제법은 제1 제법의 원료 화합물인 (1) 중, A부가 화학식 (II) 또는 화학식 (III)인 화합물 (17)을 제조하는 방법이다.

[0193] (제1 공정)

[0194] 본 공정은 문헌 [Tetrahedron, 1992, 48(36), 7663-7678]에 기재된 방법 또는 그에 준한 방법으로 제조한 화합물 (8)을 산화함으로써 화합물 (9)를 얻는 공정이다.

[0195] 본 반응은 제2 제법과 마찬가지의 방법에 의해 행할 수 있다.

[0196] (제2 공정)

[0197] 본 공정은 화합물 (9)에 메톡시기를 도입함으로써 화합물 (10)을 얻는 공정이다.

[0198] 본 반응은 화합물 (9)와 메탄올의 혼합물에 염기를 가하고, 냉각하 내지 가열하에, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기에서 사용되는 염기로서, 예를 들어 나트륨메톡시드를 들 수 있다.

[0199] (제3 공정)

[0200] 본 공정은 화합물 (10)을 할로겐화함으로써 화합물 (11)을 얻는 공정이다.

[0201] 본 반응은 화합물 (10)과 할로겐화제를 당량 또는 한쪽을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열 환류하에, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반해서 행할 수 있다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류를 들 수 있다. 또한 할로겐화제로는, N-브로모숙신이미드, N-클로로숙신이미드 등이 사용된다.

[0202] (제4 공정)

[0203] 본 공정은 화합물 (11)의 시아노화 또는 에스테르화에 의해 화합물 (12)를 얻는 공정이다.

[0204] 본 반응은 화합물 (11)과 소정의 시안 화합물을 당량 또는 한쪽을 과잉으로 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 팔라듐 촉매의 존재하에, 실온 내지 가열 환류하에, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예는 특별히 한정되지는 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, N-메틸피롤리돈, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 시안 화합물로는, 시안화아연, 시안화나트륨, 시안화칼륨 등을 들 수 있다. 팔라듐 촉매로는, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 등을 들 수 있다. 또한, 별도 리간드로서 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 등의 존재하에서 반응을 행하는 것이 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한, 금속 분말, 예를 들어 아연 분말의 존재하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0205] 또한, 시아노화 대신에, 화합물 (11)에 일산화탄소를 삽입하고, 계속해서 계 중의 알코올과의 반응에 의해 에스테르 유도체인 화합물 (12)를 제조할 수 있다.

[0206] 이 반응에서는, 화합물 (11)과 일산화탄소를 당량 또는 한쪽을 과잉으로 사용하고, 팔라듐 촉매, 염기의 존재하에, 하기의 용매 중, 냉각하 내지 가열 환류하에, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반해서 행할 수 있다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지 않지만, N,N-디메틸포름아미드 등이나, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 또한 팔라듐 촉매로는, 예를 들어 아세트산팔라듐이 사용된다. 또한, 염기로서 예를 들어, 트리에틸아민이 사용된다. 또한, 리간드의 존재하에, 예를 들어 디페닐포스피노페로센의 존재하에서 반응을 행하는 것이 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0207] (제5 공정)

[0208] 본 공정은 화합물 (12)를 탈메틸화함으로써 화합물 (13)을 얻는 공정이다.

[0209] 본 반응은 화합물 (12)와 예를 들어, 트리메틸실릴클로라이드를 당량 또는 한쪽을 과잉으로 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 실온 내지 가열 환류하에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지는 않지만 아세토니트릴 등을 들 수 있다. 또한, 요오드화칼륨이나, 요오드화나트륨 등의 존재하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서

유리한 경우가 있다.

[0210] 또한, 트리메틸실릴클로라이드 대신에, 진한 염산 등을 사용할 수도 있다. 이 경우 용매로서, 예를 들어 디옥산 또는 물, 및 이들의 혼합물이 사용된다.

[0211] (제6 공정)

[0212] 본 공정은 화합물 (13)의 수산기를 소정의 이탈기로 변환시킴으로써 화합물 (14)를 얻는 공정이다.

[0213] 본 반응은 화합물 (13)의 수산기를 할로겐화제 등의 존재하에, 적당한 염기, 반응에 불활성인 용매 중에서 또는 무 용매로, 냉각하 내지 가열하에, 바람직하게는 실온 내지 가열하에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써, 예를 들어 클로로, 브로모, 요오도 등의 할로겐, 또는 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 벤젠술포닐옥시, 4-메틸벤젠술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시 등의 술포닐옥시, 트리플루오로메톡시기로 변환할 수 있다.

[0214] (제7 공정)

[0215] 본 공정은 화합물 (14)와 화합물 (15)의 반응에 의해 화합물 (16)을 얻는 공정이다.

[0216] 본 반응은 제3 제법에 기재된 방법을 사용해서 행할 수 있다.

[0217] 또한, T가 -S-인 경우에는, 화합물 (14)와 R^1-SH를 당량 또는 한쪽을 과잉으로 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 팔라듐 촉매의 존재하에, 실온 내지 가열 환류하에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는, 특별히 한정되지는 않지만 디옥산 등을 들 수 있다. 팔라듐 촉매로서, 예를 들어 아세트산팔라듐이 적절하게 사용된다. 또한, 리간드, 예를 들어 비스[2-(디페닐포스피노)페닐]에테르의 존재하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

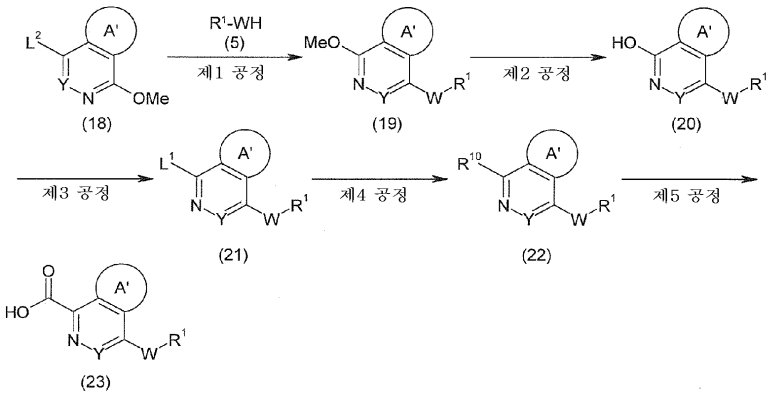
[0218] (제8 공정)

[0219] 본 공정은 화합물 (16)을 가수 분해함으로써 화합물 (17)을 얻는 공정이다.

[0220] 본 반응은 R^{10}이 시아노인 화합물의 경우, 산성 또는 염기성 조건하에, 하기 용매 중, 실온에서 가열 환류하에, 바람직하게는 가열 환류하에, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 물 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 산성 조건하에서 반응을 행할 때에 사용되는 산으로서, 염산, 황산 등을 들 수 있다. 염기성 조건하에서 반응을 행할 때에 사용되는 염기로서, 수산화나트륨 수용액, 수산화칼륨 수용액 등을 들 수 있다.

[0221] R^{10}이 CO_2R^{11}인 화합물의 경우, 문헌 [그린(Greene) 및 우츠(Wuts) 저, "Protective Groups in Organic Synthesis", 제3판, John Wiley & Sons Inc, 1999년]을 참조해서 실시할 수 있다.

[0222] (원료 합성 2)



[0223]

[0224] 본 제법은 제1 제법의 원료 화합물인 (1) 중, A부가 화학식 (II) 또는 화학식 (III)인 화합물 (23)을 제조하는 방법이다.

[0225] (제1 공정)

[0226] 본 공정은 화합물 (18)을 아미노화함으로써 화합물 (19)를 얻는 공정이다.

[0227] 반응 조건은 제3 제법과 마찬가지다.

[0228] (제2 공정)

[0229] 본 공정은 화합물 (19)를 탈메틸화함으로써 화합물 (20)을 얻는 공정이다.

[0230] 반응 조건은 원료 합성 1의 제5 공정과 마찬가지다.

[0231] (제3 공정)

[0232] 본 공정은 화합물 (20)의 수산기를 소정의 이탈기로 변환시킴으로써 화합물 (21)을 얻는 공정이다.

[0233] 반응 조건은 원료 합성 1의 제6 공정과 마찬가지다.

[0234] (제4 공정)

[0235] 본 공정은 화합물 (21)의 이탈기 L^1을 시아노화 또는 에스테르화함으로써 화합물 (22)를 얻는 공정이다.

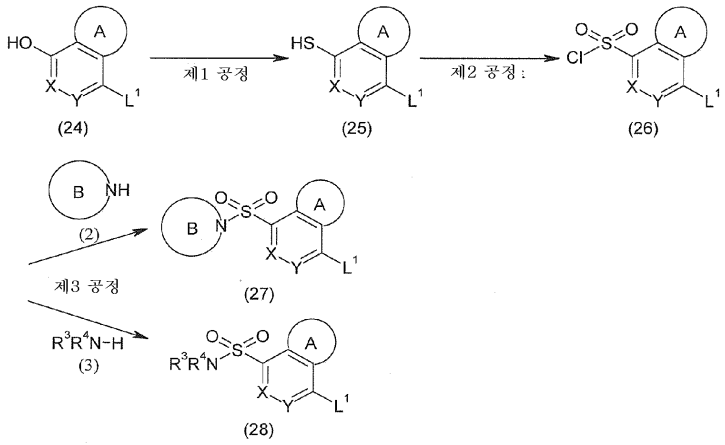
[0236] 반응 조건은 원료 합성 1의 제4 공정과 마찬가지다.

[0237] (제5 공정)

[0238] 본 공정은 화합물 (22)를 가수 분해함으로써 화합물 (23)을 얻는 공정이다.

[0239] 반응 조건은 원료 합성 1의 제8 공정과 마찬가지다.

[0240] (원료 합성 3)



[0241]

[0242] 본 제법은 제3 제법의 원료 화합물인 화합물 (4) 중 R^2에 기재된 -Z-가 $-S(O)_2-$인 화합물 (27) 및 화합물 (28)을 제조하는 방법이다.

[0243] (제1 공정)

[0244] 본 공정은 화합물 (24)의 수산기를 티올기로 변환함으로써 화합물 (25)를 얻는 공정이다.

[0245] 본 반응은, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열하에, 화합물 (24)를 당량 또는 과잉량의 로손 시약으로, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지 않지만, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류를 들 수 있다.

[0246] (제2 공정)

[0247] 본 공정은 화합물 (25)의 티올기를 술포닐클로라이드로 변환함으로써 화합물 (26)을 얻는 공정이다.

[0248] 본 반응은, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열하에, 화합물 (25)를 당량 또는 과잉량의 산화제로, 산성 조건하에, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 물, 또는 이들의 혼합물을 들 수

있다. 산화제로는, 예를 들어 차아염소산나트륨이 사용된다. 산성 조건 하로 하기 위해서, 예를 들어 진한 염산이 사용된다.

[0249] (제3 공정)

[0250] 본 공정은 화합물 (26)을 아미드화함으로써 화합물 (27) 또는 화합물 (28)을 얻는 공정이다.

[0251] 본 반응은 제1 제법과 마찬가지의 방법에 의해 행할 수 있다.

[0252] (원료 합성 4)



(29) (6)

[0253]

[0254] (반응식에서, R^{11}은 저급 알킬을 나타냄)

[0255] 본 제법은 제4 제법의 원료 화합물인 화합물 (6)을 제조하는 방법이다.

[0256] 화합물 (6)은 화합물 (29)의 에스테르기를 환원함으로써 제조할 수 있다.

[0257] 본 반응은 반응에 불활성인 용매 중, 냉각하 내지 가열하에, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 화합물 (29)를 당량 또는 과잉량의 환원제로, 통상 0.1시간 내지 3일간 처리한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로는 특별히 한정되지 않지만, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 아세트산에틸 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 환원제로는, 수소화붕소나트륨 또는 디이소부틸알루미늄히드리드 등의 히드리드 환원제, 나트륨, 아연, 철 등의 금속 환원제, 그 밖에 하기 문헌 중의 환원제가 적절하게 사용된다. 또한, 첨가제로서, 예를 들어 염화칼슘의 존재하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0258] 〔문헌〕

[0259] M. Hudlicky 저, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph:188)", ACS, 1996년

[0260] R. C. Larock 저, "Comprehensive Organic Transformations", 제2판, VCH Publishers, Inc., 1999년

[0261] T. J. Donohoe 저, "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Oxford Science Publications, 2000년

[0262] 일본 화학회 편저 "실험 화학강좌(제5판)" 14권(2005년)(마루젠)

[0263] 화학식 (I)의 화합물의 약리 활성은 이하의 시험에 의해 확인했다.

[0264] 시험예 1: 인간 CB2를 개재한 사이클릭 AMP(cAMP) 생성 저해 실험

[0265] 본 시험은 인간 CB2를 발현시킨 CHO 세포를 사용해서 행했다(문헌 ["분자 약물학(Molecular Pharmacology)", 1995년, 제48권, p.443-450]).

[0266] 인간 CB2 발현 CHO 세포(2.5×10^3/mL) 부유액과, 피검 물질 및 포스콜린(최종 농도 0.5μM)을 첨가한 분석 배지를 등량 혼합하고, 30분간 실온에서 인큐베이션한 후, 0.6% Triton X-100 용액을 첨가해서 얻은 세포 용해액 중의 cAMP 농도를 cAMP kit(시스바이오 인터내셔널(Cisbio international)사제)를 사용해서 측정했다. 분석 배지는 인비트로젠사의 α-MEM 배지에 0.02% CHAPS, 1mM 이소부틸메틸크산틴, 0.5mg/mL 소 혈청 알부민을 보충한 것을 포함한다. 포스콜린 무첨가의 세포 부유액의 cAMP 농도를 cAMP 상승률 0%, 포스콜린을 첨가한 세포 부유액의 cAMP 농도를 cAMP 상승률 100%로 하여, 피검 물질 30nM에서의 세포 내 cAMP 상승 저해율을 구했다.

[0267] 몇 가지의 대표적인 화합물의 결과를 표 1에 나타낸다. 표에서 Ex는 피검 화합물의 후술하는 실시예 번호를, Inh는 cAMP 상승 저해율을 나타낸다.

표 1

Ex	Inh(%)	Ex	Inh(%)
10	73	112	103
11	77	117-2	100
16	87	119-2	91
30	82	120-2	105
33	81	125	100
36	82	129	95
38	77	133-2	90
52	96	138	97
59	93	164	119
94-1	97	165	111
98	96	167	115
101	99	179	100

[0268]

[0269] 시험예 2: 아쥬반트 관절염 유도 래트의 뒷다리 하중차의 발현에 대한 억제 효과

[0270] 실험에는 자성 루이스 래트(7-8주령)를 사용했다. 10mg/mL가 되도록 유동 파라핀으로 현탁시킨 결핵 사균 H37 Ra(DIFCO사제) 50μL를 우측 뒷다리 발바닥에 피하 투여했다. 다음날에 피검 물질을 경구 투여하고, 임의의 시간 후에 좌우 뒷다리의 하중을 Incapacitance Tester(린톤 인스트루먼츠(Linton Instruments)사제)로 측정해서, 좌우의 하중차를 산출했다. 비히클 투여군의 하중차를 억제율 0%, 정상군의 하중차를 억제율 100%로 해서, 피검 물질의 억제율을 산출했다.

[0271] 몇 가지의 대표적인 화합물의 결과를 표 2에 나타낸다. 표에서 Ex는 피검 화합물의 후기 실시예 번호를, 괄호 내는 투여량을 나타낸다.

표 2

Ex	억제율 (%)
10	30(0.1mg/kg)
16	29(0.1mg/kg)
30	17(0.1mg/kg)
36	49(0.1mg/kg)
119-2	49(0.3mg/kg)
120-2	34(0.3mg/kg)
133-2	39(0.3mg/kg)
138	54(0.3mg/kg)

[0272]

[0273] 상기 시험에 나타낸 바와 같이, 몇 가지의 대표적인 화합물은 우수한 CB2 아고니스트 작용을 갖는 점에서, 이하에 나타내는 CB2에 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 등에 사용할 수 있음이 나타났다.

[0274] 염증성 질환, 예를 들어 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 옻·화장품 등에 의한 피부염, 알레르기성 비염, 계절성 알레르기성 비염, 만성기관지염, 기관지염, 폐렴, 돌발성 간질성 폐렴, 역류성 식도염, 위염, 아토피성 위염, 췌장염, 심근염, 심막염, 심내막염, 간염, 염증성 장질환, 대장염, 난치성 대장염, 궤양성 대장염, 염증성 장염, 국한성 회장염, 신장염, 사구체신염, 신장염 증후군, 혈관염, 알레르기성 육아종 혈관염, 궤양성 혈관염, 맥관염, 류마티즘성 척추염, 관절염, 골 관절염, 건선성 관절염, 통풍 관절염, 연소성 관절염, 반응성 관절염, 미분화 척추 관절염, 망막염, 포도막염, 포도 세막염, 결막염, 알레르기성 결막염, 각결막염, 감염성 결막염, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 다발성 근염, 치은염, 발열, 건염, 활액포염, 방

광염, 경직성 척추염, 뇌염, 수막염, 악성 수막염, 세균 뇌수막염, 사이토메갈로 바이러스에 의한 수막염, 신경염증, 썬탠, 화상, 류머티즘열, 외음부 질전정염, 구내염, 급성 질염, 귀두염, 귀두포피염, 점막의 만성염증, 피부근염, 하시모토 갑상선염, 만성 염증질환(관절 류마티즘, 변형성 관절증, 류마티즘성 척추염, 통풍 관절염, 연소성 관절염, 다발성 경화증에 수반되는 통증) 등의 질환.

[0275] 동통, 예를 들어 관절 류마티즘통, 변형성 관절증통, 만성통, 염증형 만성동통, 급성통, 급성 말초동통, 요통, 만성요통, 배(背)통, 두통, 편두통, 치통, 염증성 동통, 침해 수용성 동통, 신경인성 동통, 신경장애성 동통, 근육통, 선유근증, 내장통, 골반통, 신경통, 좌골신경통, 대상 포진후 신경통, 당뇨병성 동통, HIV 관련통, 암성 동통, 삼차 신경통, 신경인성 요통, 선유근골격통, 심인성 동통, 월경통, 착각통, 통각 과민, 통각 둔마, 치통, 경부통, 바이러스 감염에 수반되는 통증, 인플루엔자 바이러스 감염에 수반되는 통증, 기능성 복통(비궤양성 위장장애, 비심장성 동통, 과민성 장 증후군 등), 심근 허혈에 수반되는 통증, 다발성 경화증통, 외상·독에 의해 초래되는 통증, 이통증, 뇌졸중 후의 통증, 염좌, 근좌상 등의 질환.

[0276] 암 및 종양, 예를 들어 면역계의 암, 폐암, 대장암, 악성 뇌종양, 피부암, 자궁암, 유방암, 전립선암, 백혈병, 양성 피부 종양, 암성 종양 및 유두종, 소세포 폐암, 교모세포종, 수질상피종, 수아세포종, 신경아세포종, 배(胚)에 기인하는 종양, 성상세포종, 성상아세포종, 상의세포종, 핍지교종, 신경총종양, 신경상피종, 골단종양, 상의아세포종, 신경외배엽 종양, 육종증, 악성 흑색종, 슈완 세포종, 림프종, 신경교종, 갑상선 상피종, 신경아종, 피부 T세포 림프종, 신경교종, 종양, 송과체의 종양, 악성 골수종 등의 질환.

[0277] 호흡기질환, 예를 들어 호흡 촉박 증후군, 급성 호흡 촉박 증후군, 폐결핵, 해수질환, 기관지천식, 기도 과민성 항진에 기초한 해수(기관지염, 감기 증후군, 천식, 폐색성 폐질환 등), 감기증후군, 진해, 기도 과민증, 결핵병변, 천식(기도염증성 세포침윤, 기도 과민성 항진, 기관지 수축, 점액분비 항진 등), 만성 폐색성 폐질환, 폐기종, 폐선유증, 특발성 폐선유증, 해수, 가역성 기도 폐색, 성인성 호흡기 질환증후군, 비둘기 애호가 병, 농부폐, 기관지폐 이형성, 기도 장애, 기종 등의 질환.

[0278] 간장질환, 예를 들어 간섬유증, 간경변, 만성 간경변 등의 질환.

[0279] 뇌질환, 예를 들어 뇌 손상, 뇌경색, 뇌졸중, 뇌종양 치료제, 뇌허혈, 급성 뇌허혈, 뇌혈관 허혈 등의 질환.

[0280] 눈의 질환, 예를 들어 고안압증, 백내장, 녹내장, 망막 박리, 망막증, 망막질환, 안구장애, 각막 궤양 등의 질환.

[0281] 피부질환, 예를 들어 소양증, 강피증, 노인성 건피증, 피부경화증 등의 질환.

[0282] 순환기질환, 예를 들어 협심증, 불안정 협심증, 심근경색, 심부전, 다발성 경화증, 동맥 경화, 아테롬성 경화증, 부정맥, 고혈압증, 허혈성 심질환, 심장발작, 심장허혈, 심장마비, 말초혈관 확장, 고혈압, 저혈압, 관동맥 스텐트 후의 재협착, 혈전증, 혈관병, 맥관개조에 수반되는 심가혈관 증상 등의 질환.

[0283] 알레르기성 질환, 예를 들어 아나필락시스, 소화관 알레르기, 알레르기성 위장증, 알레르기성 천식, 아토피성 천식, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증, 꽃가루 알레르기, 약제 알레르기 등의 질환.

[0284] 소화기질환, 예를 들어 위장질환, 변비, 설사, 분비성 설사, 구토(암 화학요법 유발 구토), 구역질, 특히 화학요법에 수반되는 구역질, AIDS 소모증후군에 수반되는 구역질, 위식도 역류성 질환, 소화성 궤양, 과민성 장증후군, 기능성 위장장애, 염증성 장질환, 궤양성 대장염 등의 질환.

[0285] 비뇨 생식기질환, 예를 들어 월경 곤란증 등의 질환.

[0286] 면역성 질환, 예를 들어 면역부전, 면역조절, 자가면역 질환, T세포 림프종, 건선, 심상성 건선, 관절류마티즘, 골다공증, 패혈증, 패혈증 쇼크, 전신성 홍반성 낭창, 자가 면역성 용혈성 빈혈, AIDS 등의 질환.

[0287] 이식에 수반되는 합병증, 예를 들어 장기 이식 후의 거부, 이식편대숙주병 등의 질환.

[0288] 신경성 질환, 예를 들어 신경 변성 질환, 억울병, 조울병, 오심, 현훈, 환각지, 신경장애, 말초신경장애, 신경손상, 외상성 신경증, 인지증, 노년 인지증, 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 정신질환, 정신분열, 피크병, 헌팅톤 무도병, 무도병, 파킨슨병, 크로이츠펠트 야콥병, 운동신경 질환, 다발 뇌경색성 인지증, 무산소증, 비타민 결핍증, 가령에 수반되는 기억장애, 통합 실조증, 우울, 불안, 공황장애, 광장 공포증, 사회 공포증, 강박성 장애, 심리적 외상성 스트레스 장애, 기억장애, 건망증, 식욕조절, 식욕부진, 거식증, 신경성 과식증, 기능성 장애, 일주기성 리듬 장애, 수면장애, 수면이상, 불면증, 과면증, 수면시 무호흡, 약물 의존증, 위산과다, 연하장애, 골반 과민증, 신경변성(뇌졸중, 심정지, 외상성 뇌장애, 척수장애에 수반됨), 운동장애, 경련, 근경

련, 진전, 감각이상, 지각과민 등의 질환.

[0289] 그 밖에 길랑-바레 증후군, 파제트병, 만성 허약, 혐오감, 중증 근무력증, 당뇨병, I형 당뇨병, 허혈 상태, 자연 기흉, 신경퇴축증, 두드러기, 시그렌 증후군, 척수 손상, 외상성 연골 손상, 간질, 일과성 뇌허혈발작, 일화견 감염(HIV 등), 편평태선, 천포창, 표피 수포증, 과형성 반흔, 켈로이드, 관절증, 심허혈 장애, 경색 형성, 혈청병, 신허혈, 아프타성 궤양, 크론병, 셀리악병, 재생불량성 빈혈, 호지킨병, 네프로제 증후군, 내독소성 쇼크, 저혈압 쇼크, 수태능 저감 때문인 질환, 투렛 증후군, 기억을 억제하기 때문인 질환, 습진, 사르코이드시스, 성인 호흡곤란 증후군, 관상동맥 질환, 흑색종, 그레이브스병, 굿파스튜어 증후군, 곡분증, 형질세포 라인에 영향을 미치는 질환, 지연형 또는 즉시형 과민증, 기생성·바이러스성 또는 세균성 감염증, 척추 손상, 현기증, 비만병, 결합조직 질환, 림프계 조혈계에 영향을 미치는 질환, 근위축성 측색경화증, 합병 근육경련, 합병 악액질 증후군, 세균성 수막증 등의 질환.

[0290] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 당 분야에 있어서 통상 사용되고 있는 부형제, 즉 약제용 부형제나 약제용 담체 등을 사용해서, 통상 사용되고 있는 방법에 의해 조제할 수 있다.

[0291] 투여는 정제, 환제, 캅셀제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여, 또는 관절내, 정맥내, 근육내 등의 주사제, 좌약제, 점안제, 안연고, 경피용 액제, 연고제, 경피용 첩부제, 경점막 액제, 경점막 첩부제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여 중 어떤 형태라도 좋다.

[0292] 경구 투여를 위한 고체 조성물로는, 정제, 산제, 과립제 등이 사용된다. 이러한 고체 조성물에서는, 1종 또는 2종 이상의 유효 성분이 적어도 1종의 불활성인 부형제와 혼합된다. 조성물은 통상법에 따라서 불활성인 첨가제, 예를 들어 활택제나 붕괴제, 안정화제, 용해 보조제를 함유하고 있어도 된다. 정제 또는 환제는 필요에 따라서 당의 또는 위용성 또는 장용성 물질의 필름으로 피막해도 된다.

[0293] 경구 투여를 위한 액체 조성물은 약제적으로 허용되는 유탁제, 용액제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제 등을 포함하고, 일반적으로 사용되는 불활성인 희석제, 예를 들어 정제수 또는 에탄올을 포함한다. 상기 액체 조성물은 불활성인 희석제 이외에 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 된다.

[0294] 비경구 투여를 위한 주사제는 무균의 수성 또는 비수성의 용제, 현탁제, 또는 유탁제를 함유한다. 수성인 용제로는, 예를 들어 주사용 증류수 또는 생리 식염액이 포함된다. 비수성인 용제로는, 예를 들어 에탄올과 같은 알코올류가 있다. 이러한 조성물은 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제 또는 용해 보조제를 더 포함해도 좋다. 이들은 예를 들어 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합, 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사용 전에 무균물 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁시켜 사용할 수도 있다.

