



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월28일

(11) 등록번호 10-1548414

(24) 등록일자 2015년08월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 215/233 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7004414(분할)

(22) 출원일자(국제) 2009년12월04일

심사청구일자 2014년10월21일

(85) 번역문제출일자 2012년02월20일

(65) 공개번호 10-2012-0034806

(43) 공개일자 2012년04월12일

(62) 원출원 특허 10-2010-7002390

원출원일자(국제) 2009년12월04일

심사청구일자 2010년02월02일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/070719

(87) 국제공개번호 WO 2010/064735

국제공개일자 2010년06월10일

(30) 우선권주장

JP-P-2008-310739 2008년12월05일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.  
Vol. 18, pp. 4092-4094(2008.06.13. 온라인 공개)\*

EP1886996 A1

US6645983 B1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사

일본 도쿄도 지요다쿠 간다즈카사마치 2-9

(72) 발명자

오즈보, 겐지

일본 541-0045 오사까후 오사까시 추오구 도쇼마찌 1-7-1 오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사 내

야마우찌, 다카히토

일본 541-0045 오사까후 오사까시 추오구 도쇼마찌 1-7-1 오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사 내

오찌, 유지

일본 541-0045 오사까후 오사까시 추오구 도쇼마찌 1-7-1 오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사 내

(74) 대리인

장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 5 항

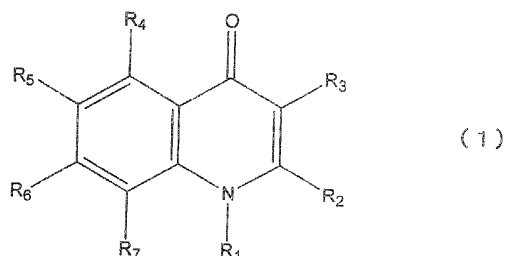
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 퀴놀론 화합물 및 제약 조성물

### (57) 요약

본 발명은 파킨슨병의 만성 진행성을 저지 또는 도파민 신경 세포를 그의 병인으로부터 보호함으로써 신경 기능 장애의 진행을 억제하고, L-도파 복용 시기까지의 기간을 연장시킴과 동시에 신경 기능 개선 효과를 갖는 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 퀴놀론 화합물은 화학식(1)로 표시된다.



[식 중, R<sub>1</sub>은 수소 등을 나타내고, R<sub>2</sub>는 수소 등을 나타내고, R<sub>3</sub>은 치환 또는 비치환된 페닐기 등을 나타내고, R<sub>4</sub>는 할로젠 등을 나타내고, R<sub>5</sub>는 수소 등을 나타내고, R<sub>6</sub>은 수소 등을 나타내고, R<sub>7</sub>은 수소 등을 나타냄]

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

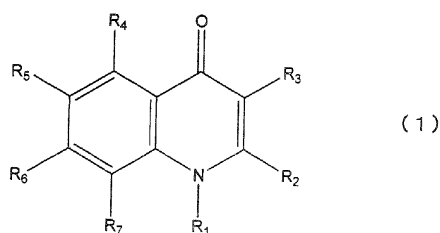
활성 성분으로서 하기 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 질환의 예방 및/또는 치료용 약제로서,

상기 질환이 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 약년성 파킨슨병, 선조체 흑질 변성증, 진행성 핵상성 마비, 알츠하이머병, 피크병, 프리온병, 대뇌 피질 기저핵 변성증, 비만성 레비소체병, 헌팅턴병, 본태성 진전, 질·드·라·뚜렛 증후군, 레트 증후군, 아테토시스, 뇌성 마비, 윌슨병, 할러보덴·스파츠 증후군, 신경 축삭 디스트로피, 척수 소뇌 변성증, 올리브교 소뇌 위축증, 조세프병, 치상핵 적핵 담창구 루이체 위축증, 게르스트만·슈트로이슬러·샤인카 증후군, 프리드라이히 운동 실조증, 메이·화이트 증후군, 모세 혈관 확장 운동 실조증, 근위축성 측삭 경화증, 구척수성 근위축증, 웰드닛히·호프만병, 유전성 경성대마비, 척수 공동증, 아놀드·키아리 기형, 이분 척추, 슈그렌·라르손 증후군, 연령 관련 황반 변성, 뇌경색, 뇌출혈 및/또는 관련 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뇌졸중 또는 신경 손상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 신경 변성 질환;