[0295] 외용제로는, 연고제, 경고제, 크림제, 젤리제, 파프제, 분무제, 로션제, 점안제, 안연고 등을 포함한다. 일반적으로 사용되는 연고 기제, 로션 기제, 수성 또는 비수성의 액제, 현탁제, 유제 등을 함유한다.

[0296] 흡입제나 경비제 등의 경점막제는 고체, 액체 또는 반고체상의 것이 사용되며, 종래 공지의 방법에 따라서 제조할 수 있다. 예를 들어 공지의 부형제나, 추가로 pH 조정제, 방부제, 계면 활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절하게 첨가되어 있어도 된다. 투여는 적당한 흡입 또는 통기를 위한 장치를 사용할 수 있다. 예를 들어, 계량 투여 흡입 장치 등의 공지의 장치나 분무기를 사용하여, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서, 또는 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합해서 용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은 1회 또는 다수회의 투여용인 것이어도 좋고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 또는, 적당한 분출제, 예를 들어 클로로플루오로알칸, 히드로플루오로알칸 또는 이산화탄소 등의 적합한 기체를 사용한 가압 에어로졸 스프레이 등의 형태라도 좋다.

[0297] 통상 경구 투여인 경우, 1일의 투여량은 체중당 약 0.001 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 30mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10mg/kg이 적당하며, 이것을 1회로 또는 2회 내지 4회로 나누어서 투여한다. 정맥내 투여되는 경우에는, 1일의 투여량은 체중당 약 0.0001 내지 10mg/kg이 적당하며, 1일 1회 내지 복수회로 나누어서 투여한다. 또한, 경점막제는 체중당 약 0.001 내지 100mg/kg을 1일 1회 내지 복수회로 나누어서 투여한다. 투여량은 증상, 연령, 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라서 적절하게 결정된다.

[0298] 투여 경로, 제형, 투여 부위, 부형제나 첨가제의 종류에 따라 상이하지만, 본 발명의 의약 조성물은 0.01 내지 100중량%, 어떤 형태로는 0.01 내지 50중량%의 유효 성분인 1종 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의

염을 함유한다.

[0299] 화학식 (I)의 화합물은 상술한 화학식 (I)의 화합물이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 다양한 치료제 또는 예방제와 병용할 수 있다. 상기 병용은 동시 투여, 또는 별개로 연속해서, 또는 원하는 시간 간격을 두고 투여할 수도 있다. 동시 투여 제제는, 별개로 제제화되어 있더라도, 상술한 화학식 (I)의 화합물이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 다양한 치료제 또는 예방제와 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 의약 조성물이어도 좋다.

[0300] [실시예]

[0301] 이하, 실시예에 기초하여, 화학식 (I)의 화합물의 제조법을 더욱 상세하게 설명한다. 또한, 본 발명은 하기 실시예에 기재된 화합물에 한정되는 것은 아니다. 또한, 원료 화합물의 제법을 제조예에 나타낸다. 또한, 화학식 (I)의 화합물의 제조법은, 이하에 나타내는 구체적 실시예의 제조법에만 한정되는 것이 아니라, 화학식 (I)의 화합물은 이들 제조법의 조합, 또는 당업자에게 자명한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0302] 제조예, 실시예 및 후술하는 표에서, 이하의 약호를 사용하는 경우가 있다.

[0303] PEx : 제조예 번호(또한 제조예 번호가, 예를 들어 39-1, 39-2로 되어 있는 경우에는, 각각이 에난티오머의 관계에 있는 화합물을 나타낸다), Ex: 실시예 번호(또한 실시예 번호가, 예를 들어 5-1, 5-2로 되어 있는 경우에는, 각각이 에난티오머의 관계에 있는 화합물을 나타낸다), Str: 화학 구조식, PSyn: 제조 방법(상기 화합물이 그 란에 기재되어 있는 제조예 번호의 화합물과 마찬가지의 제조법에 의해 제조된 것을 나타냄), Syn: 제조 방법(상기 화합물이, 그 란에 기재되어 있는 실시예 번호의 화합물과 마찬가지의 제조법에 의해 제조된 것을 나타낸다), Data: 물리 화학적 데이터, NMR1: DMSO-d_6 중의 ^{1}H-NMR에서의 특징적인 피크의 δ(ppm), ESI+: 질량 분석값에서의 m/z값(이온화법 ESI, 언급이 없는 경우$(M+H)^+$), ESI-: m/z값(이온화법 ESI, 언급이 없는 경우$(M-H)^-$)을 나타낸다. 또한, 구조 중에 ＊의 표시가 있는 화합물은 단일한 에난티오머를 나타낸다. 제조예 및 실시예 중의 [M]은 [mol/L]를 나타낸다. [α]D는 선광도를, c는 선광도를 측정했을 때의 농도를 나타낸다. 또한, 표에서의 Temp는 시차 주사 열량 측정(DSC)에서의 보외 개시 온도(℃)를 나타낸다.

[0304] 제조예 1

[0305] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(2.13g), 아연 분말(115mg), 시안화아연(2.07g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(201mg), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(244mg)의 N,N-디메틸포름아미드(25mL) 현탁액을 질소 분위기하에 120℃에서 2시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 아세트산에틸을 가하고, 셀라이트 여과로 불용물을 제거하고, 아세트산에틸로 세정했다. 여과액을 희 암모니아수, 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(992mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0306] 제조예 2

[0307] 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(420mg), 요오드화칼륨(741mg)의 아세토니트릴(10mL) 현탁액에 트리메틸실릴클로라이드(0.564mL)를 가하고, 70℃에서 4시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 물을 가해 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 클로로포름에 현탁시켰다. 불용의 고체를 여과 취출하여, 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(74mg)을 담황색 분말로서 얻었다. 여과액을 농축하고, 잔사를 아세트산에틸에 현탁시켰다. 불용의 고체를 여과 취출하고, 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(201mg)을 적색 분말로서 얻었다. 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제함으로써 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(15mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0308] 제조예 3

[0309] 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(290mg)과 옥시염화인(8.23g)의 혼합물을 3시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(320mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[0310] 제조예 4

[0311] 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(315mg), 3-클로로아닐린(1g), N-메틸피롤리돈의 혼합물을 180℃에서 4시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 물을 가하고 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(225mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0312] 제조예 5

[0313] 1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르보니트릴(125mg)과 50% 황산수(4mL)의 혼합물을 7시간 가열 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 물과 클로로포름을 가하여 10분간 실온에서 교반했다. 불용물을 여과 취출하고, 물, 클로로포름으로 세정하고, 1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실산(59.3mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. 여과액의 수층을 분리시키고, 수산화나트륨 수용액을 가해서 pH를 3 내지 4로 조정하고, 클로로포름/메탄올(20:1)로 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 소량의 클로로포름을 가하고, 불용의 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정하고, 1-[(3-클로로페닐)아미노]]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실산(39.4mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제함으로써 1-[(3-클로로페닐)아미노]]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실산(3mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0314] 제조예 6

[0315] 4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.56g)과 에탄올(15.6mL), N,N-디메틸포름아미드(31.2mL)의 혼합물에, 아세트산팔라듐(76.8mg), 디페닐포스피노페로센(189mg), 트리에틸아민(3mL)을 가하고, 일산화탄소 분위기하에 100℃에서 48시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가해 불용물을 여과 제거한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(964mg)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0316] 제조예 7

[0317] 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(531mg)와 옥시염화인(7.1mL)의 혼합물을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 얼음 및 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 에틸 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(574mg)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0318] 제조예 8

[0319] 60% 수소화나트륨(120mg)과 N,N-디메틸포름아미드(31.2mL)의 혼합물에 빙냉하에, 3-(트리플루오로메틸)페놀(340μL)을 가하고, 실온에서 30분간 교반한 후, 에틸 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(565mg)를 가하고, 80℃에서 120시간 교반했다. 빙냉하에서 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(193mg)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0320] 제조예 9

[0321] 3-아미노-3-이미노프로판아미드염산염(3.00g)의 에탄올(40mL) 현탁액에 메틸2-옥소시클로펜탄카르복실레이트(3.41g), 나트륨메톡시드(1.77g)를 가하고 4.5시간 가열 환류했다. 반응액을 감압 농축하고, 물을 가해 아세트산으로 중화했다. 침전물을 여과 취출하고, 에탄올로 세정함으로써 3-아미노-1-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르복사미드(1.66g)를 무색 고체로서 얻었다.

[0322] 제조예 10

[0323] 3-아미노-1-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르복사미드(1.65g)와 옥시염화인(8mL)의 혼합물을 3시간 가열 환류했다. 반응액을 감압 농축하여 잔사를 얼음 물에 가하고, 탄산나트륨으로 중화하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 감압 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:

1)로 정제함으로써 3-아미노-1-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르보니트릴(725mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0324] 제조예 11

[0325] N-아밀나이트라이트와 테트라히드로푸란(10mL)의 혼합물에, 실온하에 동 분말을 가하고, 또한 3-아미노-1-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르보니트릴(598 mg), 테트라히드로푸란(15mL), N,N-디메틸포름아미드(15mL)의 혼합물을 적하했다. 15분 후에 80℃까지 가열하고, 동 온도에서 4시간 교반했다. 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸=3:1)로 정제함으로써, 1-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르보니트릴(394mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0326] 제조예 12

[0327] 1-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르보니트릴(452mg), 3-클로로아닐린(1.45g)과 1-메틸-2-피롤리돈(7mL)의 혼합물을 180℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가해 1시간 교반한 후, 석출되는 고체를 여과 취출하고, 물, 계속해서 헥산:아세트산에틸(4:1)의 혼합 용매로 세정, 감압하에 건조함으로써 1-[(3-클로로페닐)아미노]-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르보니트릴(633mg)을 담갈색 고체로서 얻었다.

[0328] 제조예 13

[0329] 1-[(3-클로로페닐)아미노]-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르보니트릴(633mg), 황산(6mL)과 물(6mL)의 혼합물을 120℃에서 10시간 교반했다. 방냉 후, 반응 혼합물에 얼음 물을 가하고, 수산화나트륨 수용액으로 중화하고, 실온에서 1시간 교반했다. 석출되는 고체를 여과 취출하고, 물, 계속해서 헥산:아세트산에틸(3:1)의 혼합 용매로 세정, 감압하에 건조함으로써 1-[(3-클로로페닐)아미노]-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-4-카르복실산(633mg)을 담회색 고체로서 얻었다.

[0330] 제조예 14

[0331] 3-클로로과벤조산(340mg)과 클로로포름(10mL)의 혼합물에, 빙냉하에 1-(메틸술파닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(280mg)과 클로로포름(5mL)의 혼합물을 적하했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 후, 포화 탄산나트륨 수용액을 가했다. 물층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 물로 세정했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하여 농축함으로써 1-(메틸술피닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(303mg)을 담황색 오일로서 얻었다.

[0332] 제조예 15

[0333] 1-(메틸술파닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(303mg)과 메탄올(2mL)의 혼합물에, 나트륨메톡시드(4mL)를 가하고, 15시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(363mg)을 담황색 오일로서 얻었다.

[0334] 제조예 16

[0335] 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(256mg)과 클로로포름(4mL)의 혼합물에, N-브로모숙신이미드(286mg)를 가하고, 실온에서 36시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(286mg)을 무색 오일로서 얻었다.

[0336] 제조예 17

[0337] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(286mg)과 에탄올(3mL), N,N-디메틸포름아미드(6mL)의 혼합물에, 아세트산팔라듐(13mg), 디페닐포스피노페로센(31mg), 트리에틸아민(470μL)을 가하고, 일산화탄소 분위기하에 100℃에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(140mg)를 무색 오일로서 얻었다.

[0338] 제조예 18

[0339] 에틸 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(140mg)와 아세토니트릴(4mL)의 혼합물에, 요오드화나트륨(96mg), 트리메틸실릴클로라이드(81㎕)를 가하고, 실온에서 4시간, 50℃에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(134mg)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0340] 제조예 19

[0341] 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(2.04g)와 옥시염화인(12mL)의 혼합물을 100℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 에틸 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.75g)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0342] 제조예 20

[0343] 에틸 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(674mg), 3-(트리플루오로메틸)아닐린(1mL)과 1-메틸-2-피롤리돈(3.4mL)의 혼합물을 180℃에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.0g)를 황색 고체로서 얻었다.

[0344] 제조예 21

[0345] 에틸 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(700mg), 3-클로로-4-플루오로아닐린(486mg), 4M 염화수소/디옥산 용액(139㎕)과 N-메틸피롤리돈(3.5mL)의 혼합물을 120℃에서 48시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(878mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[0346] 제조예 22

[0347] 에틸 1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.0g), 에탄올(5mL), 테트라히드로푸란(5mL)의 혼합물에, 1M 수산화나트륨 수용액(6mL)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 물을 가하고, 에테르로 세정했다. 물층에 1M 염산을 pH가 1이 될 때까지 가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 헥산-아세트산에틸(4:1)로 세정함으로써 1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실산(659mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[0348] 제조예 23

[0349] 3-(메틸술파닐)-1,2,4-트리아진(16.6g)과 톨루엔(16.6mL)의 혼합물에, 비시클로[2.2.2]옥트-2-엔(25g)을 가하여, 관을 봉하고 180℃에서 18시간 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-(메틸술파닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린(10.4g)을 담황색 오일로서 얻었다.

[0350] 제조예 24

[0351] 1-(메틸술파닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린(10.4g)과 테트라히드로푸란(40mL), 메탄올(40mL), 물(40mL)의 혼합물에, 빙냉하에, 과 요오드산나트륨(12 g)을 가하고, 50℃에서 15시간 교반했다. 불용물을 여과 분별한 후, 감압하에서 유기 용매를 증류 제거하고, 남은 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 1-(메틸술피닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린(8.05g)을 담황색 오일로서 얻었다.

[0352] 제조예 25

[0353] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(1g)과 3-클로로아닐린(518㎕), 톨루엔(15mL)의 혼합물에, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(205mg), tert-부톡시나트륨(794mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(76mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에 100℃에서 16시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 N-(3-클로로페닐)-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-아민(1.02g)을 적갈색 오일로서 얻었다.

[0354] 제조예 26

[0355] N-(3-클로로페닐)-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-아민(1.02g)과 아세토니트릴(10mL)의 혼합물에, 요오드화칼륨(1.76g), 트리메틸실릴클로라이드(1.34mL)를 가하고, 70℃에서 18시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 발생한 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸로 세정한 후, 감압 건조시킴으로써 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 백색 고체로서 얻었다. 또한 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올-클로로포름)로 정제하고, 앞서 얻어진 고체와 합침으로써, 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(792mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0356] 제조예 27

[0357] 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(792mg)과 옥시염화인(3mL)의 혼합물을, 120℃에서 20시간 교반했다. 반응액을 농축한 후, 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-클로로-N-(3-클로로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-아민(187mg)을 황색 오일로서 얻었다.

[0358] 제조예 28

[0359] 1-클로로-N-(3-클로로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-아민(187mg)과 N-메틸피롤리돈(3mL)의 혼합물에, 시안화아연(150mg), 디페닐포스피노페로센(18mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(15mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에 120℃에서 18시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르보니트릴(99mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0360] 제조예 29

[0361] 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르보니트릴(98mg)과 에탄올(2mL)의 혼합물에, 수산화나트륨 수용액(15 wt%, 3mL)을 가하고, 80℃에서 2일간 교반했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 1M 염산을 pH가 3이 될 때까지 가했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정한 후, 감압하에 건조시킴으로써 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복실산(80mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0362] 제조예 30

[0363] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(500mg)과 3-(트리플루오로메틸)페놀(369㎕), 디옥산(7.5mL)의 혼합물에, 탄산세슘(2.02g), N,N-디메틸글리신(160mg), 요오드화구리(98mg)를 가하고, 아르곤 분위기하에 100℃에서 3일간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-메톡시-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(278mg)을 담황색 오일로서 얻었다.

[0364] 제조예 31

[0365] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(1g)과 tert-부톡시나트륨(595mg), 비스[2-(디페닐포스피노)페닐]에테르(133mg), 아세트산팔라듐(46mg), 디옥산(8mL)의 혼합물에, 아르곤 분위기하에, 3-클로로벤젠티올(480㎕)과 디옥산(2mL)의 혼합물을 실온에서 가한 후, 100℃에서 24시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 4-[3-(클로로페닐)술파닐]-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(628mg)을 무색 오일로서 얻었다.

[0366] 제조예 32

[0367] 4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(500mg)과 톨루엔(20mL)의 혼합물에, 로손 시약(620mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에 130℃에서 4시간 교반했다. 반응액을 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하고, 또한 아세트산에틸-헥산(1:1)으로 세정함으로써 4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-티온(314mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[0368] 제조예 33

[0369] 4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1(2H)-티온(150mg)과 디클로로메탄(2mL), 물(2mL), 진한 염산(600μL)의 혼합물에, 10% 차아염소산나트륨 수용액(2mL)을 빙냉하에 격렬하게 교반하면서 5분간에 걸쳐 적하한 후, 45분간 더 교반했다. 반응액을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-술포닐클로라이드의 조(粗) 생성물을 얻었다. 모르폴린(80μL)과 트리에틸아민(257μL), 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에, 얻어진 4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-술포닐클로라이드의 조 생성물과 디클로로메탄(2mL)의 혼합물을 빙냉하에서 적하한 후, 실온에서 18시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 4-브로모-1-(모르폴린-4-일술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(131mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0370] 제조예 34

[0371] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(642mg)과 3-(트리플루오로메톡시)아닐린(388μL), 톨루엔(10mL)의 혼합물에, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(126mg), tert-부톡시나트륨(486mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(46mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에 100℃에서 16시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-메톡시-N-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-아민(839mg)을 적갈색 오일로서 얻었다.

[0372] 제조예 35

[0373] 1-메톡시-N-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-아민(838mg)과 아세토니트릴(10mL)의 혼합물에, 요오드화나트륨(896mg), 트리메틸실릴클로라이드(756μL)를 가하고, 60℃에서 철야 교반했다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올-클로로포름)로 정제함으로써 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1(2H)-온(613mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0374] 제조예 36

[0375] 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1(2H)-온(613mg)과 피리딘(2mL), 디클로로메탄(6mL)의 혼합물에, 트리플루오로메탄술폰산 무수물(337μL)을 빙냉하에 가하고, 1시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 잔사에 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액에 톨루엔을 가한 후에 농축하고, 이 조작을 3회 반복함으로써 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-일트리플루오로메탄술포네이트(850mg)를 갈색 오일로서 얻었다.

[0376] 제조예 37

[0377] 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-일트리플루오로메탄술포네이트(850mg)와 에탄올(4mL), N,N-디메틸포름아미드(8mL)의 혼합물에, 아세트산팔라듐(20mg), 디페닐포스피노페로센(50mg), 트리에틸아민(759μL)을 가하고, 일산화탄소 분위기하에 100℃에서 14시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-카르복실레이트(665mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[0378] 제조예 38

[0379] 에틸 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-카르복실레이트(660mg)와 에탄올(8mL)의 혼합물에, 수산화나트륨 수용액(15wt%, 3mL)을 가하고, 60℃에서 3시간 교반했다. 반응액의 에탄올을 증류 제거한 후, 남은 수용액을 0℃로 냉각하고, 1M 염산을 pH가 3이 될 때까지 가했다. 염화나트륨을 가해서 포화시킨 후, 메탄올-클로로포름(1:10)의 혼합 용매로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하여 농축함으로써 4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-카르복실산(605mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0380] 제조예 39

[0381] 1-메톡시-N-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-아민(526mg)과 디옥산(1mL), 물(1mL)의 혼합물에, 진한 염산(3mL)을 가하고, 100℃에서 36시간 교반했다. 반응액에 수산화나트륨 수용액(15wt%)을 pH가 9가 될 때까지 가하고, 발생한 고체를 여과 취출하고, 물과 아세트산에틸로 세정함으로써 4-[(3-메톡시페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1(2H)-온(407mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0382] 제조예 40

[0383] 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(171mg)와 옥시염화인(1.3mL)의 혼합물을 110℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 톨루엔(10mL)을 가해 공비 조작을 3회 행했다. 잔사에 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과, 농축했다. 얻어진 황색 유상물에 3-클로로아닐린(77μL)과 N-메틸피롤리돈(1.5mL)을 가하고, 180℃에서 7시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-{[3-클로로페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(262mg)를 담황색 고체로서 얻었다.

[0384] 제조예 41

[0385] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(599mg)과 3-(트리플루오로메틸)아닐린(330μL), 톨루엔(2mL)의 혼합물에, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(118mg), tert-부톡시나트륨(459mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(43mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에, 마이크로 웨이브 조사에 의해 150℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 1-메톡시-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-아민(818mg)을 황색 오일로서 얻었다.

[0386] 제조예 42

[0387] 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린(1.50g)과 3-아미노아다만탄-1-일-아세테이트(1.40g), 톨루엔(10mL)의 혼합물에, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)-1H-이미다졸-3-이윰염산염(459mg), 아세트산팔라듐(II)(113mg), tert-부톡시나트륨(809mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에, 마이크로 웨이브 조사에 의해 150℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 3-[(1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노이소퀴놀린-4-일)아미노]아다만탄-1-일아세테이트(776mg)를 갈색 포상물로서 얻었다.

[0388] 제조예 43

[0389] 에틸 4-[(3,5-디플루오로아다만탄-1-일)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-카르복실레이트(150mg)와 칼슘염화물(128mg), 에탄올(3mL)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(43.6mg)을 빙냉하에 가하고, 실온에서 3일간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 {4-[(3,5-디플루오로아다만탄-1-일)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메탄올(133mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0390] 제조예 44

[0391] 에틸 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(455mg), 3-(트리플루오로메톡시)아닐린

(1.0g), 1-메틸-2-피롤리돈(2mL)의 혼합물을 마이크로 웨이브 조사에 의해 180℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(269mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[0392] 제조예 45

[0393] 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(800mg)와 트리에틸아민(1.5mL), 디클로로메탄(16mL)의 혼합물에, 트리플루오로메탄술폰산 무수물(750μL)을 빙냉하에 가하고, 1시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-{[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.06g)를 황색 오일로서 얻었다.

[0394] 제조예 46

[0395] 에틸 1-{[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.01g)와 3,3-디메틸시클로헥실아민염산염(702mg), 디이소프로필에틸아민(1.5mL), 분자체 4A(5.05g), N-메틸피롤리돈(15mL)의 혼합물을 180℃에서 5.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 물로 세정했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-[(3,3-디메틸시클로헥실)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(915mg)를 담황색 오일로서 얻었다.

[0396] 제조예 47

[0397] 에틸 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(740mg)와 트리에틸아민(1.3mL), 디클로로메탄(15mL)의 혼합물에, 트리플루오로메탄술폰산 무수물(640μL)을 빙냉하에 가하고, 1.5시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과, 농축했다. 얻어진 갈색 유상물에 3-아미노아다만탄-1-올(796mg), 디이소프로필에틸아민(1.63mL), 분자체 4A(5g), N-메틸피롤리돈(5mL)을 가하고, 180℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 물로 세정했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 1-[(3-히드록시아다만탄-1-일)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(393mg)를 담황색 오일로서 얻었다.

[0398] 제조예 48

[0399] (5s,8s)-4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-카르보니트릴(730mg)을 1,4-디옥산(12mL)에 현탁하고, 3-클로로아닐린(1.27g)과 4M 염화수소/디옥산 용액(0.83mL)을 가하여, 마이크로 웨이브 조사에 의해 150℃에서 1시간 반응시켰다. 반응액을 냉각한 후, 아세트산에틸과 탄산수소나트륨 수용액을 가해서 분액하고, 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 후 용매를 감압하에서 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제함으로써, 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-카르보니트릴(550mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0400] 제조예 49

[0401] 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-카르보니트릴(649mg), 1,4-디옥산(3mL), 5M 수산화나트륨 수용액(2.1mL)의 혼합물을, 8시간 가열 환류했다. 실온까지 냉각한 후, 아세트산에틸과 물을 가하고, 6M 염산으로 pH를 2에 맞추고나서 분액했다. 유기층을 물과 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 후 용매를 감압하에서 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하고, 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-카르복실산(140mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0402] 제조예 50

[0403] 에틸 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(2.75g)와 에탄올(25mL), 수산화나

트륨 수용액(15wt%, 17mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 물에 용해시키고, 1M 염산을 pH가 1이 될 때까지 가했다. 발생한 고체를 여과 취출하고 건조함으로써 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실산(2.35g)을 백색 고체로서 얻었다.

[0404] 제조예 51

[0405] 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실산(2.49g)과 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥산올(1.95g), N-[3-(디메틸아민)프로필]-N'-에틸카르보디이미드염산염(2.61g), N,N-디메틸아민피리딘(1.66g), 디클로로메탄(25mL)의 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(3.9g)를 무색 오일로서 얻었다. 상기 디아스테레오머 혼합물의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(4.22g)를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-톨루엔)로 정제함으로써 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트의 저극성 디아스테레오머(1.53g)를 무색 오일로서 얻었다.

[0406] 제조예 52

[0407] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트의 저극성 디아스테레오머(1.53g)와 아세토니트릴(30mL)의 혼합물에, 요오드화나트륨(784mg), 트리메틸실릴클로라이드(635μL)를 가하고, 100℃에서 1시간 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.41g)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0408] 제조예 53

[0409] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-옥소-1,2,5,6,7,8-헥사히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.4g)와 옥시염화인(9mL)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축함으로써 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(1.47g)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0410] 제조예 54

[0411] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(755mg), 3-클로로아닐린(660μL)과 1-메틸-2-피롤리돈(4mL)의 혼합물을 180℃에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(899mg)를 황색 고체로서 얻었다.

[0412] 제조예 55

[0413] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실레이트(890mg)와 에탄올(6mL), 테트라히드로푸란(6mL), 및 수산화나트륨 수용액(15wt%, 4mL)의 혼합물을 60℃에서 5일간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 물을 가하고, 에테르, 헥산 혼합액으로 세정했다. 물층에 1M 염산을 pH가 1이 될 때까지 가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과, 농축함으로써 1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-4-카르복실산(584mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0414] 제조예 56

[0415] 1,4-디클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진(1.15g)에 요오드화나트륨과 57% 요오드화수소산(3.3mL)을 가하고, 마이크로 웨이브 반응 장치를 사용해서 120℃에서 40분간 반응시켰다. 반응액을 냉각한 후, 아세트산에틸과 10% 티오황산나트륨 수용액 중에 반응액을 옮기고, 불용물을 셀라이트로 여과 분별했다. 유기층을 분액하고, 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 분별한 후 용매를 감압하

에서 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하고, (5s,8s)-1-클로로-4-요오드-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진(1.37g)을 황색 분말로서 얻었다.

[0416] 제조예 57

[0417] (5s,8s)-1-클로로-4-요오드-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진(1.35g)과 아세토니트릴(13mL)의 혼합물에, 시아노화 제1구리(754mg)를 가하고, 마이크로 웨이브 반응 장치를 사용해서 160℃에서 40분간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 아세트산에틸과 물을 가해서 목적물을 용해시키고, 불용물을 셀라이트로 여과 분별했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 분별한 후 용매를 감압하에서 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액:헥산-아세트산에틸)로 정제하여, (5s,8s)-4-클로로-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-카르보니트릴(750mg)을 담황색 분말로서 얻었다.

[0418] 제조예 58

[0419] 제조예 16에서 제조한 4-브로모-1-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린을, UV 검출기의 검출 크로마토그램에 기초하여, 필요 성분을 프랙션 콜렉터로 분획하고(칼럼:CHIRALPAK AD-H, 사이즈:10cm I.D.×25cmL, 이동상:100% 메탄올, 유량:142mL/min, 측정 파장:280nm, 온도:25℃), 분획액을 각각 감압 농축, 진공 건조함으로써, 제1 피크(제조예 58-1) 및 제2 피크(제조예 58-2)를 각각 단일한 에난티오머로서 얻었다.

[0420] 실시예 1

[0421] 1-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실산(54mg)과 N,N-디메틸포름아미드(2mL)의 혼합물에 모르폴린(23mg), N-[(디메틸아민)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-N-메틸메타나미늄헥사플루오로포스페이트(136mg), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(51mg)을 가하고, 30℃에서 15시간 교반시킨 후, 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제했다. 얻어진 고체를 클로로포름에 용해시키고, 교반하면서 디이소프로필에테르를 가했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정, 건조시킴으로써, N-(3-클로로페닐)-4-(모르폴린-4-일카르보닐)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-아민(45.3mg)을 백색 분말로서 얻었다.

[0422] 실시예 2

[0423] 4-브로모-1-(모르폴린-4-일술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린(65mg)과 3-클로로아닐린(23μL), 톨루엔(3mL)의 혼합물에, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(9mg), tert-부톡시나트륨(35mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(3mg)을 가하고, 아르곤 분위기하에 100℃에서 16시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 가하고, 불용물을 여과 분별한 후, 여과액을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제한 후, 디이소프로필에테르로 세정함으로써 N-(3-클로로페닐)-1-(모르폴린-4-일술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-아민(23mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0424] 실시예 3

[0425] {4-[(3-클로로페닐)술파닐]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메타논(84mg)과 디클로로메탄(3mL)의 혼합물에, 3-클로로과벤조산(102mg)을 빙냉하에 가하고 4시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제한 후, 아세트산에틸-디이소프로필에테르로 재결정시킴으로써 {4-[(3-클로로페닐)술포닐]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메타논(69mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0426] 실시예 4

[0427] 1-(시클로옥틸아미노)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실산(45mg)과 N,N-디메틸포름아미드(1mL)의 혼합물에 모르폴린(19mg), N-[(디메틸아민)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-N-메틸메타나미늄헥사플루오로포스페이트(113mg), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(48mg)을 가하고, 실온에서 15시간 교반시킨 후, 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제했다. 얻어진 고체를 에탄올(2mL)에 용해시키고, 4M 염화수소/디옥산 용액(1mL)을 가했다. 70℃에서 30분 가열한 후, 용매를 감압하에 증류 제거시켰다. 잔사를 아세트산에틸, 메탄올 혼합 용액에 용해시켜, 교반하면

서 디이소프로필에테르를 가했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 디이소프로필에테르로 세정, 건조시킴으로써, [1-(시클로옥틸아미노)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일](모르폴린-4-일)메타논 1염산염(31mg)을 백색 분말로서 얻었다.

[0428] 실시예 5

[0429] 라세미체의 {4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논(120mg)을 CHIRALPAK AD-H(0.46cmφ×25cmL, 헥산-에탄올-디에틸아민)으로 분리하고, 저극성 에난티오머 및 고극성 에난티오머를 얻었다. 얻어진 2개의 성분을 각각 메탄올(1mL)에 용해시키고, 4M 염화수소/아세트산에틸 용액(0.1mL)을 가한 후, 용매를 감압하에 증류 제거시켰다. 잔사를 아세트산에틸-에탄올 중에서 교반하고, 발생한 고체를 여과 취출하여 {4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논 1염산염의 저극성 에난티오머(54mg, 실시예 No.5-1), 및 고극성 에난티오머(53mg, 실시예 No.5-2)를 각각 백색 고체로서 얻었다.

[0430] 실시예 6

[0431] 4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-카르복실산(120mg), 모르폴린(38mg), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로인산염(166mg), N,N-디메틸이미다졸리디논(5mL)의 혼합물에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(71mg)을 가하고, 질소 분위기하에 100℃에서 16시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 아세트산에틸과 물을 가하고 분액 조작을 행하고, 유기층을 물과 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 분별한 후 용매를 감압하에서 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하고, {4-[(3-클로로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-에타노프탈라진-1-일-}(모르폴린-4-일)메타논(15mg)을 담갈색 분말로서 얻었다.

[0432] 실시예 7

[0433] 4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-카르복실산(300mg)과 티오모르폴린디옥시드(167mg), 디이소프로필에틸아민(405μL), N,N-디메틸포름아미드(12mL)의 혼합물에 N-[(디메틸아민)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-N-메틸메타나미늄헥사플루오로포스페이트(397mg)를 빙냉하에 가한 후, 실온에서 15시간 교반시켰다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액:헥산-아세트산에틸)로 정제했다. 얻어진 라세미체를 CHIRALPAK AD-H(0.46cmφ×25cmL, 헥산-에탄올-디에틸아민)로 분리하고, 저극성 에난티오머 및 고극성 에난티오머를 얻었다. 얻어진 2개의 성분을 각각 메탄올(1mL)에 용해시키고, 4M 염산/아세트산에틸 용액(0.1mL)을 가한 후, 용매를 감압하에 증류 제거시켰다. 잔사를 아세트산에틸-에탄올 중에서 교반하고, 발생한 고체를 여과 취출하여 {4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로-5,8-메타노이소퀴놀린-1-일}(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메타논 1염산염의 저극성 에난티오머(107mg, 실시예 No.7-1) 및 고극성 에난티오머(156mg, 실시예 No.7-2)를 각각 백색 고체로서 얻었다.

[0434] 실시예 8

[0435] 에틸 1-[(3-아세톡시아다만탄-1-일)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트(250mg)와 에탄올(3mL), 테트라히드로푸란(2 mL)의 혼합물에, 수산화나트륨 수용액(15wt%, 3mL)을 가하고, 실온에서 24시간, 40℃에서 24시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 물을 가하고, 에테르로 세정했다. 수층에 1M 염산을 pH가 1이 될 때까지 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축했다. 얻어진 황색 고체에 N,N-디메틸포름아미드(4.3mL), 티오모르폴린디옥시드(127mg), 1H-벤조트리아졸-1-올(101mg), N-[3-(디메틸아민)프로필]-N'-에틸카르보디이미드염산염(144mg)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제했다. 얻어진 고체를 아세트산에틸(2mL)에 용해시키고, 4M 염화수소/디옥산 용액(0.2mL)을 가했다. 실온에서 1시간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 잔사를 아세트산에틸, 헥산 혼합 용액에 현탁시키고, 고체를 여과 취출하고, 건조시킴으로써, (1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일){1-[(3-히드록시아다만탄-1-일)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-일}메타논 1염산염(66mg)을 담황색 분말로서 얻었다.

[0436] 실시예 9

[0437] {4-[(3,5-디플루오로아다만탄-1-일)아미노]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메탄올(67mg)과 트리에틸아민(80㎕), 아세트산에틸(3mL)의 혼합물에 메탄술포닐클로라이드(22㎕)를 빙냉하에 가하여, 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(3mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(80mg)과 티오모르폴린디옥시드(52mg)를 실온에서 가한 후, 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과했다. 얻어진 여과액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제함으로써 에틸 N-(3,5-디플루오로아다만탄-1-일)-1-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-4-아민(3.5mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0438] 상술한 제조예 및 실시예와 마찬가지로 하여, 후기 표에 나타내는 화합물을 제조했다.

[0439] 또한, 상기 실시예에 기재된 방법 또는 이들과 마찬가지의 방법으로 얻어진 본 발명 화합물은 목적에 따라 당업자에게 공지의 결정화 공정을 거쳐 결정으로서 입수할 수도 있다. 예를 들어, 후기 표 70에 기재되는 Ex.120-2의 화합물은 상기 실시예 4와 마찬가지의 방법으로 얻은 백색 고체(75mg)를 아세톤 및 물(20:1)의 혼합 용매(2mL)에 현탁시키고, 48시간 실온에서 교반하고, 여과 취출했다. 아세톤으로 세정한 후, 감압하에 실온에서 12시간 건조시키고, 백색 결정(63mg)으로서 얻었다.

[0440] 후기 표에 나타내는 실시예 번호 10, 16, 30, 36, 52, 98, 101, 112, 117-2, 119-2, 125, 127, 133-2, 138, 164, 165, 167 및 179의 화합물은, 상기와 마찬가지의 결정화 공정을 거쳐서 결정으로서 얻었다. 이들 결정에 대해서는 시차 주사 열량 측정(DSC)을 사용해서 이하의 측정 방법에 의해 보외 개시 온도를 측정했다.

[0441] 시차 주사 열량 측정(DSC)

[0442] 결정(3mg)을 전용의 알루미늄제 샘플 팬에 충전하고, 질소 분위기하(50mL/min)에서, 측정 범위를 실온 내지 300℃로 하고, 승온 속도 10℃/min으로 시료와 레퍼런스(빈 알루미늄제 샘플 팬)의 사이에 발생하는 열량 변화를 연속적으로 측정해서 기록했다. 또한, 데이터 처리를 포함하는 장치의 취급은 각 장치에서 지시된 방법 및 수순을 따랐다.(장치:TA 인스트루먼트(TA Instrument)제 Hi-Res DSC 2910, DSC Q20)

[0443] 이하의 표 3 내지 표 60에 제조예 화합물의 화학 구조식, 제조 방법 및 물리 화학적 데이터를 나타낸다. 또한, 이하의 표 61 내지 표 88에 실시예 화합물의 화학 구조식을, 표 89 내지 표 107에는 실시예 화합물의 제조 방법 및 물리 화학적 데이터를 나타낸다.

표 3

[0444]

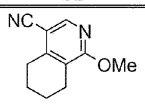
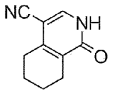
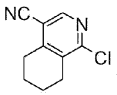
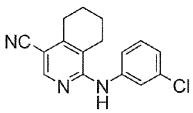
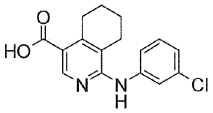
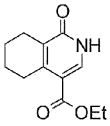
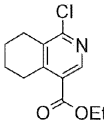
PEx	PSyn	Str	Data
1	1		ESI+:211
2	2		ESI+:197
3	3		NMR1:1.72-1.85(4H,m),2.71(2H,t,J=5.8Hz),2.89(2H,t,J=5.8Hz),8.66(1H,s)
4	4		ESI+:284
5	5		ESI-:301
6	6		ESI+:222
7	7		ESI+:240

표 4

[0445]

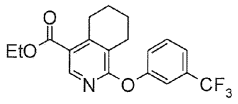
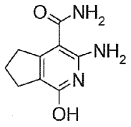
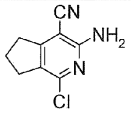
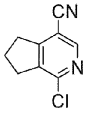
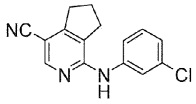
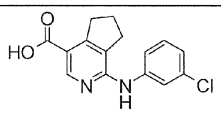
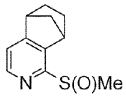
PEx	PSyn	Str	Data
8	8		ESI+:366
9	9		ESI+:194
10	10		ESI:194/196
11	11		ESI+:179/181
12	12		ESI+:270/272
13	13		ESI:289/291
14	14		ESI+:208

표 5

[0446]

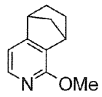
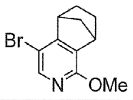
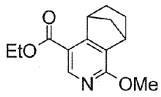
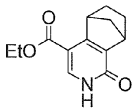
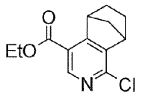
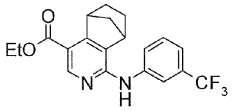
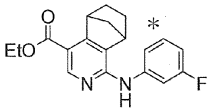
PEx	PSyn	Str	Data
15	15		ESI+:176
16	16		ESI-:254/256
17	17		ESI+:248
18	18		ESI+:234
19	19		ESI+:252
20	20		ESI+:377
21	21		ESI+:327

표 6

[0447]

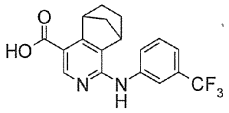
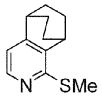
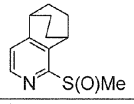
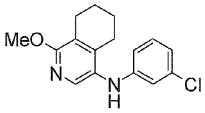
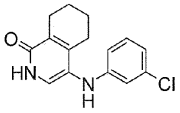
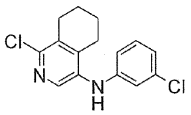
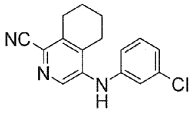
PEx	PSyn	Str	Data
22	22		ESI+:349
23	23		ESI+:206
24	24		ESI+:222
25	25		ESI+:289
26	26		ESI+:275
27	27		ESI+:293
28	28		ESI+:284

표 7

[0448]

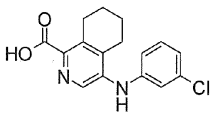
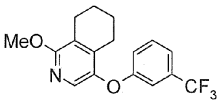
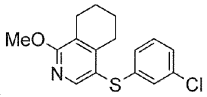
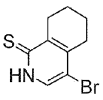
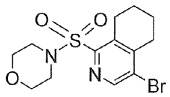
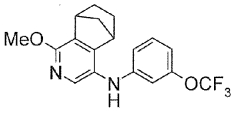
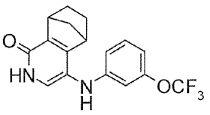
PEx	PSyn	Str	Data
29	29		ESI+:303
30	30		ESI+:324
31	31		ESI+:306
32	32		ESI+:244
33	33		ESI+:361
34	34		ESI+:351
35	35		ESI+:337

표 8

[0449]

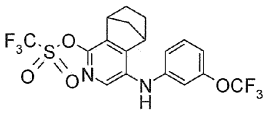
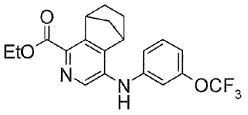
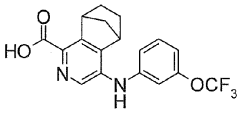
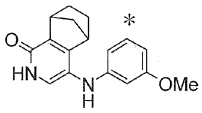
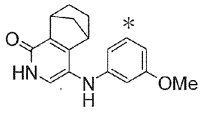
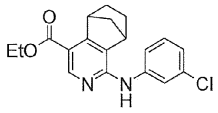
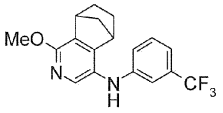
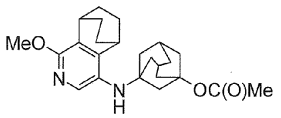
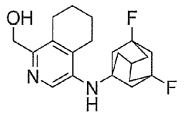
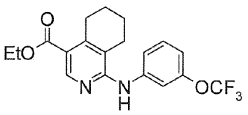
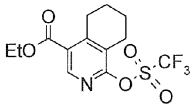
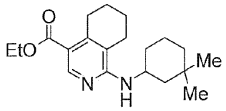
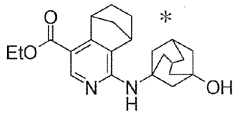
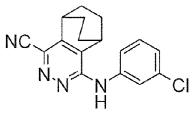
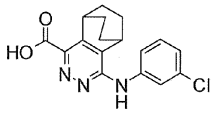
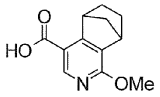
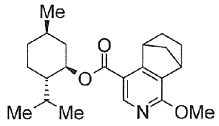
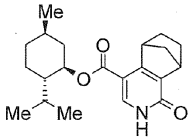
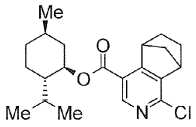
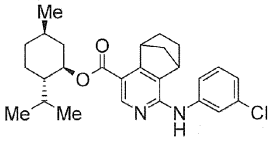
PEx	PSyn	Str	Data
36	36		ESI+:469
37	37		ESI+:393
38	38		ESI+:365
39-1	39		ESI+:283
39-2	39		ESI+:283
40	40		ESI+:343
41	41		ESI+:335

표 9

PEx	PSyn	Str	Data
42	42		ESI+:397
43	43		ESI+:349
44	44		ESI+:381
45	45		ESI+:354
46	46		ESI+:331
47	47		ESI+:383
48	48		ESI+:311

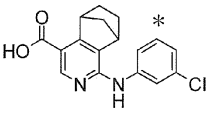
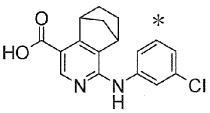
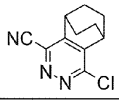
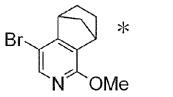
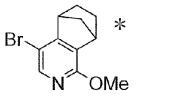
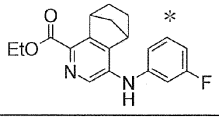
[0450]

표 10

PEx	PSyn	Str	Data
49	49		ESI+:329
50	50		ESI+:220
51	51		ESI+:358
52	52		ESI+:344
53	53		ESI+:362
54	54		ESI+:453

[0451]

표 11

PEx	PSyn	Str	Data
55-1	55		ESI+:315
55-2	22		ESI+:315
56	56		ESI+:320
57	57		ESI+:220
58-1	58		ESI-:254/256 [a]D:-25.8 (c=1.415,EtOH)
58-2	58		ESI-:254/256 [a]D:+26.1 (c=1.265,EtOH)
59-1	37		ESI+:327

[0452]

표 12

[0453]

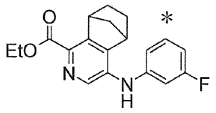
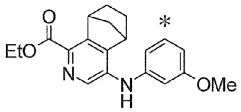
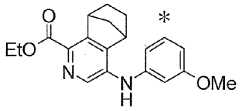
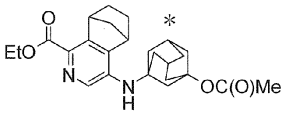
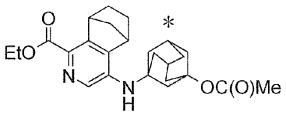
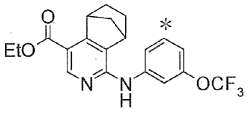
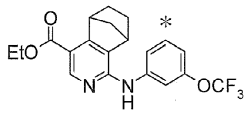
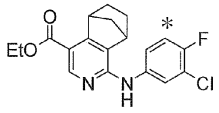
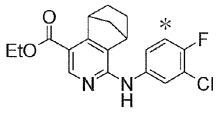
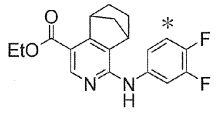
PEx	PSyn	Str	Data
59-2	37		ESI+:327
60-1	37		ESI+:339
60-2	37		ESI+:339
61-1	37		ESI+:425
61-2	37		ESI+:425
62-1	40		ESI+:393

표 13

PEx	PSyn	Str	Data
62-2	20		NMR1:1.15-1.27 (2H,m),1.40(3H,t ,J=7.0Hz),1.57(1 H,d,J=9.0Hz),1.7 7(1H,d,J=9.0Hz), 1.92-2.07(2H,m), 3.35(1H,s),4.23(1H,s),4.37(2H,q, J=7.0Hz),6.46(1 H,s),7.87(1H,d,J =7.4Hz),7.31(1H ,dd,J=7.4,8.2Hz), 7.46(1H,d,J=8.2 Hz),7.71(1H,s),8 .72(1H,s)
63-1	40		ESI+:361
63-2	20		NMR1:1.15-1.2 5(2H,m),1.40(3 H,t,J=7.1Hz),1.5 6(1H,d,J=9.1Hz) ,1.75(1H,d,J=9.1 Hz),1.91-2.07(2 H,m),3.31(1H,s) ,4.22(1H,s),4.36 (2H,q,J=7.1Hz), 6.32(1H,s),7.09(1H,m),7.39(1H, m),7.81(1H,dd,J =2.6,6.5Hz),8.6 8(1H,s)
64-1	40		ESI+:345

[0454]

표 14

[0455]

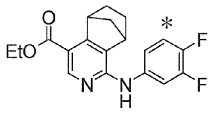
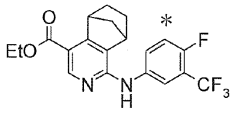
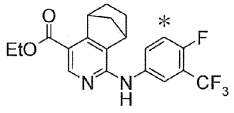
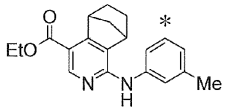
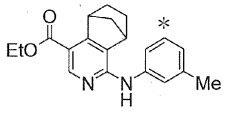
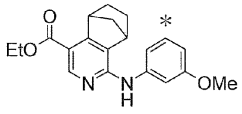
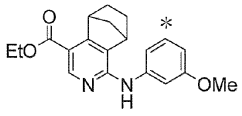
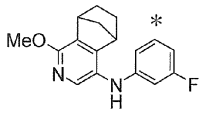
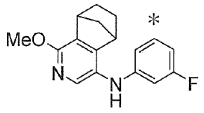
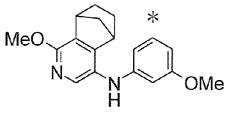
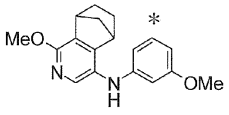
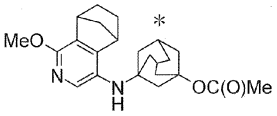
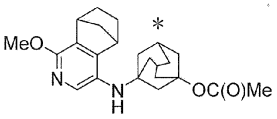
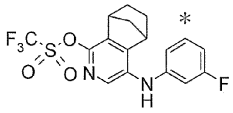
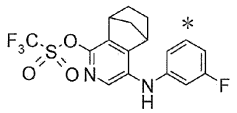
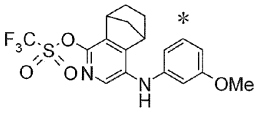
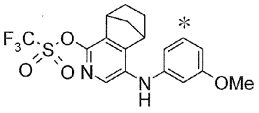
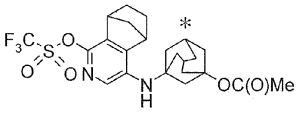
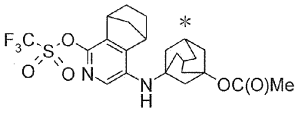
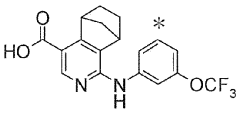
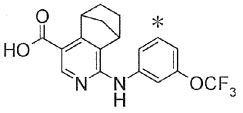
PEx	PSyn	Str	Data
64-2	20		ESI+:345
65-1	40		ESI+:395
65-2	20		ESI+:395
66-1	40		ESI+:323
66-2	20		ESI+:323
67-1	40		ESI+:339
67-2	20		ESI+:339

표 15

PEx	PSyn	Str	Data
68-1	41		ESI+:285
68-2	41		ESI+:285
69-1	41		ESI+:297
69-2	41		ESI+:297
70-1	42		ESI+:383
70-2	42		ESI+:383
71-1	36		ESI+:403

[0456]

표 16

PEx	PSyn	Str	Data
71-2	36		ESI+:403
72-1	36		ESI+:415
72-2	36		ESI+:415
73-1	36		ESI+:501
73-2	36		ESI+:501
74-1	22		ESI+:365
74-2	22		ESI+:365

[0457]

표 17

[0458]

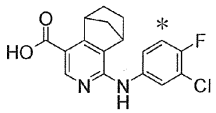
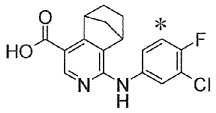
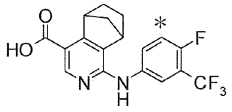
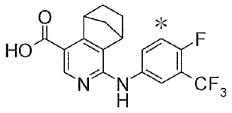
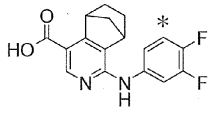
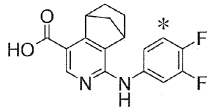
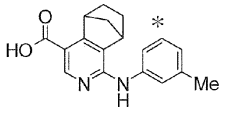
PEx	PSyn	Str	Data
75-1	22		ESI+:333
75-2	22		ESI+:333
76-1	22		ESI+:367
76-2	22		ESI+:367
77-1	22		ESI+:317
77-2	22		ESI+:317
78-1	22		ESI+:295

표 18

[0459]

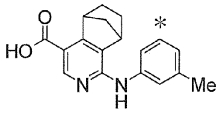
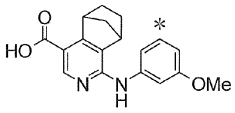
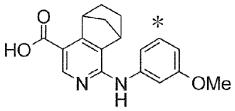
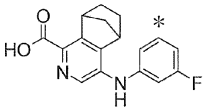
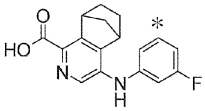
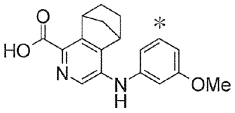
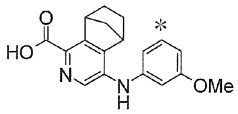
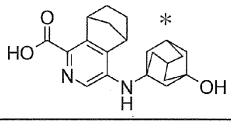
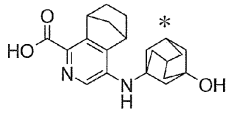
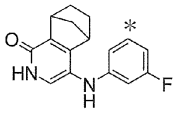
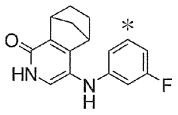
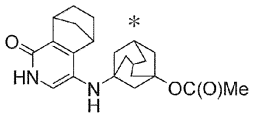
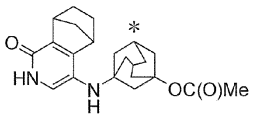
PEx	PSyn	Str	Data
78-2	22		ESI+:295
79-1	22		NMR1:1.21-1.42(3H,m),1.70-1.90(3H,m),3.64(1H,s),3.78(3H,s),4.29(1H,s),3.94(4H,brs),6.57(1H,d,J=8.1Hz),7.20(1H,dd,J=8.1,8.1Hz),7.37(1H,d,J=8.1Hz),7.44(1H,s),8.57(1H,s),8.59(1H,s),12.58(1H,brs)
79-2	22		ESI+:311
80-1	38		ESI+:299
80-2	38		ESI+:299
81-1	38		ESI+:311

표 19

PEx	PSyn	Str	Data
81-2	38		ESI+:311
82-1	38		ESI+:355
82-2	38		ESI+:355
83-1	35		ESI+:271
83-2	35		ESI+:271
84-1	35		ESI+:369
84-2	35		ESI+:369

[0460]