척수 손상, 화학 요법으로 유발된 신경 장애, 당뇨병성 신경 장애, 방사성 장애, 및 다발성 경화증, 급성 산재성 뇌수염, 횡단성 척수증, 진행성 다소성 백질 뇌증, 아급성 경화증 전뇌염, 만성 염증성 탈수성 다발근 신경염 및 길란·바레 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 탈수 질환(demyelinating disease)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 신경 기능의 장애로 유발된 질환;

피어슨 증후군, 당뇨병, 난청, 악성 편두통, 레버병, 멜라스(MELAS), 머프(MERRF), 머프/멜라스 중복 증후군, NARP, 순수형 근병증, 미토콘드리아 심근증, 근병증, 치매, 위장 운동 실조, 후천성 철아구성 빈혈, 아미노글리코시드 유발성 난청, 시토크롬 b 유전자 변이에 의한 복합체 III 결손증, 대칭성 다발성 지방종증, 운동 실조, 근육간대경련, 망막증, MNGIE, ANT1 이상증, 트윈클 이상증, POLG 이상증, 반복성 미오글로빈뇨증, SANDO, ARCO, 복합체 I 결손증, 복합체 II 결손증, 시신경 위축, 복합체 IV 결손 증증 유사형, 미토콘드리아 DNA 결핍, 미토콘드리아 DNA 결핍 증후군, 리 뇌증, 만성 진행성 외안근 마비 증후군(CPEO), 킨즈·세이어 증후군, 뇌증, 락탄 혈증, 미오글로빈뇨증, 약물 유발성 미토콘드리아병, 통합 실조증, 대우울병성 장애, 양극성 I형 장애, 양극성 II형 장애, 비정형 우울병, 계절성 감정 장애, 산후 우울병, 경증 우울병, 반복성 단기 우울병성 장애, 난치성 우울병/만성 우울병, 중복 우울병, 및 급성 신부전으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 미토콘드리아 기능의 저하로 유발된 질환;

허혈성 심장 질환 및/또는 관련 장애, 심부전, 심근증, 대동맥 박리, 면역결핍, 자가면역질환, 췌장기능부전, 당뇨병, 다발성 낭종, 신부전, 간성 뇌증, 간부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 규폐증, 탄진폐증, 독성 표피 괴사융해증 또는 근육병인 약제.



[식 중,

R<sub>1</sub>은

- (1) 수소,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (3) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (4) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐기,

- (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (6) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (7) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (8) 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (9) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (10) 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (11) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (12) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (13) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (14) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (15) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (16) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (17) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (18) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (19) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (20) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (21) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (22) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (23) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (24) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (25) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (26) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (27) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (28) 옥사제파닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (29) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (30) 피페라진환 상에, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라질 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (31) 모르폴리닐기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페리딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 이상 가질 수도 있는 아제티딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,

- (33) 옥소기를 1개 이상 가질 수도 있는 이소인돌리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (34) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (35) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (36) 포스포노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (37) 포스포노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 벤질옥시, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 벤조일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (39) 히드록시기, 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 카르복시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는
- (40) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐아미노기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기; 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기

를 나타내고,

R<sub>2</sub>는

- (1) 수소,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (3) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (4) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (5) 카르복시기,
- (6) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기,
- (7) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 및 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일기,
- (8) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (9) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (10) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (11) 디아제파닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (12) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,

(13)  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐  $C_1-C_6$  알킬기, 또는

(14) 카르복시  $C_1-C_6$  알킬기

를 나타내며,

$R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,

상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)