표 20

[0461]

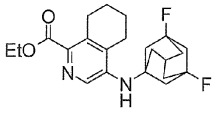
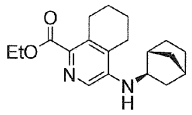
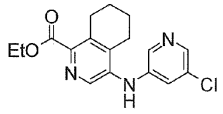
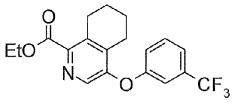
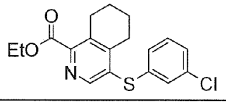
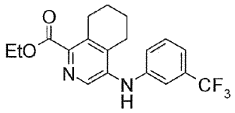
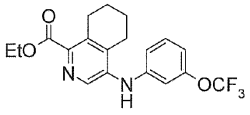
PEx	PSyn	Str	Data
85	37		ESI+:391
86	37		ESI+:315
87	37		ESI+:332
88	37		ESI+:366
89	37		ESI+:348
90	37		ESI+:365
91	37		ESI+:381

표 21

[0462]

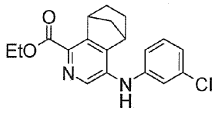
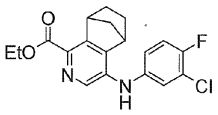
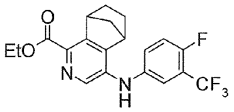
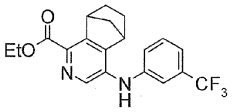
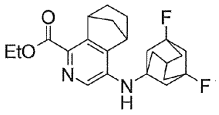
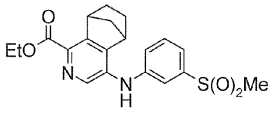
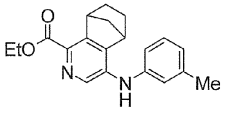
PEx	PSyn	Str	Data
92	37		ESI+:343
93	37		ESI+:361/363
94	37		ESI+:395
95	37		ESI+:377
96	37		ESI+:403
97	37		ESI+:387
98	37		ESI+:323

표 22

[0463]

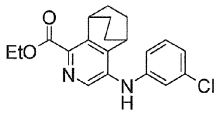
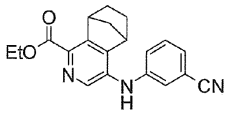
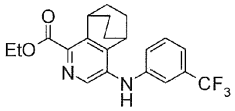
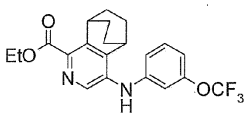
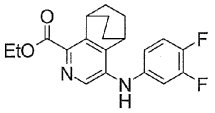
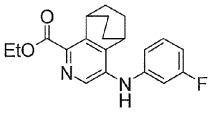
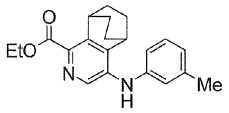
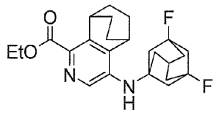
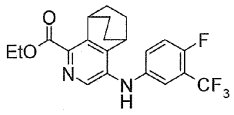
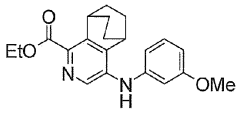
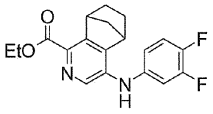
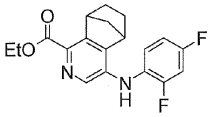
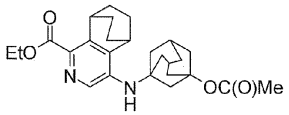
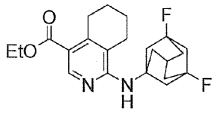
PEx	PSyn	Str	Data
99	37		ESI+:357
100	37		ESI+:334
101	37		ESI+:391
102	37		ESI+:407
103	37		ESI+:359
104	37		ESI+:341
105	37		ESI+:337

표 23

PEx	PSyn	Str	Data
106	37		ESI+:417
107	37		ESI+:409
108	37		ESI+:353
109	37		ESI+:345
110	37		ESI+:345
111	37		ESI+:439
112	25		ESI+:391

[0464]

표 24

[0465]

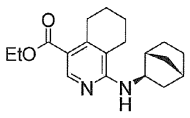
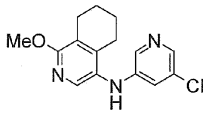
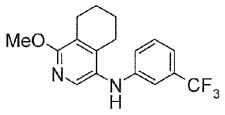
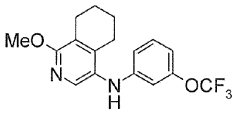
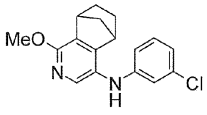
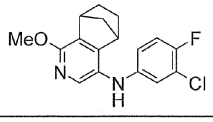
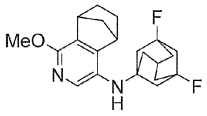
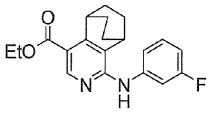
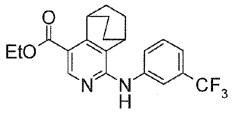
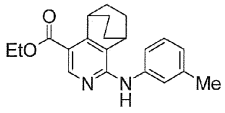
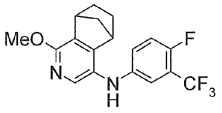
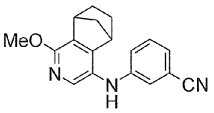
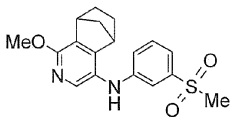
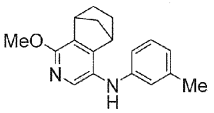
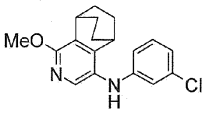
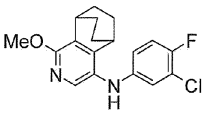
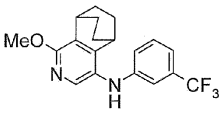
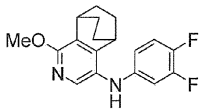
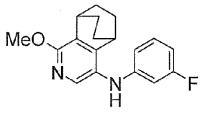
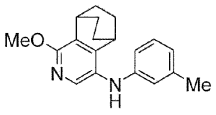
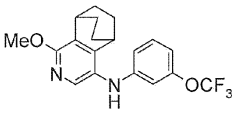
PEx	PSyn	Str	Data
113	25		ESI+:315
114	25		ESI+:290
115	25		ESI+:323
116	25		ESI+:339
117	34		ESI+:301
118	34		ESI+:319/321
119	34		ESI+:361

표 25

PEx	PSyn	Str	Data
120	40		ESI+:341
121	40		ESI+:391
122	40		ESI+:337
123	41		ESI+:353
124	41		ESI+:292
125	41		ESI+:345
126	41		ESI+:281

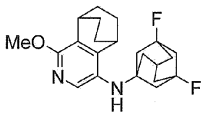
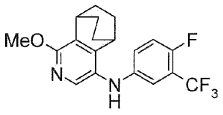
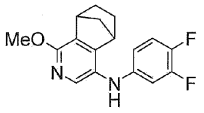
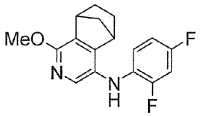
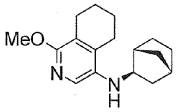
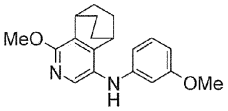
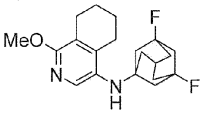
[0466]

표 26

PEx	PSyn	Str	Data
127	41		ESI+:315
128	41		ESI+:333/335
129	41		ESI+:349
130	41		ESI+:317
131	41		ESI+:299
132	41		ESI+:295
133	41		ESI+:365

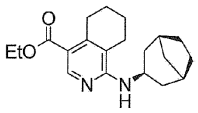
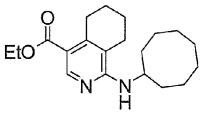
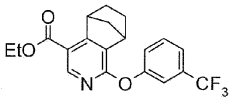
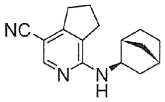
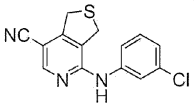
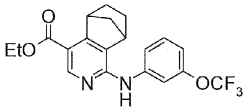
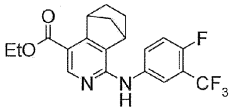
[0467]

표 27

PEx	PSyn	Str	Data
134	41		ESI+:375
135	41		ESI+:367
136	41		ESI+:303
137	41		ESI+:303
138	42		ESI+:273
139	41		ESI+:311
140	42		ESI+:349

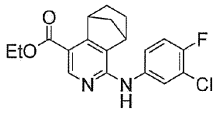
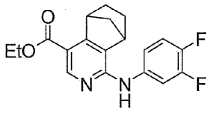
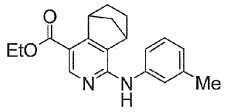
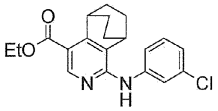
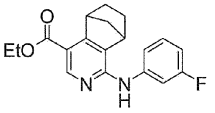
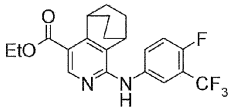
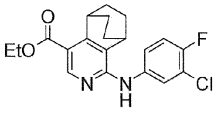
[0468]

표 28

PEx	PSyn	Str	Data
141	4		ESI+:329
142	4		ESI+:331
143	8		ESI+:378
144	12		ESI+:254
145	12		ESI+:288/290
146	20		ESI+:393
147	20		ESI+:395

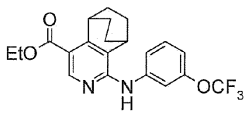
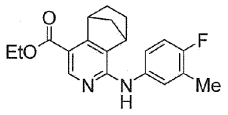
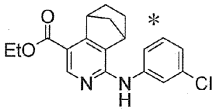
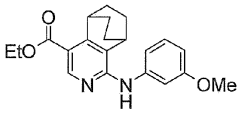
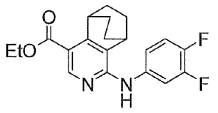
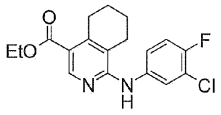
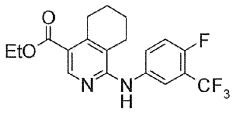
[0469]

표 29

PEx	PSyn	Str	Data
148	20		ESI+:361
149	20		ESI+:345
150	20		ESI+:323
151	20		ESI+:357
152	20		ESI+:327
153	20		ESI+:409
154	20		ESI+:375

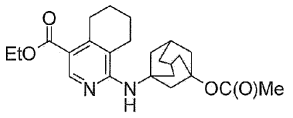
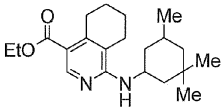
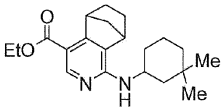
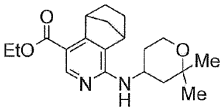
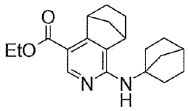
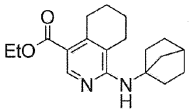
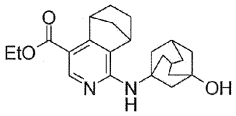
[0470]

표 30

PEx	PSyn	Str	Data
155	20		ESI+:407
156	20		ESI+:341
157	20		ESI+:343
158	20		ESI+:353
159	20		ESI+:359
160	44		ESI+:349
161	44		ESI+:383

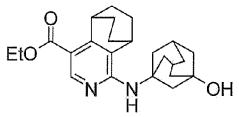
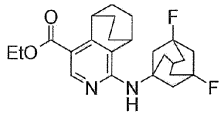
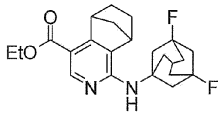
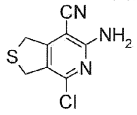
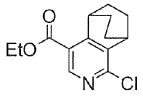
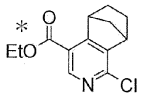
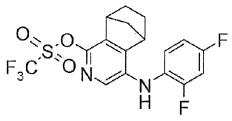
[0471]

표 31

PEx	PSyn	Str	Data
162	46		ESI+:413
163	46		ESI+:345
164	46		ESI+:343
165	46		ESI+:345
166	46		ESI+:327
167	46		ESI+:315
168	46		ESI+:383

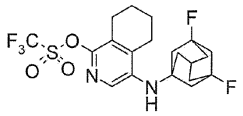
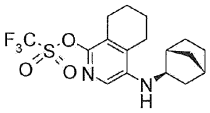
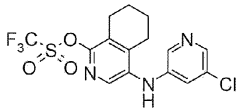
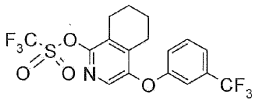
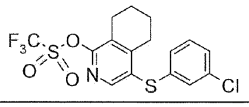
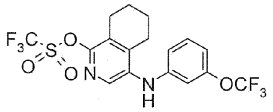
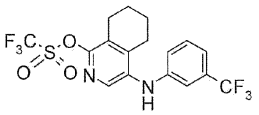
[0472]

표 32

PEx	PSyn	Str	Data
169	46		ESI+:397
170	46		ESI+:417
171	46		ESI+:403
172	10		ESI:212/214
173	19		ESI+:266
174	19		ESI+:252
175	36		ESI+:421

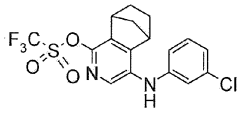
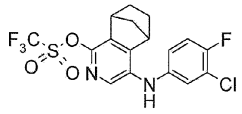
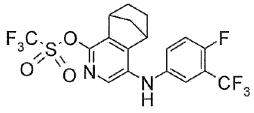
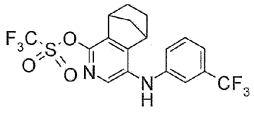
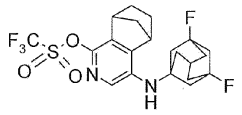
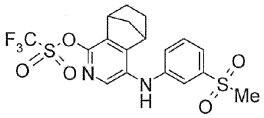
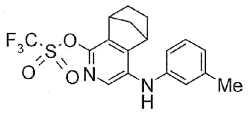
[0473]

표 33

PEx	PSyn	Str	Data
176	36		ESI+:467
177	36		ESI+:391
178	36		ESI+:408
179	36		ESI+:442
180	36		ESI+:424
181	36		ESI+:457
182	36		ESI+:441

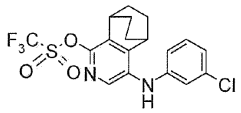
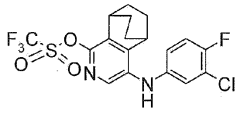
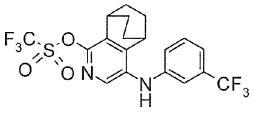
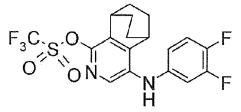
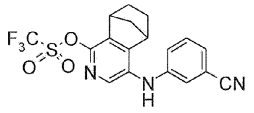
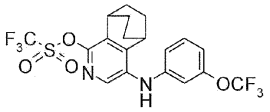
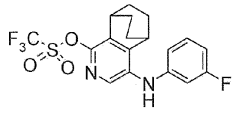
[0474]

표 34

PEx	PSyn	Str	Data
183	36		ESI+:419
184	36		ESI+:437/439
185	36		ESI+:471
186	36		ESI+:453
187	36		ESI+:479
188	36		ESI+:463
189	36		ESI+:399

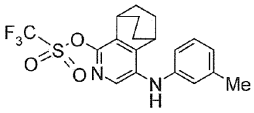
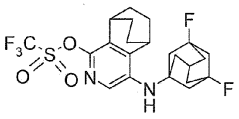
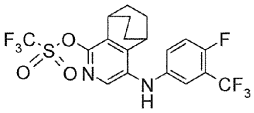
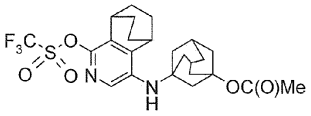
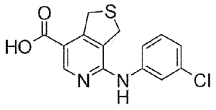
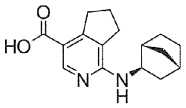
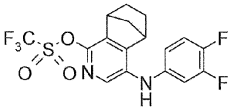
[0475]

표 35

PEx	PSyn	Str	Data
190	36		ESI+:433
191	36		ESI+:451/453
192	36		ESI+:467
193	36		ESI+:435
194	36		ESI+:410
195	36		ESI+:483
196	36		ESI+:417

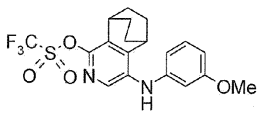
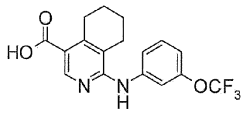
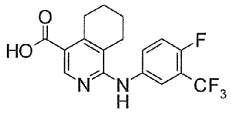
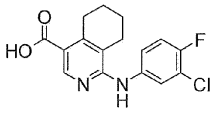
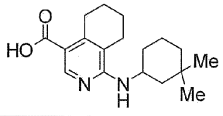
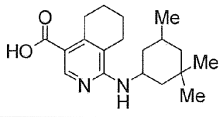
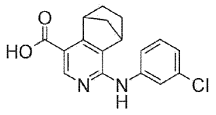
[0476]

표 36

PEx	PSyn	Str	Data
197	36		ESI+:413
198	36		ESI+:493
199	36		ESI+:485
200	36		ESI+:515
201	13		ESI:307/309
202	13		ESI:273
203	36		ESI+:421

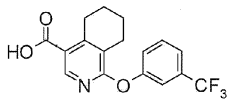
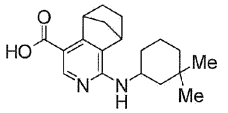
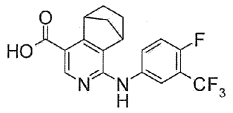
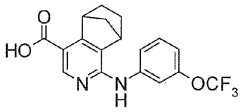
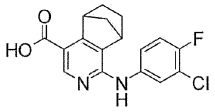
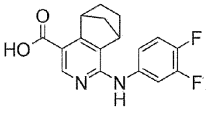
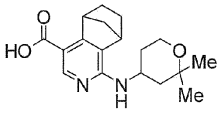
[0477]

표 37

PEx	PSyn	Str	Data
204	36		ESI+:429
205	22		ESI+:353
206	22		ESI+:353
207	22		ESI+:319
208	22		ESI+:303
209	22		ESI+:317
210	22		ESI+:315

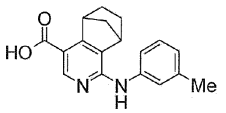
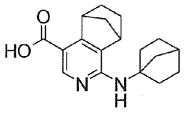
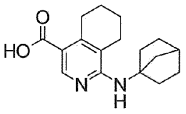
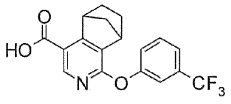
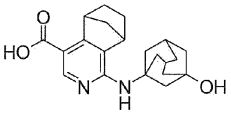
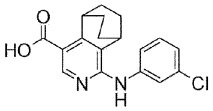
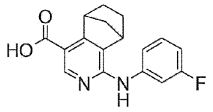
[0478]

표 38

PEx	PSyn	Str	Data
211	22		ESI+:338
212	22		ESI+:315
213	22		ESI+:367
214	22		ESI+:365
215	22		ESI+:333
216	22		ESI+:317
217	22		ESI+:317

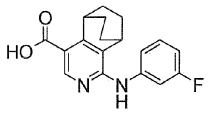
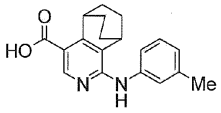
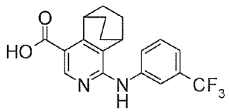
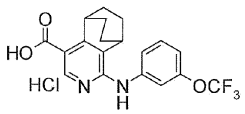
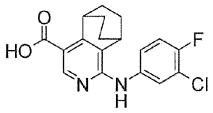
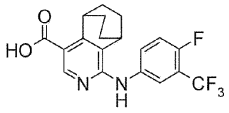
[0479]

표 39

PEx	PSyn	Str	Data
218	22		ESI+:295
219	22		ESI+:299
220	22		ESI+:287
221	22		ESI+:350
222	22		ESI+:355
223	22		ESI+:329
224	22		ESI+:299

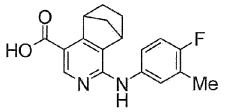
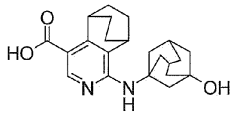
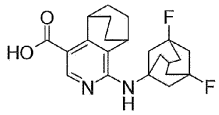
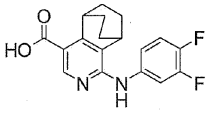
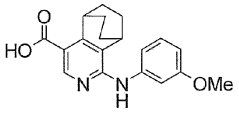
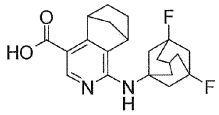
[0480]

표 40

PEx	PSyn	Str	Data
225	22		ESI+:313
226	22		ESI+:309
227	22		NMR1:1.27-1.39(4H,m),1.77-1.88(4H,m),3.67(1H,brs),4.3(1H,brs),7.3(1H,d,J=7.7Hz),7.54(1H,t,J=8Hz),8.1-8.2(2H,m),8.63(1H,s),8.91(1H,s),12.69(1H,brs)
228	22		ESI+:379
229	22		ESI+:347
230	22		ESI+:381

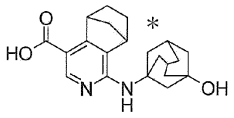
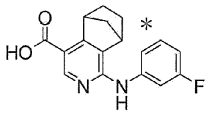
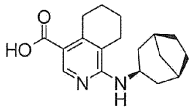
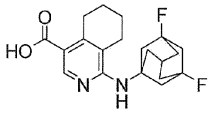
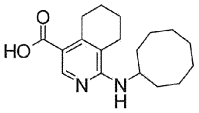
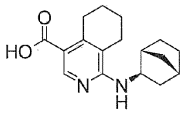
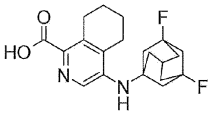
[0481]

표 41

PEx	PSyn	Str	Data
231	22		ESI+:312
232	22		ESI+:369
233	22		ESI+:389
234	22		ESI+:331
235	22		NMR1:1.01-1.20(2H,m),1.53(1H,m),1.64(1H,m),1.88-2.07(2H,m),3.78(3H,s),3.87(1H,s),4.14(1H,s),6.57(1H,m),7.21(1H,m),7.40(1H,m),7.49(1H,s),8.51(1H,s),8.58(1H,s),12.6(1H,s)
236	22		ESI+:375

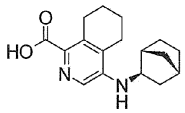
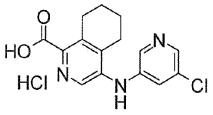
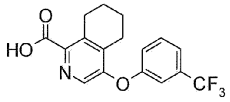
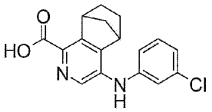
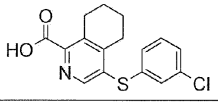
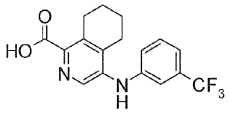
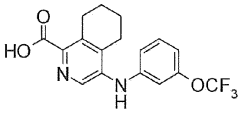
[0482]

표 42

PEx	PSyn	Str	Data
237	22		ESI+:355
238	22		ESI+:299
239	38		ESI+:301
240	38		ESI+:363
241	38		ESI+:303
242	38		ESI+:287
243	38		ESI+:363

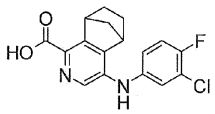
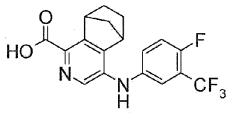
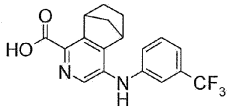
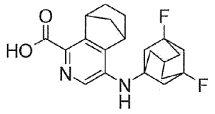
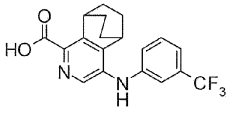
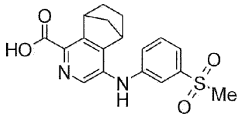
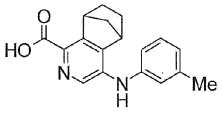
[0483]

표 43

PEx	PSyn	Str	Data
244	38		ESI+:287
245	38		ESI+:304
246	38		ESI+:338
247	38		ESI+:315
248	38		ESI+:320
249	38		ESI-:335
250	38		ESI-:351

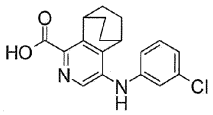
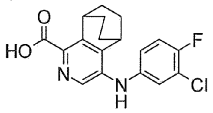
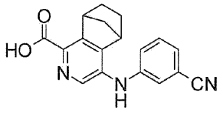
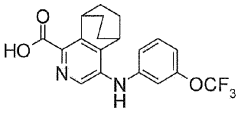
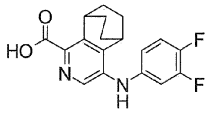
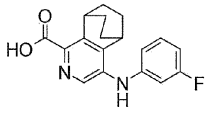
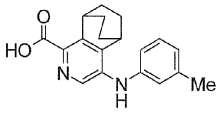
[0484]

표 44

PEx	PSyn	Str	Data
251	38		ESI+:333
252	38		ESI+:367
253	38		ESI+:349
254	38		ESI+:375
255	38		ESI+:363
256	38		ESI+:359
257	38		ESI+:295

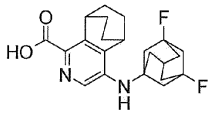
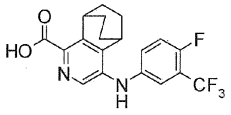
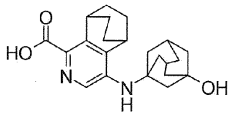
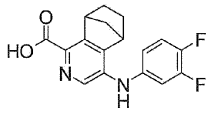
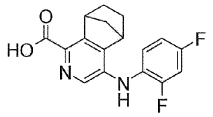
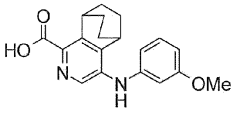
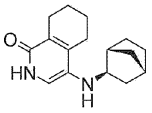
[0485]

표 45

PEx	PSyn	Str	Data
258	38		ESI+:329
259	38		ESI+:347/349
260	38		ESI+:306
261	38		ESI+:379
262	38		ESI+:331
263	38		ESI+:313
264	38		ESI+:309

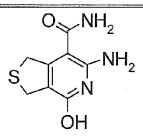
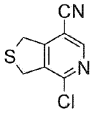
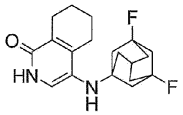
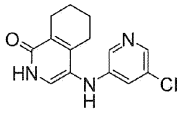
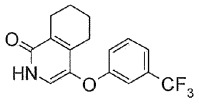
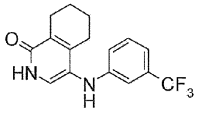
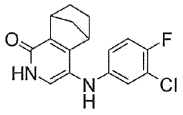
[0486]

표 46

PEx	PSyn	Str	Data
265	38		ESI+:389
266	38		ESI+:381
267	38		ESI+:369
268	38		ESI+:317
269	38		ESI+:317
270	38		ESI+:325
271	26		ESI+:259

[0487]

표 47

PEx	PSyn	Str	Data
272	9		ESI+:212
273	11		ESI+:197/199
274	26		ESI+:335
275	26		ESI+:276
276	26		ESI+:310
277	26		ESI+:309
278	35		ESI+:305

[0488]

표 48

[0489]

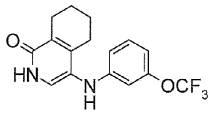
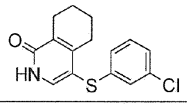
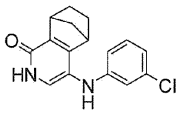
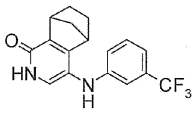
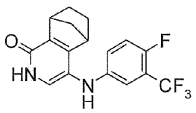
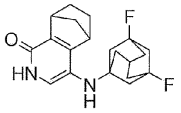
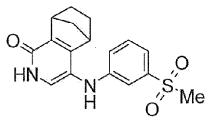
PEx	PSyn	Str	Data
279	26		ESI+:325
280	26		ESI+:292
281	35		ESI+:287
282	35		ESI+:321
283	35		ESI+:339
284	35		ESI+:347
285	35		ESI+:331

표 49

[0490]

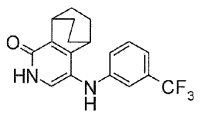
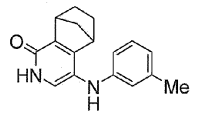
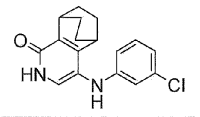
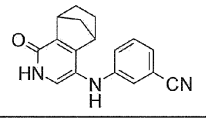
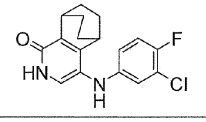
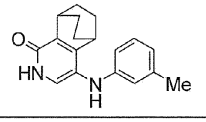
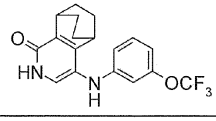
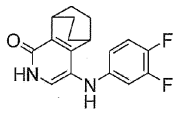
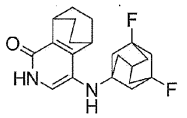
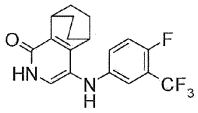
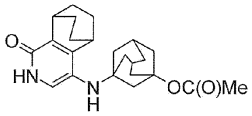
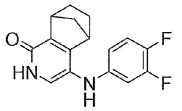
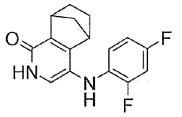
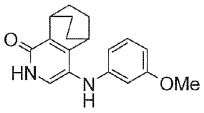
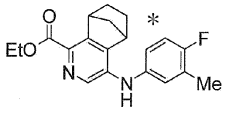
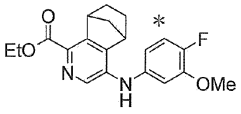
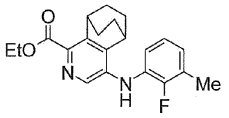
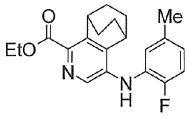
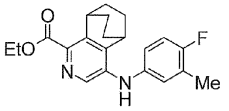
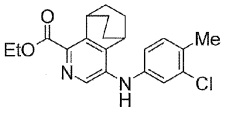
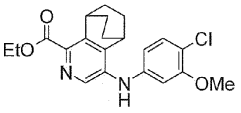
PEx	PSyn	Str	Data
286	35		ESI+:335
287	35		ESI+:269
288	35		ESI+:301
289	35		ESI+:278
290	35		ESI+:319/321
291	35		ESI+:281
292	35		ESI+:351

표 50

PEx	PSyn	Str	Data
293	35		ESI+:303
294	35		ESI+:361
295	35		ESI+:353
296	35		ESI+:383
297	35		ESI+:289
298	35		ESI+:289
299	39		ESI+:297

[0491]

표 51

PEx	PSyn	Str	Data
300	37		ESI+:341
301	37		ESI+:357
302	37		ESI+:355
303	37		ESI+:355
304	37		ESI+:355
305	37		ESI+:371/373
306	37		ESI+:387/389

[0492]

표 52

[0493]

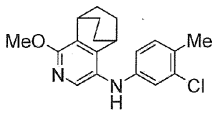
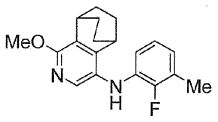
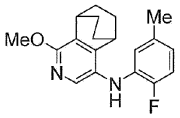
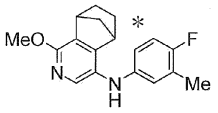
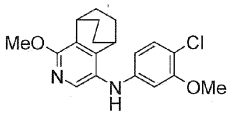
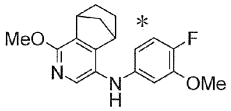
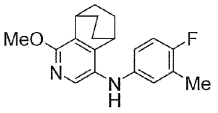
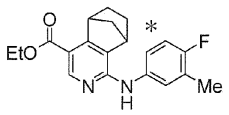
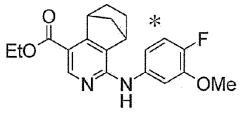
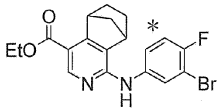
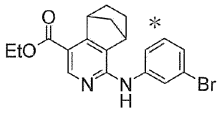
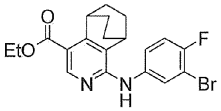
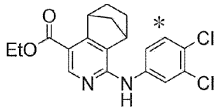
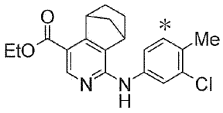
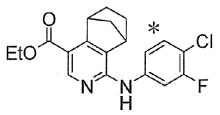
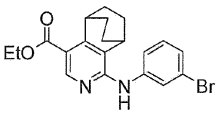
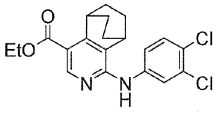
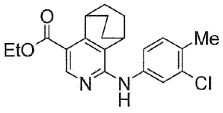
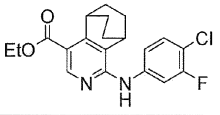
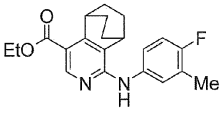
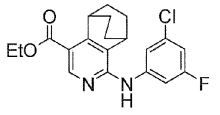
PEx	PSyn	Str	Data
307	34		ESI+:329/331
308	34		ESI+:313
309	34		ESI+:313
310	41		ESI+:299
311	34		ESI+:345/347
312	41		ESI+:315
313	41		ESI+:313

표 53

PEx	PSyn	Str	Data
314	21		ESI+:341
315	21		ESI+:357
316	21		ESI+:405/407
317	21		ESI+:387/389
318	21		ESI+:419/421
319	21		ESI+:377
320	21		ESI+:357

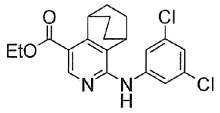
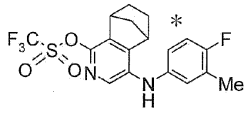
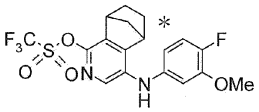
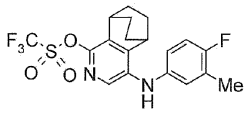
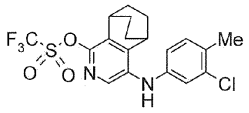
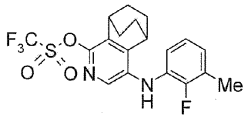
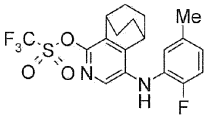
[0494]

표 54

PEx	PSyn	Str	Data
321	21		ESI+:361
322	21		ESI+:401/403
323	21		ESI+:391
324	21		ESI+:371
325	21		ESI+:375
326	21		ESI+:355
327	21		ESI+:357

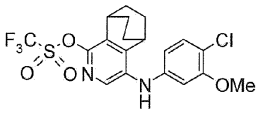
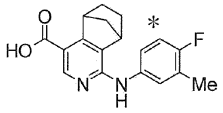
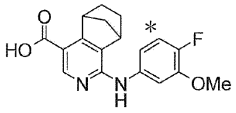
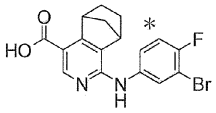
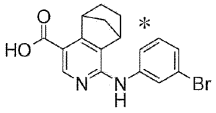
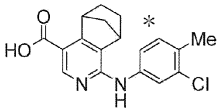
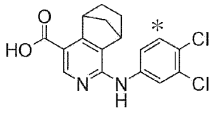
[0495]

표 55

PEx	PSyn	Str	Data
328	21		ESI+:391
329	36		ESI+:417
330	36		ESI+:433
331	36		ESI+:431
332	36		ESI+:447/449
333	36		ESI+:431
334	36		ESI+:431

[0496]

표 56

PEx	PSyn	Str	Data
335	36		ESI+:463/465
336	22		ESI+:313
337	22		ESI+:329
338	22		ESI+:377/379
339	22		ESI+:359/361
340	22		ESI+:329
341	22		ESI+:349

[0497]

표 57

[0498]

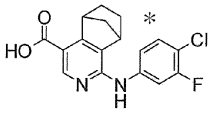
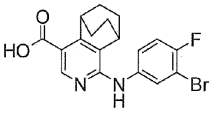
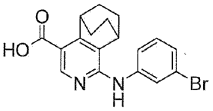
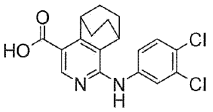
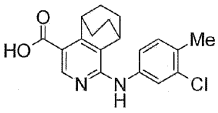
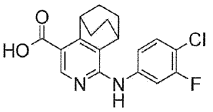
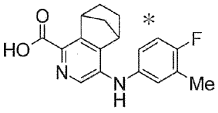
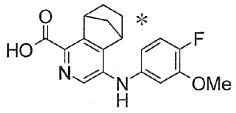
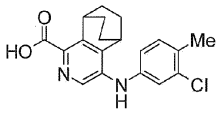
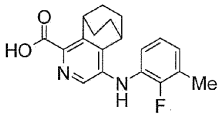
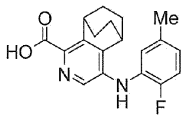
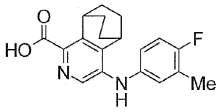
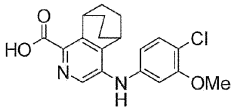
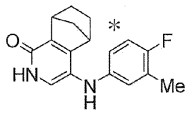
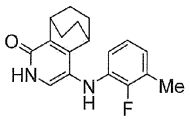
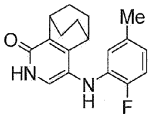
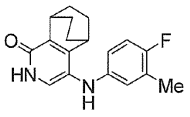
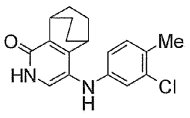
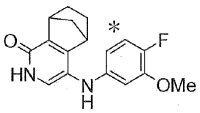
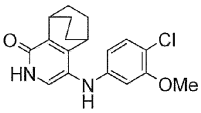
PEx	PSyn	Str	Data
342	22		ESI+:333
343	22		ESI+:391/393
344	22		ESI+:373/375
345	22		ESI+:363
346	22		ESI+:343
347	22		ESI+:347
348	38		ESI+:313

표 58

PEx	PSyn	Str	Data
349	38		ESI+:329
350	38		ESI+:343/345
351	38		ESI+:327
352	38		ESI+:327
353	38		ESI+:327
354	38		ESI+:359/361
355	35		ESI+:285

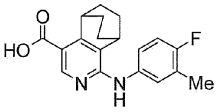
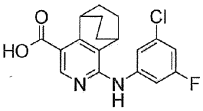
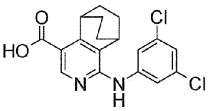
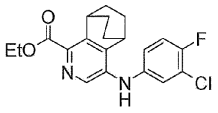
[0499]

표 59

PEx	PSyn	Str	Data
356	35		ESI+:299
357	35		ESI+:299
358	35		ESI+:299
359	35		ESI+:315/317
360	39		ESI+:301
361	39		ESI+:331/333

[0500]

표 60

PEx	PSyn	Str	Data
362	22		ESI+:327
363	22		ESI+:347
364	22		ESI+:363
365	37		ESI+:375/377

[0501]

표 61

[0502]

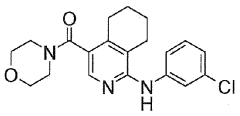
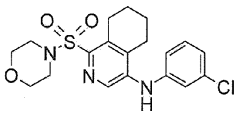
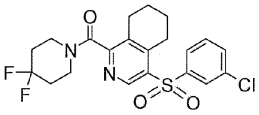
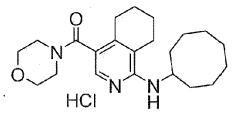
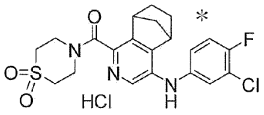
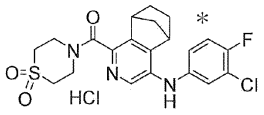
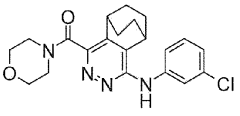
Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5-1	
5-2	
6	

표 62

[0503]

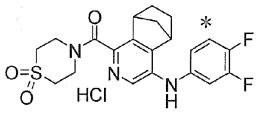
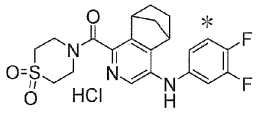
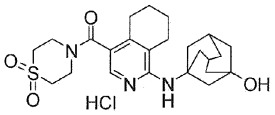
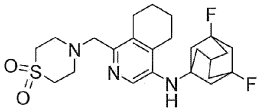
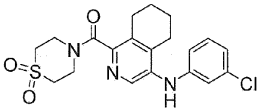
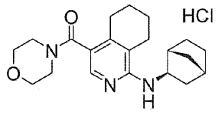
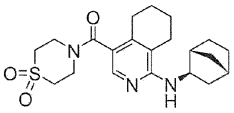
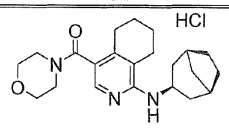
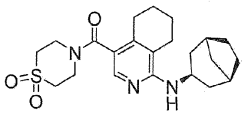
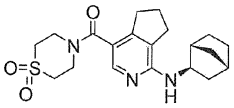
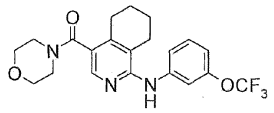
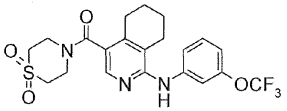
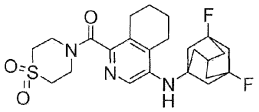
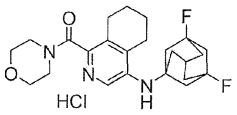
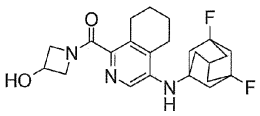
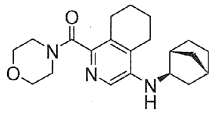
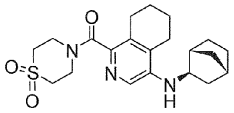
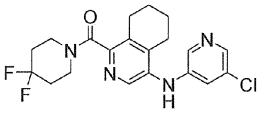
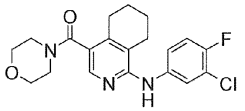
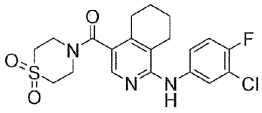
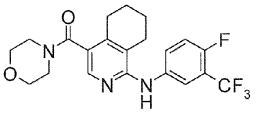
Ex	Str
7-1	
7-2	
8	
9	
10	
11	
12	

표 63

Ex	Str
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

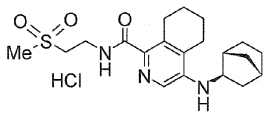
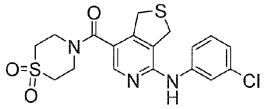
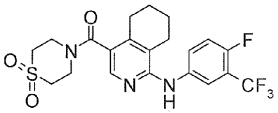
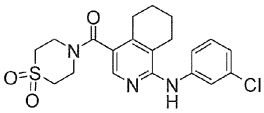
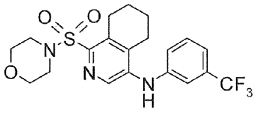
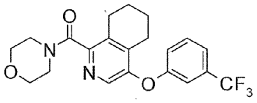
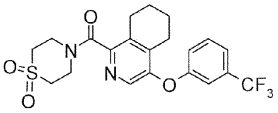
[0504]

표 64

Ex	Str
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

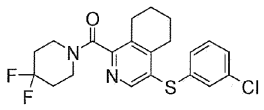
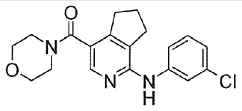
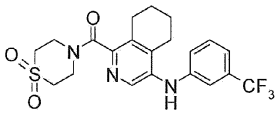
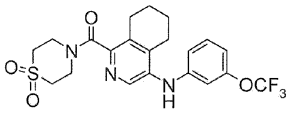
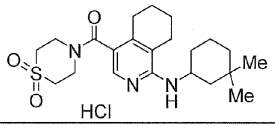
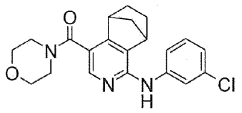
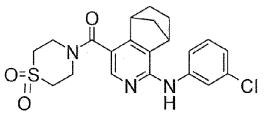
[0505]

표 65

Ex	Str
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

[0506]

표 66

Ex	Str
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0507]

표 67

[0508]

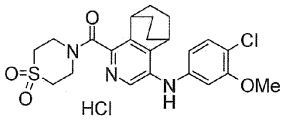
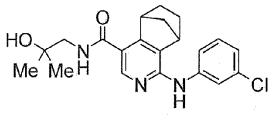
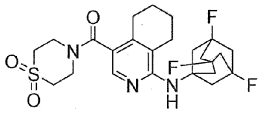
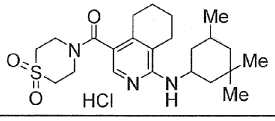
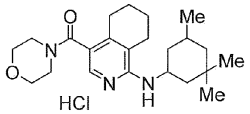
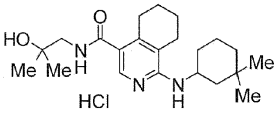
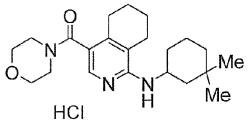
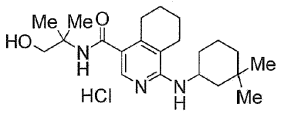
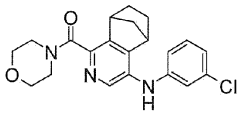
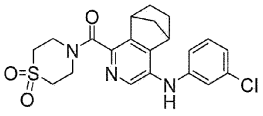
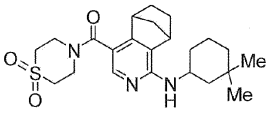
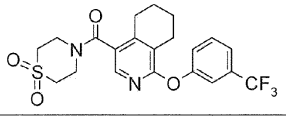
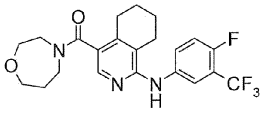
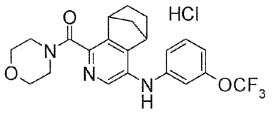
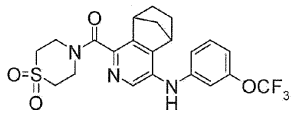
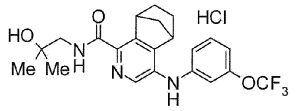
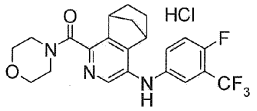
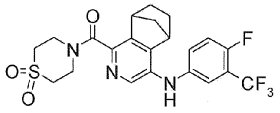
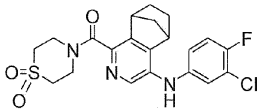
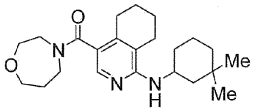
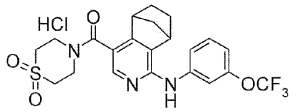
Ex	Str
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

표 68

Ex	Str
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

[0509]

표 69

Ex	Str
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

[0510]

표 70

[0511]

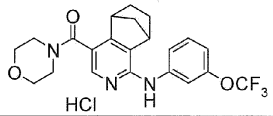
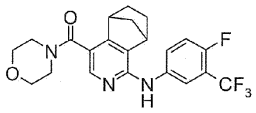
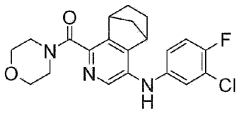
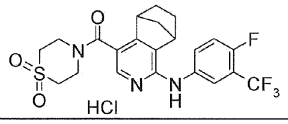
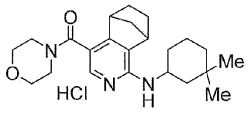
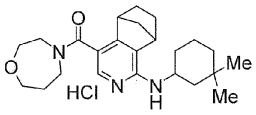
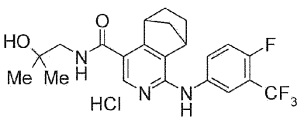
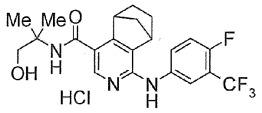
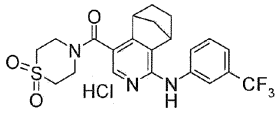
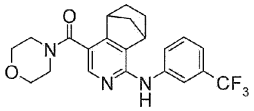
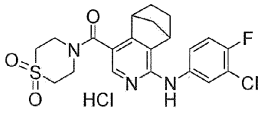
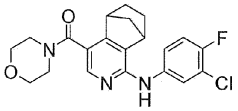
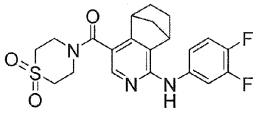
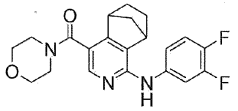
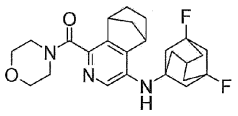
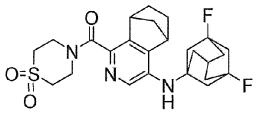
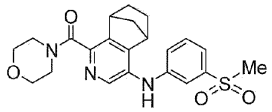
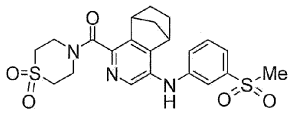
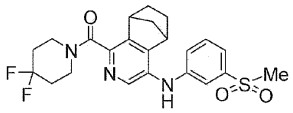
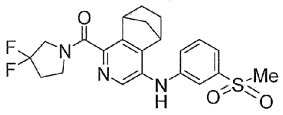
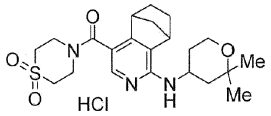
Ex	Str
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

표 71

Ex	Str
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

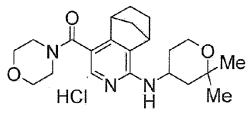
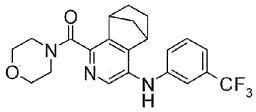
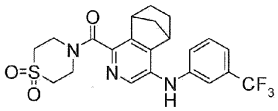
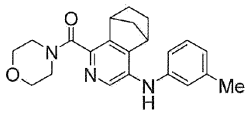
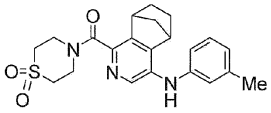
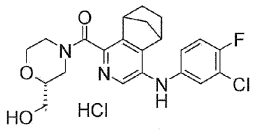
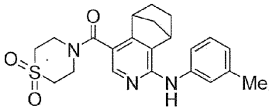
[0512]

표 72

Ex	Str
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

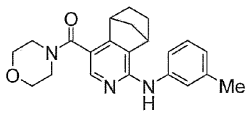
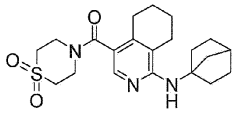
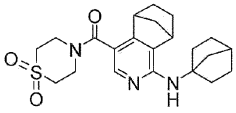
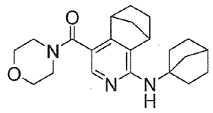
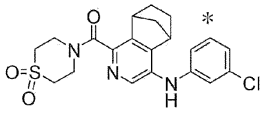
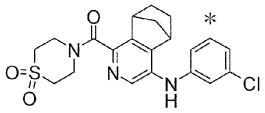
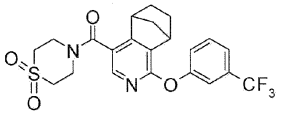
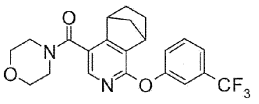
[0513]

표 73

Ex	Str
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

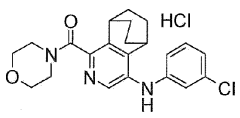
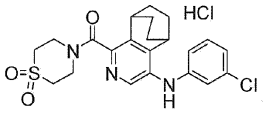
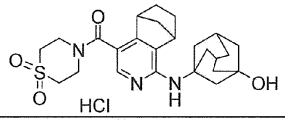
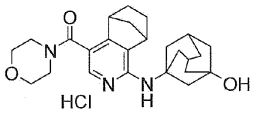
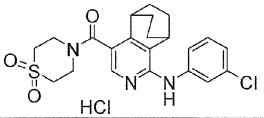
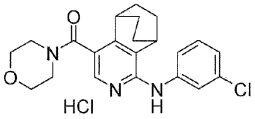
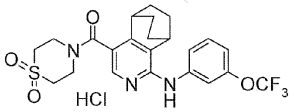
[0514]

표 74

Ex	Str
90	
91	
92	
93	
94 -1	
94 -2	
95	
96	

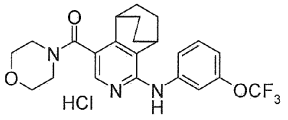
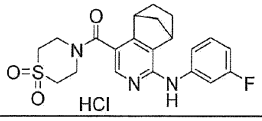
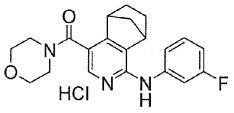
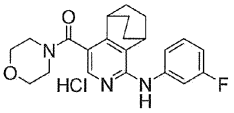
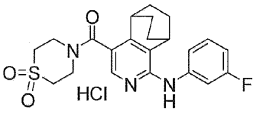
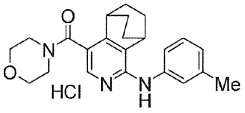
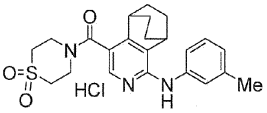
[0515]

표 75

Ex	Str
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

[0516]

표 76

Ex	Str
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

[0517]

표 77

[0518]