(1)  $C_1-C_6$  알킬기,

(2)  $C_1-C_6$  알콕시기,

(3)  $C_1-C_6$  알카노일기,

(4) 할로젠,

(5) 히드록시기,

(6) 히드록시  $C_1-C_6$  알킬기,

(7) 히드록시  $C_1-C_6$  알콕시기,

(8) 테트라히드로피라닐옥시  $C_1-C_6$  알콕시기 또는 벤질옥시  $C_1-C_6$  알콕시기

(9) 카르복시  $C_1-C_6$  알콕시기,

(10)  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐  $C_1-C_6$  알콕시기,

(11) 피롤리디닐카르보닐기,

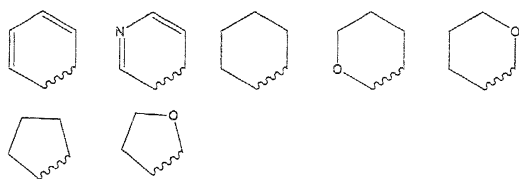
(12)  $C_1-C_6$  알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일  $C_1-C_6$  알콕시기,

(13) 모르폴리닐  $C_1-C_6$  알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일기, 및

(14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기

로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1개 이상 치환될 수도 있으며,

$R_4$ 와  $R_5$ 가 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기, 또는



$C_1-C_6$  알킬기 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 하기 화학식으로 표시되는 기

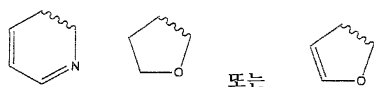


를 형성하며,

$R_6$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$  알콕시기를 나타내고,

$R_7$ 은 하기 (1) 내지 (11)

- (1) 수소,
  - (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
  - (3) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
  - (4) 벤질옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
  - (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
  - (6) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
  - (7) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노기,
  - (8) 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬옥시기,
  - (9) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
  - (10) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기, 및
  - (11) 피롤리디닐기
- 중 어느 기를 나타내거나,
- R<sub>6</sub>과 R<sub>7</sub>이 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기



를 형성한다.]

## 청구항 2

제1항에 있어서,

R<sub>1</sub>은

- (1) 수소,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (3) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (4) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐기,
- (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (6) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (7) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (8) 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (9) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (10) 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,

- (11) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (12) 아미노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 2개 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (13) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (14) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (15) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (16) 아미노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 2개 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (17) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (18) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (19) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (20) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (21) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (22) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (23) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (24) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (25) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (26) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (27) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (28) 옥사제파닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (29) 아미노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (30) 피페라진환 상에, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페라질 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (31) 피페리딘환 상에 모르폴리닐기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 가질 수도 있는 아제티딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (33) 이소인돌린환 상에 옥소기를 2개 가질 수도 있는 이소인돌리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (34) 아미노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (35) 카르바모일기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (36) 포스포노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (37) 포스포노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

알킬기,

(38) 벤젠환 상에 히드록시기, 벤질옥시기, 및  $C_1-C_6$  알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 벤조일옥시  $C_1-C_6$  알킬기,

(39) 히드록시기 3개 및 히드록시  $C_1-C_6$  알킬기 1개를 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는

(40)  $C_1-C_6$  알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기;  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐아미노기;  $C_1-C_6$  알콕시  $C_1-C_6$  알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기; 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는  $C_1-C_6$  알카노일아미노  $C_1-C_6$  알킬기

를 나타내고,

$R_2$ 는

(1) 수소,

(2)  $C_1-C_6$  알킬기,

(3)  $C_1-C_6$  알카노일기,

(4) 히드록시  $C_1-C_6$  알킬기,

(5) 카르복시기,

(6)  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐기,

(7)  $C_1-C_6$  알킬기; 할로젠 치환  $C_1-C_6$  알킬기; 히드록시  $C_1-C_6$  알킬기; 피페라진환 상에  $C_1-C_6$  알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐  $C_1-C_6$  알킬기; 및 모르폴리닐  $C_1-C_6$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일기,

(8) 카르바모일기 상에  $C_1-C_6$  알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일  $C_1-C_6$  알킬기,

(9) 모르폴리닐  $C_1-C_6$  알킬기,

(10)  $C_1-C_6$  알킬기, 및  $C_1-C_6$  알킬기를 1개 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 피페라진환 상에 1개 가질 수도 있는 피페라지닐  $C_1-C_6$  알킬기,