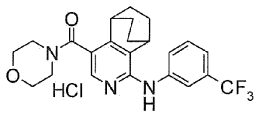
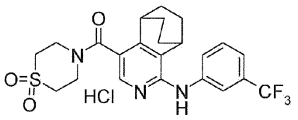
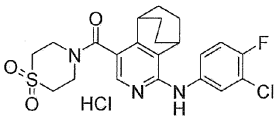
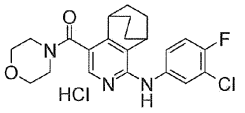
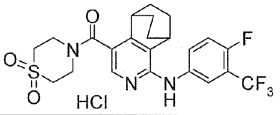
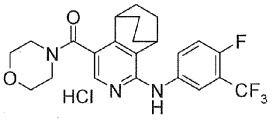
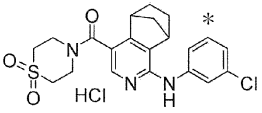
Ex	Str
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117-1	

표 78

[0519]

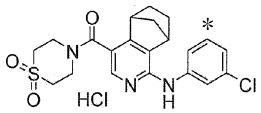
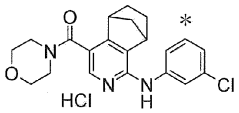
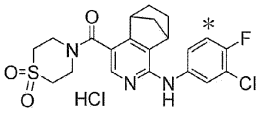
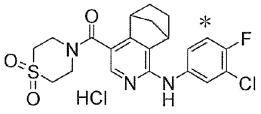
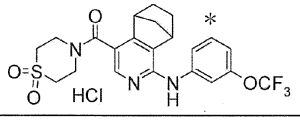
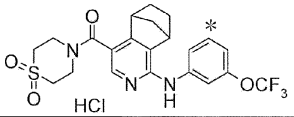
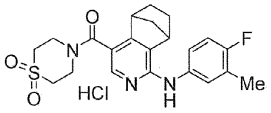
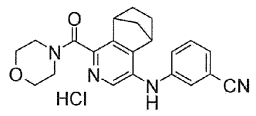
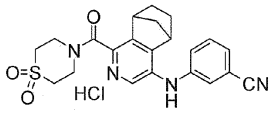
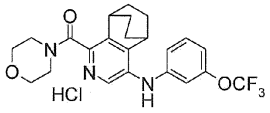
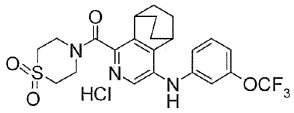
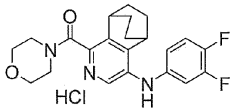
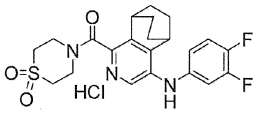
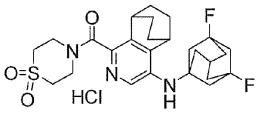
Ex	Str
117-2	
118	
119-1	
119-2	
120-1	
120-2	
121	

표 79

Ex	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

[0520]

표 80

[0521]

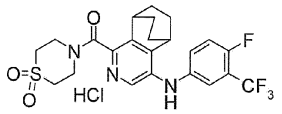
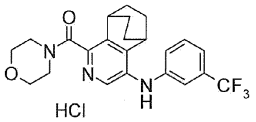
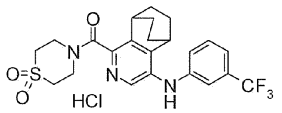
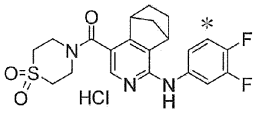
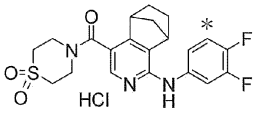
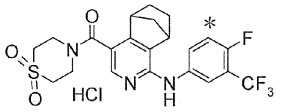
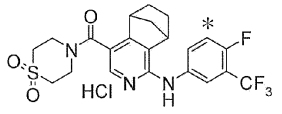
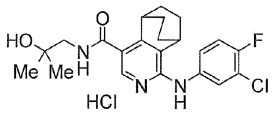
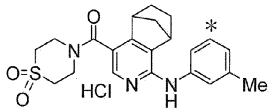
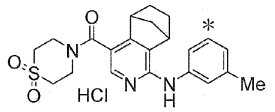
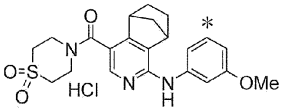
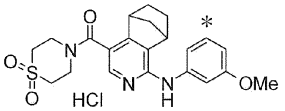
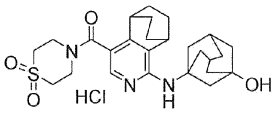
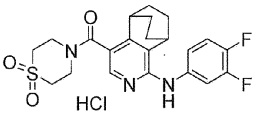
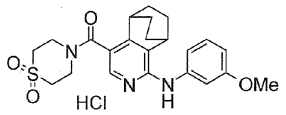
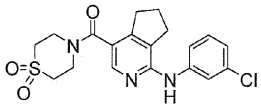
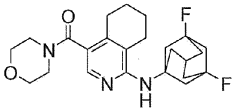
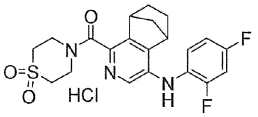
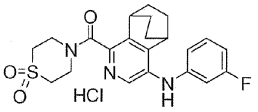
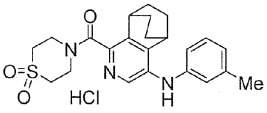
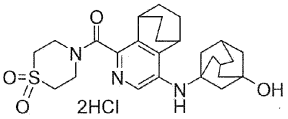
Ex	Str
129	
130	
131	
132 -1	
132 -2	
133 -1	
133 -2	

표 81

Ex	Str
134	
135 -1	
135 -2	
136 -1	
136 -2	
137	
138	

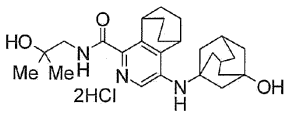
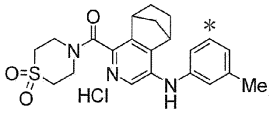
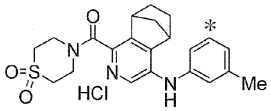
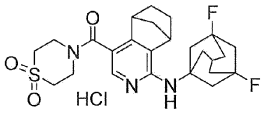
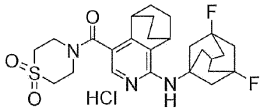
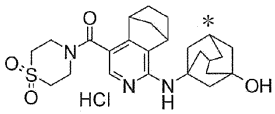
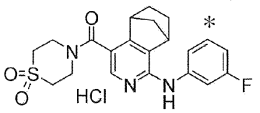
[0522]

표 82

Ex	Str
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

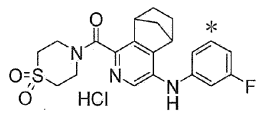
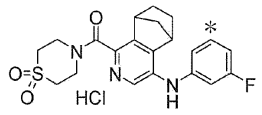
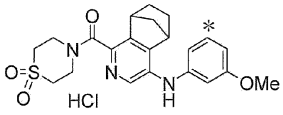
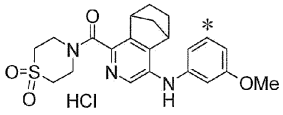
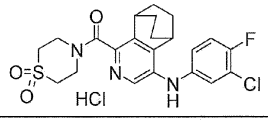
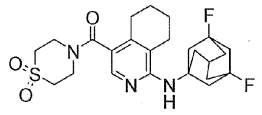
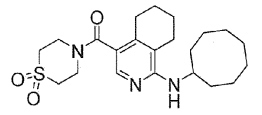
[0523]

표 83

Ex	Str
146	
147 -1	
147 -2	
148	
149	
150	
151	

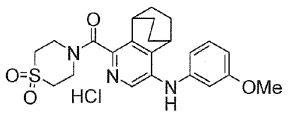
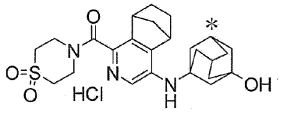
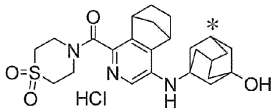
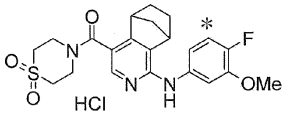
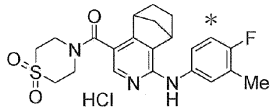
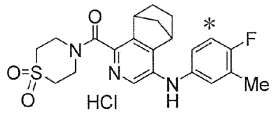
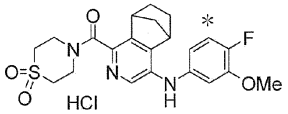
[0524]

표 84

Ex	Str
152 -1	
152 -2	
153 -1	
153 -2	
154	
155	
156	

[0525]

표 85

Ex	Str
157	
158 -1	
158 -2	
159	
160	
161	
162	

[0526]

표 86

[0527]

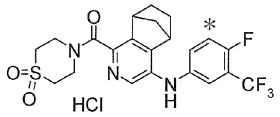
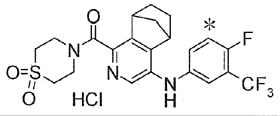
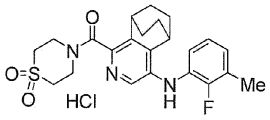
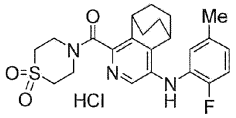
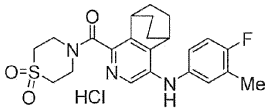
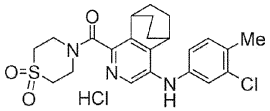
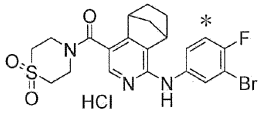
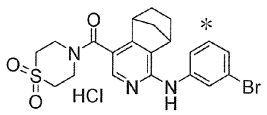
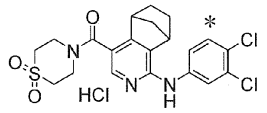
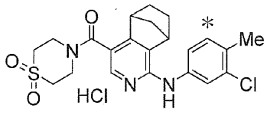
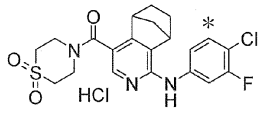
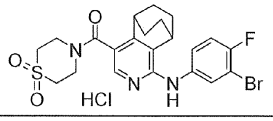
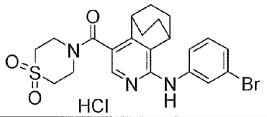
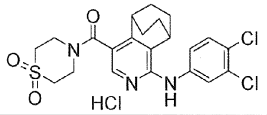
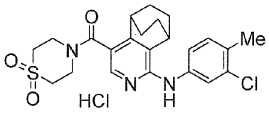
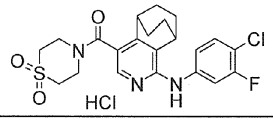
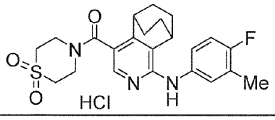
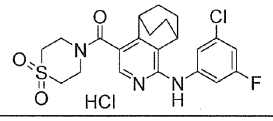
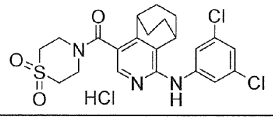
Ex	Str
163-1	
163-2	
164	
165	
166	
167	
168	

표 87

Ex	Str
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

[0528]

표 88

Ex	Str
176	
177	
178	
179	
180	

[0529]

표 89

Ex	Syn	Data
1	1	NMR1:1.63-1.86(4H,m),2.38-2.72(4H,m),3.12-3.38(2H,m),3.40-3.70(6H,m),6.95(1H,ddd,J=0.7,1.9,8.6Hz),7.26(1H,t,J=7.9Hz),7.6-7.66(1H,m),7.83(1H,s),7.88(1H,t,J=1.9Hz),8.04(1H,s);ESI+:372
2	2	NMR1:1.7-1.81(4H,m),2.59-2.65(2H,m),2.98-3.05(2H,m),3.42-3.49(4H,m),3.61-3.7(4H,m),6.98(1H,dd,J=2,7.9Hz),7.07(1H,dd,J=2.1,8.2Hz),7.13(1H,t,J=2Hz),7.3(1H,dd,J=7.9,8.2Hz),7.94(1H,s),8.19(1H,s);ESI+:408
3	3	NMR1:1.61-1.73(4H,m),1.87-2.14(4H,m),2.59-2.69(2H,m),2.81-2.89(2H,m),3.21-3.24(2H,m),3.76-3.79(2H,m),7.7(1H,dd,J=7.7,8Hz),7.85(1H,dd,J=1.9,8Hz),7.96(1H,dd,J=1.9,7.7Hz),8.04(1H,t,J=1.9Hz),9.02(1H,s);ESI+:455
4	4	NMR1:1.44-1.90(18H,m),2.38-2.56(2H,m),3.22-3.79(10H,m),4.00-4.11(1H,m),7.22-7.62(1H,m),7.71(1H,s);ESI+:372
5-1	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.90-2.01(2H,m),3.18-3.35(4H,m),3.58-3.64(2H,m),3.78-4.14(4H,m),7.09-7.15(1H,m),7.29(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.35(1H,t,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.55(1H,brs);ESI+:450,452;[α]D:-91.25(c=0.320,MeOH)
5-2	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.90-2.01(2H,m),3.18-3.35(4H,m),3.58-3.64(2H,m),3.78-4.14(4H,m),7.09-7.15(1H,m),7.29(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.35(1H,t,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.55(1H,brs);ESI+:450/452;[α]D:+116.73(c=0.245,MeOH)
6	6	NMR1:1.2-1.35(5H,m),1.75-1.88(5H,m),3.01-3.06(1H,m),3.3-3.34(2H,q),3.5-3.55(1H,m),3.6-3.64(4H,m),7.00(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),7.33(1H,dd,J=8.0,8.0Hz),7.70(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),8.05(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,s);ESI+:399
7-1	7	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.89-1.95(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.57-3.62(2H,m),3.82-3.96(4H,m),6.89-6.93(1H,m),7.10(1H,ddd,J=2.7,7,12.7Hz),7.3-7.37(1H,m),8.18(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:434;[α]D:-102.4(c=0.275,MeOH)
7-2	7	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.89-1.95(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.57-3.62(2H,m),3.82-3.96(4H,m),6.89-6.93(1H,m),7.10(1H,ddd,J=2.7,7,12.7Hz),7.3-7.37(1H,m),8.18(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:434;[α]D:+103.2(c=0.310,MeOH)
8	8	NMR1:1.45-1.54(1H,m),1.56-1.63(2H,m),1.64-1.75(5H,m),1.76-1.84(2H,),1.96-2.13(8H,m),2.25(2H,brs),2.42-2.51(1H,m),2.55-2.66(1H,m),3.58-3.84(8H,m),7.93(1H,s);ESI+:460
9	9	NMR1:1.63-1.85(10H,m),1.97-2.19(6H,m),2.38-2.51(3H,m),2.74-2.81(2H,m),2.83-2.9(4H,m),3.01-3.08(4H,m),3.59(2H,s),4.05(1H,s),7.99(1H,s);ESI+:466

[0530]

표 90

Ex	Syn	Data
10	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.56-2.62(2H,m),2.65-2.72(2H,m),3.1-3.18(2H,m),3.22-3.3(2H,m),3.56-3.64(2H,m),4.03-4.1(2H,m),6.84-6.9(2H,m),6.95(1H,t,J=2.1Hz),7.22(1H,t,J=8.1Hz),7.8(1H,s),8.2(1H,s);ESI+:420;Temp:250.5
11	4	NMR1:1.02-1.20(4H,m),1.36-1.84(10H,m),2.24-2.36(2H,m),2.38-2.52(2H,m),3.23-3.78(8H,m),6.80-7.40(1H,brs),7.74(1H,s),12.70-13.50(1H,brs);ESI+:356
12	1	NMR1:1.02-1.84(14H,m),2.18-2.44(4H,m),3.04-3.30(4H,m),3.62-3.88(4H,m),5.00-5.60(1H,brs),6.55(1H,s),7.84(1H,s);ESI+:404
13	4	NMR1:1.38-1.46(2H,m),1.55-1.90(12H,m),2.20-2.30(2H,m),2.36-2.44(2H,m),3.20-3.80(10H,m),4.10-4.22(1H,m),7.08-7.40(1H,brs),7.72(1H,s),13.22-13.62(1H,brs);ESI+:370
14	1	NMR1:1.34-1.84(16H,m),2.16-2.32(4H,m),3.06-3.24(4H,m),3.48-4.18(4H,m),4.25-4.40(1H,m),5.48(1H,d,J=7.7Hz),7.80(1H,s);ESI+:418
15	1	NMR1:1.00-1.70(8H,m),1.90-2.26(4H,m),2.57-2.92(4H,m),3.13-3.25(4H,m),3.73-3.95(4H,m),5.85(1H,brs),7.88-8.00(2H,m);ESI+:390
16	1	NMR1:1.70-1.79(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.61-2.72(2H,m),3.20-3.34(2H,brm),3.46-3.76(8H,brm),6.86-6.93(1H,m),7.35-7.42(1H,m),7.72-7.78(1H,m),7.85(1H,brs),7.87(1H,s),8.18(1H,s);ESI+:422;Temp:129.5
17	1	NMR1:1.69-1.79(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.60-2.71(2H,m),3.00-3.35(6H,brm),3.72(4H,brs),6.88-6.94(1H,m),7.36-7.43(1H,m),7.71-7.77(1H,m),7.88(1H,brs),8.04(1H,s),8.21(1H,s);ESI+:470.3
18	1	NMR1:1.6-1.68(2H,m),1.71-1.88(8H,m),2-2.23(6H,m),2.41-2.45(3H,m),2.57-2.65(2H,m),3.12-3.25(4H,m),3.56-3.64(2H,m),4-4.07(2H,m),4.34(1H,s),8.08(1H,s);ESI+:480
19	4	NMR1:1.66-1.73(2H,m),1.75-1.84(8H,m),2.01-2.26(6H,m),2.43-2.52(1H,m),2.55-2.62(4H,m),3.13-3.2(2H,m),3.5-3.56(2H,m),3.61-3.71(4H,m),6.55(1H,s),8.16(1H,s);ESI+:432
20	1	1HNMR:1.57-1.67(2H,m),1.69-1.87(8H,m),2-2.23(6H,m),2.43-2.53(3H,m),2.62-2.83(2H,m),3.71(1H,dd,J=4.3,10.4Hz),3.86(1H,dd,J=4.3,9.6Hz),4.17(1H,dd,J=6.8,10.4Hz),4.22(1H,dd,J=6.8,9.6Hz),4.33(1H,brs),4.4-4.48(1H,m),5.66(1H,d,J=6.2Hz),8.04(1H,s);ESI+:418
21	1	NMR1:1.05-1.17(2H,m),1.29-1.4(1H,m),1.4-1.57(4H,m),1.6-1.81(5H,m),2.19-2.26(2H,m),2.31-2.59(5H,m),3.09-3.18(2H,m),3.43-3.51(2H,m),3.55-3.68(4H,m),4.61(1H,d,J=5.7Hz),7.59(1H,s);ESI+:356

[0531]

표 91

Ex	Syn	Data
22	1	NMR1:1.05-1.3(3H,m),1.4-1.57(4H,m),1.6-1.81(5H,m),2.19-2.27(2H,m),2.31-2.5(3H,m),2.55-2.64(2H,m),3.08-3.17(2H,m),3.18-3.25(2H,m),3.55-3.64(2H,m),3.97-4.08(2H,m),4.7(1H,d,J=5.7Hz),7.61(1H,s);ESI+:404
23	1	NMR1:1.69-1.79(4H,m),1.88-2.12(4H,m),2.56-2.69(4H,m),3.24-3.32(2H,m),3.73-3.8(2H,m),7.28(1H,t,J=2.2Hz),8.02(1H,d,J=2.2Hz),8.04(1H,s),8.18(1H,d,J=2.2Hz),8.24(1H,s);ESI+:407
24	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.58-2.69(2H,m),3.20-3.33(2H,brm),3.48-3.77(8H,brm),7.31-7.37(1H,m),7.67(1H,ddd,J=2.7,4.3,9.0Hz),7.85(1H,s),8.02(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.07(1H,s);ESI+:390
25	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.57-2.70(2H,m),3.00-3.38(6H,brm),3.72(4H,brs),7.31-7.38(1H,m),7.68(1H,ddd,J=2.7,4.3,9.0Hz),8.01(1H,s),8.03(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.10(1H,s);ESI+:438
26	1	NMR1:1.68-1.80(2H,m),1.81-1.93(2H,m),2.59-2.77(2H,m),3.16-3.35(2H,brm),3.48-3.79(8H,brm),7.39-7.47(1H,m),7.85(1H,s),8.06-8.18(2H,m),8.24(1H,s);ESI+:424
27	4	NMR1:1.09-1.32(4H,m),1.42-1.59(5H,m),1.61-1.82(6H,m),2.22-2.28(2H,m),2.96-3.02(2H,m),3.03(3H,s),3.32-3.4(2H,m),3.62-3.7(2H,m),6.55(1H,s),7.65(1H,s),8.71(1H,brs);ESI+:392
28	1	NMR1:3.18-3.28(4H,m),3.80-4.00(4H,m),4.19-4.32(4H,m),7.01(1H,d,J=8Hz),7.31(1H,t,J=8Hz),7.66(1H,d,J=8Hz),7.95(1H,s),8.18(1H,s),8.53(1H,s);ESI+:424/426
29	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.58-2.72(2H,m),3.00-4.53(10H,brm),7.40-7.49(1H,m),8.02(1H,s),8.06-8.13(1H,m),8.18(1H,dd,J=2.7,6.0Hz),8.27(1H,s);ESI+:472
30	1	NMR1:1.63-1.90(4H,m),2.46-2.70(4H,m),3.02-3.36(4H,m),3.54-3.90(3H,m),4.18-4.45(1H,m),6.93-6.98(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.62-7.65(1H,m),7.90(1H,t,J=2.0Hz),8.00(1H,s),8.07(1H,s);ESI+:420;Temp:168.1
31	2	NMR1:1.71-1.81(4H,m),2.61-2.67(2H,m),2.99-3.06(2H,m),3.42-3.49(4H,m),3.63-3.69(4H,m),7.26(1H,d,J=7.9Hz),7.35-7.41(2H,m),7.5(1H,dd,J=7.9,8.2Hz),8.1(1H,s),8.22(1H,s);ESI+:442
32	1	NMR1:1.68-1.78(4H,m),2.57-2.71(4H,m),3.12-3.19(2H,m),3.48-3.55(2H,m),3.66(4H,b.s),7.24(1H,dd,J=2.3,8.2Hz),7.41(1H,b.s),7.5(1H,d,J=7.8Hz),7.61(1H,dd,J=7.8,8.2Hz),8.05(1H,s);ESI+:407
33	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.59-2.77(4H,m),3.09-3.18(2H,m),3.25-3.32(2H,m),3.56-3.65(2H,m),4.03-4.13(2H,m),7.28(1H,d,J=8.2Hz),7.43(1H,brs),7.52(1H,d,J=7.8Hz),7.62(1H,dd,J=7.8,8.2Hz),8.04(1H,s);ESI+:455

[0532]

표 92

Ex	Syn	Data
34	1	NMR1:1.67-1.78(4H,m),1.88-2.12(4H,m),2.61-2.75(4H,m),3.2-3.27(2H,m),3.73-3.8(2H,m),7.17-7.19(1H,m),7.36-7.4(3H,m),8.24(1H,s);ESI+:423
35	1	NMR1:1.90-2.15(2H,m),2.75-2.92(4H,m),3.38-3.65(8H,m),6.95(1H,dd,J=10,2Hz),7.28(1H,t,J=10Hz),7.70(1H,dd,J=10,2Hz),7.98(1H,s),8.00(1H,t,J=2Hz),8.43(1H,s);ESI+:358/360
36	1	NMR1:1.68-1.79(4H,m),2.59-2.61(2H,m),2.67-2.7(2H,m),3.11-3.17(2H,m),3.23-3.28(2H,m),3.59-3.62(2H,m),4.05-4.08(2H,m),7.13(1H,d,J=7.7Hz),7.19(1H,d,J=8.2Hz),7.24(1H,brs),7.43(1H,dd,J=7.7,8.2Hz),7.98(1H,s),8.23(1H,s);ESI+:454;Temp:183.2
37	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.56-2.62(2H,m),2.65-2.71(2H,m),3.11-3.17(2H,m),3.23-3.29(2H,m),3.59-3.62(2H,m),4.05-4.08(2H,m),6.76(1H,d,J=8.2Hz),6.86(1H,brs),6.94(1H,dd,J=1.7,8.2Hz),7.32(1H,t,J=8.2Hz),7.93(1H,s),8.23(1H,s);ESI+:470
38	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.07-1.24(2H,m),1.33-1.42(1H,m),1.49-1.63(3H,m),1.64-1.76(3H,m),1.77-1.86(2H,m),1.92-2.04(1H,m),2.32-2.46(1H,m),2.44-2.58(1H,m),2.54-2.68(2H,m),3.02-3.38(4H,brm),3.59-3.84(4H,brm),4.20-4.33(1H,m),7.39(1H,brs),8.00(1H,s);ESI+:420
39	1	NMR1:1-1.16(2H,m),1.51(1H,d,J=8.8Hz),1.65(1H,d,J=8.9Hz),1.86-1.96(2H,m),3.38-3.68(9H,m),3.84(1H,brs),6.9-6.94(1H,m),7.26(1H,t,J=8.1Hz),7.66-7.71(1H,m),7.97(1H,s),7.99(1H,t,J=2.1Hz),8.68(1H,s);ESI+:384
40	1	NMR1:1.01-1.17(2H,m),1.51(1H,d,J=8.9Hz),1.66(1H,d,J=8.9Hz),1.85-2(2H,m),3.23(4H,brs),3.47(1H,brs),3.84(1H,brs),3.9(4H,brs),6.89-6.96(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.63-7.72(1H,m),8.01(1H,t,J=2Hz),8.09(1H,s),8.31(1H,s),8.71(1H,s);ESI+:432
41	4	NMR1:1.22-1.38(4H,m),1.72-1.88(4H,m),3.18(3H,brs),3.34(2H,brs),3.42(1H,brs),3.71(2H,brs),3.81(3H,s),4.08(2H,brs),6.62(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),6.84(1H,d,J=2.4Hz),7.26(1H,d,J=8.8Hz),8.36(1H,s),8.41(1H,brs);ESI+:476/478
42	1	NMR1:1.02-1.1(2H,m),1.12(6H,s),1.49(1H,d,J=8.9Hz),1.61(1H,d,J=8.9Hz),1.9-1.96(2H,m),3.2-3.25(2H,m),3.83(1H,brs),3.92(1H,brs),4.54(1H,s),6.9-6.95(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.64-7.68(1H,m),7.97(1H,t,J=6.1Hz),8.06(1H,t,J=2Hz),8.34(1H,s),8.71(1H,s);ESI+:386
43	1	NMR1:1.63-1.72(2H,m),1.74-1.84(2H,m),2.07-2.17(3H,m),2.20-2.31(3H,m),2.35-2.46(8H,m),3.24(4H,brs),3.76(4H,brs),5.36(1H,s),7.90(1H,s);ESI+:498

[0533]

표 93

Ex	Syn	Data
44	4	NMR1:0.75-0.90(2H,m),0.90(1.5H,s),0.91(1.5H,s),0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.35-1.43(1H,m),1.48-1.59(2H,m),1.66-1.75(2H,m),1.75-1.85(2H,m),1.86-1.99(2H,m),2.33-2.46(1H,m),2.45-2.54(1H,m),2.55-266(2H,m),3.03-3.34(4H,brm),3.60-3.84(4H,brm),4.25-4.38(1H,m),7.42(1H,brs),7.99(1H,s);ESI+:434
45	4	NMR1:0.76-0.89(2H,m),0.90(1.5H,s),0.91(1.5H,s),0.99(3H,s),1.03(3H,s),1.35-1.44(1H,m),1.48-1.61(2H,m),1.67-1.76(2H,m),1.76-2.00(4H,m),2.35-2.46(1H,m),2.45-2.56(1H,m),2.59-2.78(2H,m),3.24-3.42(4H,brm),3.52-3.78(4H,brm),4.18-4.32(1H,m),7.39(1H,brs),7.74(1H,s);ESI+:386
46	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.08-1.24(2H,m),1.15(6H,s),1.34-1.42(1H,m),1.52-1.63(3H,m),1.65-1.76(3H,m),1.76-1.84(2H,m),1.90-1.99(1H,m),2.35-2.46(1H,m),2.45-2.54(1H,m),2.77-2.83(2H,m),3.22(2H,d,J=6.0Hz),4.18-4.30(1H,m),7.44(1H,brs),7.80(1H,s),8.46(1H,brs);ESI+:374
47	4	NMR1:0.99(3H,s),1.03(3H,s),1.06-1.24(2H,m),1.34-1.43(1H,m),1.51-1.63(3H,m),1.63-1.77(3H,m),1.77-1.87(2H,m),1.93-2.02(1H,m),2.34-2.46(1H,m),2.45-2.55(1H,m),2.59-2.79(2H,m),3.33(4H,brs),3.66(4H,brs),4.12-4.25(1H,m),7.41(1H,brs),7.75(1H,s);ESI+:372
48	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.08-1.25(2H,m),1.30(6H,s),1.34-1.42(1H,m),1.51-1.63(3H,m),1.65-1.85(5H,m),1.90-1.99(1H,m),2.34-2.45(1H,m),2.44-2.54(1H,m),2.73-2.81(2H,m),3.48(2H,brs),4.19-4.32(1H,m),7.40(1H,brs),7.72(1H,s),7.94(1H,brs);ESI+:373
49	1	NMR1:1.06-1.18(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.97(2H,m),3.36-3.57(6H,m),3.65(4H,brs),6.87(1H,dd,J=1.6,7.9Hz),6.94-6.99(2H,m),7.24(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),8.17(1H,s),8.32(1H,s);ESI+:384
50	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
51	1	NMR1:0.967(3H,s),0.974(1.5H,s),0.98(1.5H,s),1.01-1.27(6H,m),1.32-1.47(2H,m),1.48-1.68(4H,m),1.81-1.90(1H,m),1.91-2.04(1H,m),3.19-3.29(4H,m),3.43(1H,s),3.62(1H,s),3.84-4.01(4H,m),4.03-4.16(1H,m),6.14(1H,t,J=8.6Hz),7.91(1H,s);ESI+:432
52	1	NMR1:1.73-1.90(4H,m),2.61-2.75(2H,m),2.75-2.84(2H,m),3.02-3.37(4H,brm),3.50-3.86(4H,brm),7.49-7.54(1H,m),7.58(1H,s),7.60-7.65(1H,m),7.67-7.73(1H,m),7.95(1H,s);ESI+:455;Temp:181.9

[0534]

표 94

Ex	Syn	Data
53	1	NMR1:1.66-1.79(3H,m),1.81-1.93(3H,m),2.53-2.69(4H,m),3.35-3.43(2H,m),3.56-3.63(1H,m),3.64-3.82(5H,m),7.40-7.47(1H,m),7.85(1H,s),8.08-8.16(2H,m),8.23(1H,s);ESI+:438
54	4	NMR1:1.1-1.19(2H,m),1.57(1H,d,J=9Hz),1.73(1H,d,J=9Hz),1.92-2.01(2H,m),3.35-3.74(10H,m),6.87(1H,d,J=8.2Hz),7.02(1H,brs),7.12(1H,dd,J=1.6,8.2Hz),7.39(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,s),8.72(1H,s);ESI+:434
55	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.67(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.19-3.3(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.83-4.13(4H,m),6.81(1H,d,J=8.2Hz),6.92(1H,brs),7.05(1H,dd,J=1.6,8.2Hz),7.35(1H,t,J=8.2Hz),8.2(1H,s),8.49(1H,s);ESI+:482
56	4	NMR1:1.07-1.13(8H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.65(1H,d,J=9Hz),1.88-2(2H,m),3.2-3.3(2H,m),3.55(1H,brs),4.31-4.36(2H,m),6.83(1H,d,J=8.2Hz),6.96(1H,brs),7.08(1H,dd,J=1.5,8.2Hz),7.36(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,s),8.3(1H,t,J=6Hz),8.6(1H,s);ESI+:436
57	4	NMR1:1.12-1.18(2H,m),1.57(1H,d,J=9.1Hz),1.71(1H,d,J=9.1Hz),1.93-1.99(2H,m),3.36-3.71(10H,m),7.39-7.45(3H,m),8.22(1H,s),8.69(1H,s);ESI+:436
58	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.65(1H,d,J=9Hz),1.86-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.49(1H,brs),3.6(1H,brs),3.84-4.12(4H,m),7.31-7.43(3H,m),8.16(1H,s),8.45(1H,s);ESI+:484
59	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.50(1H,d,J=9.0Hz),1.65(1H,d,J=9.0Hz),1.87-1.96(2H,m),3.18-3.30(4H,m),3.50(1H,brs),3.60(1H,brs),3.83-4.14(4H,m),7.02-7.07(1H,m),7.18(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.31(1H,t,J=9.0Hz),8.13(1H,s),8.28(1H,brs);ESI+:450/452
60	1	NMR1:0.96(3H,s),0.98(3H,s),1.03-1.18(2H,m),1.21-1.31(1H,m),1.32-1.40(1H,m),1.44-1.54(1H,m),1.51-1.63(2H,m),1.63-1.74(3H,m),1.74-1.83(2H,m),1.83-1.92(1H,m),1.93-2.02(1H,m),2.27-2.39(2H,m),2.42-2.57(2H,m),3.36-3.45(2H,m),3.53-3.61(1H,m),3.63-3.78(5H,m),4.08-4.20(1H,m),5.37(1H,d,J=7.9Hz),7.68(1H,s);ESI+:386
61	4	NMR1:1.05-1.28(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.02(1H,d,J=8.0Hz),7.47(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),8.12(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:482
62	4	NMR1:1.06-1.16(1H,m),1.17-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.49(1H,s),3.54(4H,brs),3.65(4H,brs),3.91(1H,s),7.04(1H,d,J=7.9Hz),7.48(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),7.71(1H,d,J=8.1Hz),7.81(1H,s),7.99(1H,s),9.54(1H,brs);ESI+:434

[0535]

표 95

Ex	Syn	Data
63	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.56(1H,d,J=8.7Hz),1.70(1H,d,J=8.7Hz),1.89-2.03(2H,m),3.46(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.39-7.48(1H,m),7.99(1H,s),8.15-8.25(2H,m),8.80(1H,s);ESI+:436
64	1	NMR:1.06-1.19(2H,m),1.50(1H,d,J=9.0Hz),1.65(1H,d,J=9.0Hz),1.84-1.97(2H,m),3.36-3.44(1H,m),3.45-3.57(5H,m),3.60-3.71(4H,m),6.98-7.04(1H,m),7.14(1H,dd,J=6.6,2.4Hz),7.29(1H,t,J=9.0Hz),8.12(1H,s),8.29(1H,brs);ESI+:402
65	4	NMR1:1.06-1.16(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.06(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.93(4H,brs),7.47-7.54(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.10(1H,s),8.20(1H,dd,J=2.6,6.3Hz),9.33(1H,brs);ESI+:484
66	4	NMR1:1.00(3H,s),1.02(1.5H,s),1.03(1.5H,s),1.05-1.20(4H,m),1.34-1.51(2H,m),1.52-1.76(5H,m),1.90-2.08(3H,m),3.46(1H,s),3.54(4H,brs),3.70(4H,brs),3.88(0.5H,s),3.94(0.5H,s),4.06-4.20(1H,m),7.80(1H,s),8.09(1H,brs);ESI+:384
67	4	NMR1:1.00(3H,s),1.02(1.5H,s),1.03(1.5H,s),1.05-1.19(4H,m),1.33-1.81(8H,m),1.86-2.08(4H,m),3.48-3.84(9H,m),3.88(0.5H,s),3.94(0.5H,s),4.03-4.18(1H,m),7.80(1H,s),8.10(1H,brs);ESI+:398
68	4	NMR:1.08-1.17(1H,m),1.15(6H,s),1.16-1.24(1H,m),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.26(1H,dd,J=6.0,13.1Hz),3.28(1H,dd,J=6.1,13.1Hz),3.89(1H,s),4.01(1H,s),7.52-7.61(1H,m),7.96-8.04(1H,m),8.14-8.22(1H,m),8.30(1H,s),8.36(1H,brs),9.79(1H,brs);ESI+:438
69	4	NMR1:1.09-1.23(2H,m),1.34(6H,s),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.70(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.09(2H,m),3.52(2H,s),3.88(1H,s),3.94(1H,s),7.52-7.60(1H,m),7.73(1H,brs),7.94-8.04(1H,m),8.13-8.20(1H,m),8.22(1H,s),9.75(1H,brs);ESI+:438
70	4	NMR1:1.07-1.17(1H,m),1.18-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.74(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.91(1H,s),3.94(4H,brs),7.41(1H,d,J=7.6Hz),7.60(1H,dd,J=7.6,8.1Hz),8.01(1H,d,J=8.1Hz),8.13(1H,s),9.62(1H,brs);ESI+:466
71	1	NMR1:1.06-1.22(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.74(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.03(2H,m),3.46(1H,s),3.54(4H,brs),3.64(4H,brs),3.90(1H,s),7.24(1H,d,J=7.7Hz),7.51(1H,dd,J=7.7,8.3Hz),8.01(1H,s),8.15(1H,d,J=8.3Hz),8.88(1H,s);ESI+:418
72	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.16-1.27(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.04(2H,m),3.28(4H,brs),3.54(1H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65(1H,ddd,J=2.7,4.1,8.9Hz),8.04(1H,dd,J=2.7,6.7Hz),8.08(1H,s),9.41(1H,brs);ESI+:450

[0536]

표 96

Ex	Syn	Data
73	1	NMR:1.05-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.69(1H,d,J=8.9Hz),1.89-2.03(2H,m),3.45(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.31-7.37(1H,m),7.73(1H,ddd,J=2.7,4.2,9.1Hz),7.99(1H,s),8.14(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.72(1H,s);ESI+:402
74	1	NMR1:1.05-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.70(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.02(2H,m),3.27(4H,brs),3.51(1H,s),3.87(1H,s),3.94(4H,brs),7.36(1H,dd,J=9.3,19.8Hz),7.48-7.55(1H,m),8.04(1H,ddd,J=2.6,7.5,14.0Hz),8.10(1H,s),8.87(1H,s);ESI+:434
75	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.69(1H,d,J=8.9Hz),1.90-2.04(2H,m),3.46(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.34(1H,dd,J=9.3,19.9Hz),7.48-7.56(1H,m),7.99(1H,s),8.04(1H,ddd,J=2.7,7.5,14.2Hz),8.74(1H,s);ESI+:386
76	1	NMR:0.98-1.13(2H,m),1.45(1H,d,J=8.9Hz),1.54(1H,d,J=8.9Hz),1.73-2.19(14H,m),2.38-2.47(1H,m),3.38-3.76(10H,m),4.89(1H,s),7.99(1H,s);ESI+:444
77	1	NMR:0.97-1.15(2H,m),1.45(1H,d,J=8.8Hz),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.73-1.93(8H,m),1.99-2.2(7H,m),2.41-2.49(1H,m),3.23(3H,brs),3.56(1H,brs),3.75(1H,brs),3.88-4.11(4H,m),5.02(1H,s),8.02(1H,s);ESI+:492
78	1	NMR:1.08-1.2(2H,m),1.52(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),3.18(3H,s),3.37-3.7(12H,m),7.28-7.36(2H,m),7.46-7.51(2H,m),8.23(1H,s),8.6(1H,s);ESI+:428
79	1	NMR1:1.07-1.23(2H,m),1.52(1H,d,J=8.9Hz),1.68(1H,d,J=8.9Hz),1.86-1.99(2H,m),3.17-3.31(7H,m),3.5(1H,brs),3.61(1H,brs),3.85-4.13(4H,m),7.33-7.38(2H,m),7.49-7.53(2H,m),8.24(1H,s),8.65(1H,s);ESI+:476
80	1	NMR:1.07-1.2(2H,m),1.52(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.86-2.12(6H,m),3.19(3H,s),3.47-3.82(6H,m),7.31-7.37(2H,m),7.47-7.52(2H,m),8.23(1H,s),8.61(1H,s);ESI+:462
81	1	NMR:1.08-1.2(2H,m),1.51(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.87-1.99(2H,m),2.39-2.52(3H,m),3.19(3H,s),3.51(1H,brs),3.71-4.09(4H,m),7.34-7.39(2H,m),7.49-7.53(2H,m),8.26(1H,s),8.66(1H,s);ESI+:448
82	4	NMR:1.05-1.15(2H,m),1.23(3H,s),1.29(1.5H,s),1.30(1.5H,s),1.35-1.47(1H,m),1.51-1.67(2H,m),1.68-1.75(1H,m),1.76-1.85(1H,m),1.89-2.01(3H,m),3.30(4H,brs),3.50(4H,brs),3.67-3.75(1H,m),3.75-4.00(3H,m),4.39-4.52(1H,m),8.00(0.5H,s),8.01(0.5H,s);ESI+:434

[0537]

표 97

Ex	Syn	Data
83	4	NMR1:1.04-1.15(2H,m),1.23(3H,s),1.28(1.5H,s),1.29(1.5H,s),1.35-1.48(1H,m),1.52-1.66(2H,m),1.68-1.75(1H,m),1.76-1.88(1H,m),1.89-2.03(3H,m),3.41-3.50(5H,brm),3.64(4H,brs),3.68-3.79(2H,m),3.86(0.5H,s),3.92(0.5H,s),4.32-4.45(1H,m),7.83(1H,s);ESI+:386
84	1	NMR1:1.06-1.20(2H,m),1.52(1H,d,J=9.2Hz),1.67(1H,d,J=9.2Hz),1.85-2.00(2H,m),3.36-3.44(1H,m),3.44-3.58(5H,m),3.60-3.72(4H,m),7.15(1H,d,J=7.7Hz),7.23(1H,brs),7.25-7.30(1H,m),7.45(1H,dd,J=7.8,7.7Hz),8.20(1H,s),8.50(1H,s);ESI+:418
85	1	NMR:1.06-1.23(2H,m),1.52(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.86-2.00(2H,m),3.18-3.30(4H,m),3.49(1H,brs),3.61(1H,brs),3.83-3.98(2H,m),3.98-4.15(2H,m),7.18(1H,d,J=7.8Hz),7.27(1H,brs),7.29-7.34(1H,m),7.47(1H,dd,J=8.0,7.8Hz),8.21(1H,s),8.54(1H,s);ESI+:466
86	1	NMR1:1.06-1.20(2H,m),1.48(1H,d,J=9.0Hz),1.63(1H,d,J=9.0Hz),1.83-1.97(2H,m),2.25(3H,s),3.37-3.46(1H,m),3.47-3.58(5H,m),3.58-3.71(4H,m),6.71(1H,d,J=7.6Hz),6.82-6.89(2H,m),7.13(1H,t,J=7.6Hz),8.02(1H,s),8.13(1H,s);ESI+:364
87	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.49(1H,d,J=9.2Hz),1.63(1H,d,J=9.2Hz),1.84-1.97(2H,m),2.26(3H,s),3.18-3.28(4H,m),3.55(1H,brs),3.59(1H,brs),3.85-4.13(4H,m),6.74(1H,d,J=7.6Hz),6.86-6.92(2H,m),7.15(1H,t,J=7.6Hz),8.08(1H,s),8.13(1H,s);ESI+:412
88	4	NMR1:1.12-1.21(2H,m),1.58(1H,d,J=9.2Hz),1.73(1H,d,J=9.2Hz),1.93-2.02(2H,m),2.69-2.79(1H,m),2.92-3.05(1H,m),3.12-4.58(10H,m),7.11-7.17(1H,m),7.29-7.39(2H,m),8.19(1H,s),8.65(1H,brs);ESI+:432
89	1	NMR1:1.08-1.18(1H,m),1.19-1.29(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.76(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.07(2H,m),2.37(3H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.85(1H,s),3.94(4H,brs),7.03-7.13(1H,m),7.31-7.43(3H,m),8.02(1H,s),9.86(1H,brs);ESI+:412
90	1	NMR1:1.03-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.88-2.01(2H,m),2.31(3H,s),3.44(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,m),3.86(1H,s),6.76(1H,d,J=7.4Hz),7.17(1H,dd,J=7.4,8.1Hz),7.56(1H,s),7.61(1H,d,J=8.1Hz),7.95(1H,s),8.44(1H,s);ESI+:364
91	1	NMR1:1.36-1.46(m,2H),1.63-1.82(m,6H),1.83-1.93(m,4H),2.11-2.16(m,1H),2.35-2.42(m,2H),2.49-2.58(m,4H),3.22(brs,4H),3.79(brs,4H),5.68(s,1H),7.85(s,1H);ESI+:404
92	1	NMR1:0.99-1.09(2H,m),1.35-1.43(2H,m),1.44(1H,d,J=8.7Hz),1.58(1H,d,J=8.7Hz),1.67-1.79(4H,m),1.79-1.95(6H,m),2.10-2.16(1H,m),3.20-3.28(4H,m),3.42(1H,s),3.69(1H,s),3.85-4.02(4H,m),6.43(1H,s),7.91(1H,s);ESI+:416

[0538]

표 98

Ex	Syn	Data
93	1	NMR1:0.98-1.09(2H,m),1.35-1.43(2H,m),1.44(1H,d,J=8.7Hz),1.57(1H,d,J=8.7Hz),1.67-1.84(6H,m),1.85-1.96(4H,m),2.10-2.15(1H,m),3.37(1H,s),3.44-3.58(4H,m),3.61-3.66(4H,m),3.68(1H,s),6.36(1H,s),7.80(1H,s);ESI+:368
94-1	5	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,b.s),3.6(1H,b.s),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
94-2	5	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
95	1	NMR1:1.10-1.21(1H,m),1.24-1.34(1H,m),1.62(1H,d,J=9.1Hz),1.81(1H,d,J=9.1Hz),1.96-2.09(2H,m),3.28(4H,brs),3.59(1H,s),3.61(1H,s),3.84(4H,brs),7.49-7.54(1H,m),7.58-7.64(2H,m),7.67-7.73(1H,m),8.05(1H,s);ESI+:467
96	1	NMR1:1.09-1.19(1H,m),1.23-1.32(1H,m),1.63(1H,d,J=9.1Hz),1.81(1H,d,J=9.1Hz),1.95-2.09(2H,m),3.35(4H,s),3.52(1H,s),3.61(1H,s),3.63(4H,brs),7.48-7.53(1H,m),7.56-7.64(2H,m),7.65-7.72(1H,m),7.94(1H,s);ESI+:419
97	4	NMR1:1.27-1.31(4H,m),1.77-1.82(4H,m),3.09(1H,brs),3.26-3.3(3H,m),3.5-3.55(2H,m),3.68(4H,brs),6.86(1H,dd,J=1.7,7.6Hz),6.91(1H,dd,J=1.7,8.3Hz),6.96(1H,t,J=1.7Hz),7.24(1H,dd,J=7.6,8.3Hz),8.33(1H,s),8.41(1H,brs);ESI+:398
98	4	NMR1:1.27-1.3(4H,m),1.76-1.8(4H,m),3.15-3.2(3H,m),3.27-3.34(3H,m),3.69-3.74(2H,m),4.06-4.11(2H,m),6.85(1H,ddd,J=0.8,2.0,7.9Hz),6.9(1H,ddd,J=0.8,2.1,8.1Hz),6.96(1H,dd,J=2.0,2.1Hz),7.24(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),8.33(1H,s),8.40(1H,s);ESI+:446;Temp:165.3
99	4	NMR1:1.05-1.13(2H,m),1.44-1.54(2H,m),1.55-1.63(2H,m),1.64-1.78(4H,m),1.87-2.03(6H,m),2.06-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.50(1H,s),3.64-4.03(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:472
100	4	NMR1:1.04-1.14(2H,m),1.44-1.55(1H,m),1.56-1.63(1H,m),1.56-1.63(2H,m),1.65-1.78(4H,m),1.88-2.02(6H,m),2.07-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.45(1H,s),3.47-3.80(8H,brm),3.94(1H,s),7.88(1H,s);ESI+:424
101	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.75-1.90(4H,m),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.68(1H,s),3.79(4H,brs),7.09-7.16(1H,m),7.36-7.43(1H,m),7.57-7.62(1H,m),7.85(1H,s),8.14(1H,s),9.25(1H,brs);ESI+:446;Temp:159.1
102	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.10(1H,s),3.36(4H,brs),3.67(1H,s),3.70(4H,brs),7.08-7.15(1H,m),7.35-7.42(1H,m),7.56-7.62(1H,m),7.84(1H,s),8.01(1H,s),9.22(1H,brs);ESI+:398

[0539]

표 99

Ex	Syn	Data
103	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,brs),3.69(1H,s),3.78(4H,brs),6.99-7.05(1H,m),7.44-7.51(1H,m),7.67-7.72(1H,m),7.80(1H,s),8.15(1H,s),9.29(1H,brs);ESI+:496
104	4	NMR1:1.23-1.45(4H,m),1.76-1.91(4H,m),3.10(1H,s),3.35(4H,brs),3.56(4H,brs),3.68(1H,s),6.97-7.05(1H,m),7.43-7.50(1H,m),7.66-7.73(1H,m),7.78(1H,s),8.01(1H,s),9.23(1H,brs) ESI+:448
105	4	NMR:1.08-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),6.88(1H,dd,J=8.0,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=8.0,15.2Hz),7.47(1H,d,J=9.0Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),8.10(1H,s),9.35(1H,brs);ESI+:416
106	4	NMR:1.05-1.26(2H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.54(1H,s),3.54(4H,brs),3.65(4H,brs),3.90(1H,s),6.87(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.38(1H,dd,J=8.0,15.1Hz),7.47(1H,d,J=8.2Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),7.99(1H,s),9.30(1H,brs);ESI+:368
107	4	NMR1:1.18-1.42(4H,m),1.69-1.9(4H,m),3.07(1H,brs),3.32(2H,brs),3.43-3.78(7H,m),6.81-6.93(1H,m),7.32-7.43(2H,m),7.59(1H,d,J=11.8Hz),7.96(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:382
108	4	NMR1:1.2-1.41(4H,m),1.71-1.9(4H,m),3.1(1H,brs),3.3(4H,brs),3.65(1H,brs),3.75(4H,brs),6.8-6.92(1H,m),7.32-7.43(2H,m),7.61(1H,d,J=12Hz),8.1(1H,s),9.27(1H,brs);ESI+:430
109	4	NMR1:1.2-1.42(4H,m),1.73-1.9(4H,m),2.33(3H,s),3.09(1H,brs),3.33(2H,brs),3.43-3.76(7H,m),7.05(1H,d,J=6.6Hz),7.27-7.37(3H,m),7.85(1H,s),9.63(1H,brs);ESI+:378
110	4	NMR1:1.22-1.4(4H,m),1.74-1.87(4H,m),2.33(3H,s),3.05-3.39(5H,m),3.49-3.98(5H,m),7.03(1H,brs),7.26-7.4(3H,m),8(1H,s),9.51(1H,brs);ESI+:426
111	4	NMR1:1.19-1.41(4H,m),1.72-1.87(4H,m),3.06(1H,brs),3.31(2H,brs),3.42-3.78(7H,m),7.31(1H,d,J=7.4Hz),7.53(1H,t,J=7.9Hz),7.94-8.01(2H,m),8.04(1H,s),9.14(1H,s);ESI+:432
112	4	NMR1:1.22-1.39(4H,m),1.73-1.86(4H,m),3.1(1H,brs),3.29(4H,brs),3.65(1H,brs),3.75(4H,brs),7.32(1H,d,J=7.5Hz),7.54(1H,t,J=8Hz),7.97(1H,d,J=8.1Hz),8.07(1H,s),8.12(1H,s),9.19(1H,brs);ESI+:480;Temp:159.8
113	4	NMR1:1.24-1.44(4H,m),1.75-1.92(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,brs),3.68(1H,s),3.78(4H,brs),7.41-7.48(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.7,4.2,8.9Hz),7.96-8.01(1H,m),8.11(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:464
114	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.11(1H,s),3.35(4H,brs),3.56(4H,brs),3.70(1H,s),7.42-7.50(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.7,4.2,8.9Hz),7.92-7.98(1H,m),7.97(1H,s),9.49(1H,brs);ESI+:416

[0540]

표 100

Ex	Syn	Data
115	4	NMR:1.24-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.68(1H,s),3.77(4H,brs),7.48-7.56(1H,m),7.99(1H,s),8.02-8.08(1H,m),8.11-8.17(1H,m),8.13(1H,s),9.31(1H,brs);ESI+:498
116	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.76-1.92(4H,m),3.10(1H,s),3.34(4H,brs),3.47-3.80(5H,m),7.46-7.55(1H,m),7.99(1H,s),8.03-8.09(1H,m),8.11(1H,dd,J=2.6,6.4Hz),9.23(1H,brs);ESI+:450
117-1	4	NMR1:1.06-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),7.14(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,dd,J=7.6,8.2Hz),7.62(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),8.11(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:432;[a]D:+81.4(c=0.535,MeOH)
117-2	4	NMR1:1.06-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),7.14(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,dd,J=7.6,8.2Hz),7.62(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),8.11(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:432;[a]D:-77.1(c=0.53,MeOH);Temp:178.7
118	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.17-1.28(1H,m),1.59(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.49(1H,s),3.56(4H,brs),3.65(4H,brs),3.89(1H,s),7.14(1H,d,J=7.4Hz),7.40(1H,dd,J=7.4,8.2Hz),7.60(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),7.98(1H,s),9.49(1H,brs);ESI+:384;[a]D:+74.0(c=0.525,MeOH)
119-1	4	NMR1:1.02-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.89-2(2H,m),3.25(4H,brs),3.5(1H,brs),3.84(1H,brs),3.9(4H,brs),7.4(1H,t,J=9.1Hz),7.59-7.65(1H,m),8.01(1H,dd,J=2.4,6.7Hz),8.05(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:450;[a]D:+68.0(c0.525,MeOH)
119-2	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.16-1.27(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.04(2H,m),3.28(4H,brs),3.54(1H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65(1H,ddd,J=2.7,4.1,8.9Hz),8.04(1H,dd,J=2.7,6.7Hz),8.08(1H,s),9.41(1H,brs);ESI+:450;[a]D:-71.5(c=0.465,MeOH);Temp:147.3
120-1	1	NMR1:1.02-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9.2Hz),1.69(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2(2H,m),3.25(4H,brs),3.49(1H,brs),3.86(1H,brs),3.9(4H,b.s),6.96(1H,d,J=7.8Hz),7.43(1H,t,J=8.3Hz),7.7(1H,d,J=8.3Hz),7.85(1H,s),8.08(1H,s),9.26(1H,brs);ESI+:482;[a]D:+70.4(c0.490,MeOH)
120-2	4	NMR1:1.05-1.28(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.02(1H,d,J=8.0Hz),7.47(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),8.12(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:482;[a]D:-76.4(c=0.495,MeOH);Temp:162.3

[0541]

표 101

Ex	Syn	Data
121	4	NMR1:1.03-1.23(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.7(1H,d,J=8.8Hz),1.89-2.02(2H,m),2.25(3H,d,J=1.5Hz),3.24(4H,brs),3.51(1H,brs),3.8(1H,brs),7.18(1H,t,J=9Hz),7.37-7.51(2H,m),7.95(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:430
122	4	NMR1:1.11-1.18(2H,m),1.56(1H,d,J=9.1Hz),1.72(1H,d,J=9.1Hz),1.92-1.99(2H,m),3.38-3.72(10H,m),7.31(1H,dt,J=7.5,1.2Hz),7.36-7.42(2H,m),7.46(1H,t,J=7.9Hz),8.28(1H,s),8.7(1H,brs);ESI+:375
123	4	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.88-1.99(2H,m),3.2-3.31(4H,m),3.53(1H,brs),3.61(1H,brs),3.84-4.14(4H,m),7.29(1H,dt,J=7.5,1.2Hz),7.34-7.38(2H,m),7.45(1H,t,J=8Hz),8.24(1H,s),8.6(1H,brs);ESI+:423
124	4	NMR1:1.26-1.31(4H,m),1.77-1.81(4H,m),3.09(1H,brs),3.25-3.27(2H,m),3.31(1H,brs),3.51-3.53(2H,m),3.68(4H,brs),6.77(1H,d,J=8.2Hz),6.87(1H,brs),6.95(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,t,J=8.2Hz),8.35(1H,s),8.47(1H,brs);ESI+:448
125	4	NMR1:1.27-1.32(4H,m),1.76-1.81(4H,m),3.15-3.19(3H,m),3.3-3.33(3H,m),3.7-3.72(2H,m),4.02-4.04(2H,m),6.78(1H,d,J=8.2Hz),6.89(1H,brs),6.97(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,t,J=8.2Hz),8.36(1H,s),8.48(1H,brs);ESI+:496;Temp:178.2
126	4	NMR1:1.25-1.31(4H,m),1.76-1.82(4H,m),3.09(1H,brs),3.23-3.27(2H,m),3.32(1H,b.s),3.51-3.53(2H,m),3.66(4H,brs),6.74-6.81(1H,m),6.96(1H,ddd,J=2.7,7,13Hz),7.25-7.33(1H,m),8.29(1H,s),8.32(1H,brs);ESI+:400
127	4	NMR1:1.27-1.31(4H,m),1.77-1.81(4H,m),3.17-3.19(3H,m),3.31-3.38(3H,m),3.69-3.73(2H,m),4.03-4.07(2H,m),6.81-6.85(1H,m),7.03(1H,ddd,J=2.6,7,12.8Hz),7.28-7.35(1H,m),8.31(1H,s),8.38(1H,brs);ESI+:448;Temp:177.4
128	4	NMR1:1.2-1.28(4H,m),1.73-1.83(10H,m),1.99-2.19(7H,m),2.42-2.5(1H,m),3.13-3.22(3H,m),3.28-3.36(2H,m),3.57-3.61(1H,m),3.66-3.72(2H,m),4.05-4.1(2H,m),8.22(1H,s);ESI+:506
129	4	NMR1:1.26-1.32(4H,m),1.76-1.82(4H,m),3.15-3.19(3H,m),3.29-3.34(3H,m),3.68-3.74(2H,m),4.06-4.1(2H,m),7.29-7.33(2H,m),7.36-7.41(1H,m),8.32(1H,s),8.49(1H,brs);ESI+:498
130	4	NMR1:1.30(4H,d,J=10.8Hz),1.81(4H,d,J=10.8Hz),3.11(1H,brs),3.28(2H,t,J=4.5Hz),3.37(1H,brs),3.54(2H,t,J=4.5Hz),3.69(4H,s),7.19(1H,d,J=7.8Hz),7.26-7.32(2H,m),7.47(1H,dd,J=8.0,7.8Hz),8.39(1H,s),8.73(1H,brs);ESI+:432
131	4	NMR1:1.30(4H,d,J=8.2Hz),1.80(4H,d,J=8.2Hz),3.16-3.25(3H,m),3.29-3.38(3H,m),3.68-3.76(2H,m),4.05-4.14(2H,m),7.18(1H,d,J=7.7Hz),7.26-7.32(2H,m),7.47(1H,dd,J=7.8,7.7Hz),8.38(1H,s),8.67(1H,brs);ESI+:480

[0542]

표 102

Ex	Syn	Data
132-1	4	NMR1:1.02-1.20(2H,m),1.53(1H,d,J=9.2Hz),1.68(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2.00(2H,m),3.24(4H,brs),3.49(1H,s),3.85(1H,s),3.90(4H,brs),7.34-7.47(2H,m),7.87-7.96(1H,m),8.05(1H,s),9.26(1H,brs);ESI+:434;[a]D:+75.0(c0.550,MeOH)
132-2	4	NMR1:1.06-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.39-7.51(2H,m),7.93(1H,dd,J=7.7,13.5Hz),8.08(1H,s),9.44(1H,brs);ESI+:434;[a]D:-73.4(c=0.40,MeOH)
133-1	4	NMR1:1.03-1.21(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.68(1H,d,J=8.8Hz),1.89-2.00(2H,m),3.24(4H,brs),3.49(1H,s),3.84(1H,s),3.90(4H,brs),7.46(1H,t,J=9.8Hz),8.04-8.10(1H,m),8.06(1H,s),8.17(1H,dd,J=2.6,6.0Hz),9.24(1H,brs);ESI+:484;[a]D:+60.0(c0.485,MeOH)
133-2	4	NMR:1.06-1.16(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.06(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.93(4H,brs),7.47-7.54(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.10(1H,s),8.20(1H,dd,J=2.6,6.3Hz),9.33(1H,brs);ESI+:484;[a]D:-65.5(c=0.535,MeOH);Temp:178.2
134	4	NMR:1.15(6H,s),1.27-1.40(4H,m),1.77-1.90(4H,m),3.25(1H,s),3.26(1H,s),3.67(2H,s),7.42-7.50(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.8,4.2,9.0Hz),7.96-8.02(1H,m),8.15(1H,s),8.33(1H,brs),9.34(1H,brs);ESI+:418
135-1	4	NMR:1.03-1.25(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.72(1H,d,J=9.2Hz),1.86-2.04(2H,m),2.33(3H,s),3.25(4H,brs),3.51(1H,s),3.81(1H,s),3.90(4H,brs),6.95-7.08(1H,m),7.26-7.41(3H,m),7.97(1H,s),9.65(1H,brs);ESI+:412
135-2	4	NMR:1.08-1.18(1H,m),1.19-1.29(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.76(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.07(2H,m),2.37(3H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.85(1H,s),3.94(4H,brs),7.03-7.13(1H,m),7.31-7.43(3H,m),8.02(1H,s),9.86(1H,brs);ESI+:412;[a]D:-89.3(c=0.44,MeOH)
136-1	4	NMR:1.03-1.25(2H,m),1.55(1H,d,J=8.8Hz),1.71(1H,d,J=8.8Hz),1.90-2.02(2H,m),3.25(4H,brs),3.51(1H,s),3.77(3H,s),3.84(1H,s),3.90(4H,brs),6.75(1H,d,J=8.0Hz),7.15(1H,d,J=8.0Hz),7.22(1H,s),7.31(1H,t,J=8.0Hz),7.99(1H,s),9.58(1H,brs);ESI+:428
136-2	4	NMR1:1.07-1.18(1H,m),1.18-1.29(1H,m),1.59(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.81(3H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),6.79(1H,d,J=6.9Hz),7.18(1H,d,J=7.7Hz),7.26(1H,s),7.35(1H,dd,J=6.9,7.7Hz),8.03(1H,s),9.66(1H,brs);ESI+:428;[a]D:-78.7(c=0.44,MeOH)
137	4	NMR:1.22-1.33(4H,m),1.44-1.53(1H,m),1.55-1.63(2H,m),1.65-1.82(7H,m),1.95-2.04(4H,m),2.05-2.13(2H,m),2.26(2H,brs),3.09(1H,s),3.52-3.98(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:486

[0543]

표 103

Ex	Syn	Data
138	4	NMR1:1.24-1.44(4H,m),1.74-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,brs),3.69(1H,s),3.78(4H,brs),7.40-7.52(2H,m),7.82-7.94(1H,m),8.11(1H,s),9.34(1H,brs);ESI+:448;Temp:159.4
139	4	NMR1:1.27-1.47(4H,m),1.74-1.92(4H,m),3.16(1H,s),3.36(4H,brs),3.74(1H,s),3.81(3H,s),4.20(4H,brs),6.83(1H,d,J=7.4Hz),7.14(1H,d,J=7.8Hz),7.21(1H,s),7.38(1H,dd,J=7.4,7.8Hz),8.07(1H,s),9.73(1H,brs);ESI+:442
140	1	NMR1:2.00-2.15(2H,m),2.80-2.95(4H,m),3.15-3.27(4H,m),3.75-4.05(4H,m),6.96(1H,dd,J=8,2Hz),7.28(1H,t,J=8Hz),7.70(1H,dd,J=8,2Hz),8.02(1H,t,J=2Hz),8.11(1H,s),8.47(1H,s);ESI+:406/408
141	1	NMR1:1.58-1.84(8H,m),1.94-2.12(4H,m),2.22-2.46(6H,m),3.42-3.68(4H,m),5.12(1H,s),7.68(1H,s);ESI+:432
142	4	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.67(1H,d,J=9Hz),1.87-1.98(2H,m),3.19-3.29(4H,m),3.56-3.61(2H,m),3.8-3.98(4H,m),7.06-7.11(1H,m),7.28-7.39(2H,m),7.73(1H,d,J=2Hz),8.14(1H,brs);ESI+:434
143	4	NMR1:1.30(4H,d,J=7.4Hz),1.80(4H,d,J=7.4Hz),3.15-3.25(3H,m),3.29-3.41(3H,m),3.68-3.77(2H,m),4.04-4.14(2H,m),6.63-6.71(1H,m),6.77-6.88(2H,m),7.27(1H,q,J=7.9Hz),8.37(1H,s),8.51(1H,brs);ESI+:430
144	4	NMR1:1.31(4H,d,J=8.8Hz),1.79(4H,d,J=7.6Hz),2.26(3H,s),3.15-3.26(3H,m),3.26-3.37(2H,m),3.45(1H,brs),3.68-3.76(2H,m),4.03-4.13(2H,m),6.78(1H,d,J=7.6Hz),6.87-6.94(2H,m),7.18(1H,t,J=7.6Hz),8.26(1H,s);ESI+:426
145	4	NMR1:1.23-1.38(4H,m),1.42-1.60(6H,m),1.73-1.95(10H,m),2.22-2.30(2H,m),3.09-3.26(3H,m),3.28-3.43(2H,m),3.61-3.76(3H,m),4.05-4.19(2H,m),8.43(1H,s);ESI+:486
146	4	NMR1:1.13(6H,s),1.30(4H,d,J=6.8Hz),1.44-1.48(2H,m),1.49-1.58(4H,m),1.75-1.91(10H,m),2.23-2.28(2H,m),3.26(2H,d,J=6.4Hz),3.62(1H,brs),4.22(1H,brs),8.41-8.55(2H,m);ESI+:440
147-1	5	NMR1:1.11-1.21(2H,m),1.56(1H,d,J=9.0Hz),1.71(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.00(2H,m),2.28(3H,s),3.22-3.33(4H,m),3.60(1H,brs),3.69(1H,brs),3.79-4.14(4H,brs),6.83(1H,d,J=7.5Hz),6.94-7.01(2H,m),7.21(1H,dd,J=7.5,7.4Hz),8.15(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:412;[a]D:-130.9(c=0.555,MeOH)
147-2	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.54(1H,d,J=9.2Hz),1.69(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2.00(2H,m),2.28(3H,s),3.20-3.32(4H,m),3.60(1H,brs),3.66(1H,brs),3.78-4.14(4H,brs),6.81(1H,d,J=7.5Hz),6.92-6.99(2H,m),7.20(1H,dd,J=7.8,7.5Hz),8.15(1H,s),8.36(1H,brs);ESI+:412;[α]D:+132.20(c=0.295,MeOH)

[0544]

표 104

Ex	Syn	Data
148	4	NMR1:1.03-1.13(2H,m),1.46-1.53(1H,m),1.61-1.69(1H,m),1.77-1.86(2H,m),1.87-1.99(5H,m),2.01-2.12(2H,m),2.22-2.36(3H,m),2.36-2.50(2H,m),2.45-2.52(1H,m),3.48(1H,s),3.85(1H,s),3.93(4H,brs),4.30(4H,brs),8.03(1H,s);ESI+:492
149	4	NMR1:1.21-1.37(4H,m),1.68-1.87(6H,m),1.91-2.01(2H,m),2.03-2.13(3H,m),2.25-2.38(3H,m),2.38-2.47(2H,m),2.47-2.54(1H,m),3.09(1H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.82(4H,brs),8.11(1H,s);ESI+:506
150	4	NMR1:1.05-1.13(2H,m),1.44-1.54(2H,m),1.55-1.63(2H,m),1.64-1.78(4H,m),1.87-2.03(6H,m),2.06-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.50(1H,s),3.64-4.03(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:472;[a]D:-69.9(c=0.505,MeOH)
151	4	NMR1:1.08-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),6.88(1H,dd,J=8.0,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=8.0,15.2Hz),7.47(1H,d,J=9.0Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),8.10(1H,s),9.35(1H,brs);ESI+:416;[a]D:-84.8(c=0.42,MeOH)
152-1	4	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.57(1H,d,J=9.2Hz),1.73(1H,d,J=9.2Hz),1.91-2.02(2H,m),3.28(4H,brs),3.61(1H,brs),3.68(1H,brs),3.77-4.16(4H,m),6.75(1H,dt,J=2.3,8.0Hz),6.89-6.99(2H,m),7.32(1H,q,J=7.6Hz),8.27(1H,s),8.70(1H,brs);ESI+:416;[a]D:-130.8(c=0.500,MeOH)
152-2	4	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.56(1H,d,J=9.2Hz),1.71(1H,d,J=9.2Hz),1.90-2.01(2H,m),3.19-3.36(4H,m),3.61(1H,brs),3.65(1H,brs),3.78-4.17(4H,m),6.73(1H,dt,J=8.2,2.1Hz),6.90,(1H,dt,J=4.4,3.9Hz),6.94(1H,dd,J=7.6,1.6Hz),7.31(1H,q,J=7.7Hz),8.26(1H,s),8.62(1H,brs);ESI+:416;[α]D:+120.00(c=0.310,MeOH)
153-1	4	NMR1:1.11-1.19(2H,m),1.55(1H,d,J=9.1Hz),1.70(1H,d,J=9.1Hz),1.91-1.99(2H,m),3.26(4H,brs),3.60(1H,brs),3.67(1H,brs),3.73(3H,s),3.78-4.64(4H,m),6.56(1H,dd,J=1.9,8.1Hz),6.68(1H,t,J=2.2Hz),6.70-6.75(1H,m),7.21(1H,t,J=8.1Hz),8.2(1H,s),8.40(1H,brs);ESI+:428;[a]D:-136.0(c=0.520,MeOH)
153-2	4	NMR1:1.11-1.19(2H,m),1.55(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.91-1.99(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.61(1H,brs),3.66(1H,brs),3.79(3H,s),3.85-4.16(4H,m),6.55(1H,dd,J=2.1,8.1Hz),6.68(1H,t,J=2.1Hz),6.72(1H,m),7.21(1H,t,J=8.1Hz),8.2(1H,s),8.39(1H,brs);ESI+:428;[a]D:+119.85(c=0.30,MeOH)
154	4	NMR1:1.29(4H,d,J=7.6Hz),1.79(4H,d,J=7.6Hz),3.13-3.23(3H,m),3.27-3.36(3H,m),3.68-3.75(2H,m),4.03-4.13(2H,m),6.97-7.03(1H,m),7.15(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.13(1H,t,J=7.6Hz),8.29(1H,s),8.36(1H,brs);ESI+:464/466
155	1	NMR1:1.58-1.86(8H,m),1.95-2.13(4H,m),2.22-2.50(6H,m),3.09-3.28(2H,m),3.62-3.92(2H,m),5.15(1H,s),7.84(1H,s) ESI+:480

[0545]

표 105

Ex	Syn	Data
156	1	NMR1:1.41-1.82(18H,m),2.31(2H,t,J=6.3Hz),3.08-3.92(10H,m),4.10-4.22(1H,m),5.52(1H,d,J=7.8Hz),7.81(1H,s);ESI+:420
157	4	NMR1:1.17-1.35(4H,m),1.71-1.86(4H,m),3.15-3.35(5H,m),3.42(1H,brs),3.67-3.77(5H,m),4.04-4.1(2H,m),6.5(1H,dd,J=2.1,8.2Hz),6.6-6.65(2H,m),7.17(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,brs),8.31(1H,s);ESI+:442
158-1	4	NMR1:1.07-1.2(2H,m),1.42-1.62(8H,m),1.65-1.73(1H,m),1.78-1.87(7H,m),1.9-2(2H,m),2.21-2.27(2H,m),3.2-3.34(4H,m),3.55-4.1(6H,m),8.15(1H,s);ESI+:472
158-2	4	NMR1:1.07-1.2(2H,m),1.42-1.62(8H,m),1.65-1.73(1H,m),1.78-1.87(7H,m),1.9-2(2H,m),2.21-2.27(2H,m),3.2-3.34(4H,m),3.55-4.1(6H,m),8.15(1H,s);ESI+:472
159	4	NMR1:1.07-1.18(1H,m),1.20-1.30(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.94-2.07(2H,m),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.87(1H,s),3.88(3H,s),3.93(4H,brs),7.14-7.23(1H,m),7.25-7.34(1H,m),7.43-7.51(1H,m),8.02(1H,s),9.78(1H,brs);ESI+:446;[a]D:-69.6(c=0.51,MeOH)
160	4	NMR1:1.09-1.17(1H,m),1.19-1.28(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),2.30(3H,s),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.85(1H,s),3.93(4H,brs),7.21-7.29(1H,m),7.39-7.45(1H,m),7.46-7.51(1H,m),8.00(1H,s),9.84(1H,brs);ESI+:430;[a]D:-75.6(c=0.55,MeOH)
161	4	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.56(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.01(2H,m),2.22(3H,s),3.21-3.35(4H,m),3.60(1H,brs),3.68(1H,brs),3.77-4.16(4H,m),7.00-7.06(1H,m),7.08-7.15(2H,m),8.06(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:430
162	4	NMR1:1.11-1.21(2H,m),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.71(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.01(2H,m),3.21-3.33(4H,m),3.60(1H,brs),3.70(1H,brs),3.78-4.14(4H,m),3.82(3H,s),6.70-6.76(1H,m),6.97(1H,dd,J=7.6,2.6Hz),7.17(1H,ddJ=11.2,8.6Hz),8.14(1H,s),8.49(1H,brs);ESI+:446
163-1	5	NMR1:1.09-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.69(1H,d,J=9.0Hz),1.89-2.00(2H,m),3.18-3.34(4H,m),3.57(1H,brs),3.61(1H,brs),3.77-4.13(4H,m),7.37-7.46(3H,m),8.20(1H,s),8.64(1H,brs);FAB+:484
163-2	5	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.69(1H,d,J=9.0Hz),1.89-2.00(2H,m),3.18-3.34(4H,m),3.56(1H,brs),3.61(1H,brs),3.77-4.32(4H,m),7.37-7.45(3H,m),8.20(1H,s),8.62(1H,brs);FAB+:484

[0546]

표 106

Ex	Syn	Data
164	4	NMR1:1.3(4H,d,J=9.6Hz),1.78(4H,d,J=8.4Hz),2.26(3H,d,J=1.6Hz),3.18(3H,brs),3.31(2H,brs),3.4(1H,brs),3.7(2H,brs),4.08(2H,brs),6.9(2H,q,J=7.3Hz),7(1H,t,J=7.6Hz),7.98(1H,d,J=1.6Hz),8.07(1H,brs);ESI+:444;Temp:184.1
165	4	NMR1:1.31(4H,d,J=8.4Hz),1.79(4H,d,J=8.4Hz),2.23(3H,s),3.11-3.47(6H,m),3.7(2H,brs),4.08(2H,brs),6.81-6.89(1H,m),6.92(1H,d,J=8Hz),7.14(1H,dd,J=8,11.2Hz),7.97(1H,d,J=2Hz),8.15(1H,brs);ESI+:444;Temp:172.9
166	4	NMR1:1.22-1.39(4H,m),1.72-1.90(4H,m),2.21(3H,s),3.13-3.39(5H,m),3.48(1H,brs),3.71(2H,brs),4.08(2H,brs),6.93-7.00(1H,m),7.05(1H,dd,J=6.8,2.4Hz),7.09(1H,t,J=7.6Hz),8.17(1H,s),8.29(1H,brs);ESI+:444
167	4	NMR1:1.23-1.38(4H,m),1.73-1.86(4H,m),2.26(3H,s),3.15-3.27(3H,m),3.27-3.42(3H,m),3.72(2H,brs),4.08(2H,brs),6.96(1H,dd,J=8.4,2.2Hz),7.09(1H,d,J=2.2Hz),7.24(1H,d,J=8.4Hz),8.29(1H,s),8.40(1H,brs);ESI+:460/462;Temp:186.5
168	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.18-1.27(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65-7.71(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.08(1H,s),9.69(1H,brs);ESI+:494;[a]D:-67.5(c=0.48,MeOH)
169	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.17-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.28(1H,d,J=7.8Hz),7.35(1H,dd,J=7.7,7.8Hz),7.66(1H,d,J=7.7Hz),8.00(1H,s),8.11(1H,s),9.57(1H,brs);ESI+:476;[a]D:-72.7(c=0.44,MeOH)
170	4	NMR1:1.06-1.15(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,dJ=8.9Hz),1.92-2.05(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.92(1H,s),3.94(4H,brs),7.60(1H,d,J=8.9Hz),7.70(1H,dd,J=2.5,8.9Hz),8.13(1H,s),8.14(1H,d,J=2.5Hz),9.47(1H,brs);ESI+:466;[a]D:-74.4(c=0.48,MeOH)
171	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.18-1.28(1H,m),1.58(1H,dJ=9.0Hz),1.72(1H,dJ=9.0Hz),1.92-2.05(2H,m),2.36(3H,s),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.40(1H,d,J=8.3Hz),7.48(1H,dd,J=1.8,8.3Hz),7.79(1H,s),8.06(1H,s),9.80(1H,brs);ESI+:446;[a]D:-82.3(c=0.46,MeOH)
172	4	NMR1:1.06-1.25(2H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.05(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.92(1H,s),3.94(4H,brs),7.50-7.58(2H,m),7.96-8.04(1H,m),8.13(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:450;[a]D:-79.1(c=0.54,MeOH)

[0547]

표 107

Ex	Syn	Data
173	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.15(1H,s),3.35(4H,brs),3.72(1H,s),3.72(4H,brs),7.41-7.49(1H,m),7.64(1H,ddd,J=2.8,4.2,8.8Hz),8.04(1H,dd,J=2.8,6.2Hz),8.11(1H,s),9.65(1H,brs);ESI+:508
174	4	NMR1:1.25-1.45(4H,m),1.75-1.90(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,brs),3.69(1H,s),3.79(4H,brs),7.28(1H,d,J=7.7Hz),7.35(1H,dd,J=7.7,8.1Hz),7.63(1H,d,J=8.1Hz),7.95(1H,s),8.14(1H,s),9.40(1H,brs);ESI+:490
175	4	NMR1:1.23-1.45(4H,m),1.74-1.90(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.68(1H,s),3.78(4H,brs),7.59(1H,d,J=8.8Hz),7.68(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.09(1H,d,J=2.4Hz),8.16(1H,s),9.28(1H,brs);ESI+:480
176	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.76-1.91(4H,m),2.35(3H,s),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.67(1H,s),3.79(4H,brs),7.37(1H,d,J=8.2Hz),7.5(1H,dd,J=1.4,8.2Hz),7.81(1H,brs),8.09(1H,s),9.24(1H,brs);ESI+:460
177	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.74-1.91(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.67(1H,s),3.77(4H,brs),7.50-7.55(1H,m),7.91-7.97(1H,m),7.96(1H,s),8.16(1H,s),9.18(1H,brs);ESI+:464
178	4	NMR1:1.24-1.46(4H,m),1.79-1.91(4H,m),2.30(3H,s),3.16(1H,s),3.35(4H,brs),3.73(1H,s),3.79(4H,brs),7.22-7.31(1H,m),7.36-7.44(1H,m),7.44-7.51(1H,dd,J=2.2,6.8Hz),8.02(1H,s),9.71(1H,brs);ESI+:444
179	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.74-1.90(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.67(1H,s),3.77(4H,brs),6.96-7.02(1H,m),7.65-7.68(1H,m),7.70(1H,d,J=2Hz),8.21(1H,s),9.25(1H,brs);ESI+:464;Temp:146
180	4	NMR1:1.24-1.41(4H,m),1.76-1.89(4H,m),3.13(1H,s),3.33(4H,brs),3.67(1H,s),3.78(4H,brs),7.18(1H,s),7.85(1H,s),7.86(1H,s),8.22(1H,s),9.30(1H,brs);ESI+:480

[0548]

[0549] 본 발명 의약의 유효 성분인 화합물은 칸나비노이드 2형 수용체에 대한 강력한 아고니스트 작용과, 이것에 기초하는 양호한 약리작용을 갖는 점에서, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 염증성 질환, 동통 등의 칸나비노이드 2형 수용체에 관여하는 질환의 예방 또는 치료제로서 사용할 수 있다.