(11) 디아제파닐  $C_1-C_6$  알킬기, 또는

(12)  $C_1-C_6$  알킬기, 할로젠 치환  $C_1-C_6$  알킬기, 히드록시  $C_1-C_6$  알킬기 및 모르폴리닐  $C_1-C_6$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 아미노기 상에 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노  $C_1-C_6$  알킬기

를 나타내며,

$R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,

상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)

(1)  $C_1-C_6$  알킬기,

(2)  $C_1-C_6$  알콕시기,

(3)  $C_1-C_6$  알카노일기,

(4) 할로젠,

(5) 히드록시기,



- (6) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (7) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (8) 테트라히드로피라닐옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (9) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (10) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- (12) 카르바모일기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (13) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기

로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1 또는 2개 치환될 수도 있으며,

R<sub>6</sub>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기를 나타내며,

R<sub>7</sub>은 하기 (1) 내지 (11)

- (1) 수소,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (3) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (4) 벤질옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (6) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 카르바모일기 상에 1개 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (7) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 2개 가질 수도 있는 아미노기,
- (8) 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬옥시기,
- (9) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (10) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기, 및
- (11) 피롤리디닐기

중 어느 기를 나타내는, 예방 및/또는 치료용 약제.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

R<sub>1</sub>은

- (1) 수소,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (3) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,

- (24) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (25) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (27) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (28) 옥사제파닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (30) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라질 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (31) 피페리딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (35) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 또는
- (36) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1 또는 2개 가질 수 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기

를 나타내고,

R<sub>2</sub>는

- (1) 수소, 또는
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기

를 나타내고,

R<sub>3</sub>은 페닐기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내며,

상기 R<sub>3</sub>으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기가 1개 치환될 수도 있고,

R<sub>6</sub>은 수소를 나타내며,

R<sub>7</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기를 나타내는, 예방 및/또는 치료용 약제.

#### 청구항 4

활성 성분으로서 하기 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 질환의 예방 및/또는 치료용 약제로서,

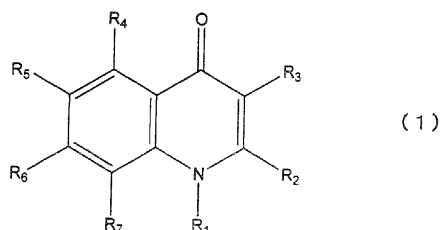
상기 질환이 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 약년성 파킨슨병, 선조체 흑질 변성증, 진행성 핵상성 마비, 알츠하이머병, 피크병, 프리온병, 대뇌 피질 기저핵 변성증, 비만성 레비소체병, 헌팅턴병, 본태성 진전, 질·드·라·푸렛 증후군, 레트 증후군, 아테토시스, 뇌성 마비, 윌슨병, 할러보텐·스파츠 증후군, 신경 축삭 디스트로피, 척수 소뇌 변성증, 올리브교 소뇌 위축증, 조세프병, 치상핵 적핵 담창구 루이체 위축증, 게르스트만·슈트로이슬러·샤인카 증후군, 프리드라이히 운동 실조증, 메이·화이트 증후군, 모세 혈관 확장 운동 실조증, 근위축성 축삭 경화증, 구척수성 근위축증, 웰드닛히·호프만병, 유전성 경성대마비, 척수 공동증, 아놀드·키아리 기형, 이분 척추, 슈그렌·라르손 증후군, 연령 관련 황반 변성, 뇌경색, 뇌출혈 및/또는 관련 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뇌졸중 또는 신경 손상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 신경 변성 질환;

척수 손상, 화학 요법으로 유발된 신경 장애, 당뇨병성 신경 장애, 방사성 장애, 및 다발성 경화증, 급성 산재성 뇌수염, 횡단성 척수증, 진행성 다소성 백질 뇌증, 아급성 경화증 전뇌염, 만성 염증성 탈수성 다발근 신경염 및 길란·바레 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 탈수 질환(demyelinating disease)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 신경 기능의 장애로 유발된 질환;

피어슨 증후군, 당뇨병, 난청, 악성 편두통, 레버병, 멜라스(MELAS), 머프(MERRF), 머프/멜라스 중복 증후군, NARP, 순수형 근병증, 미토콘드리아 심근증, 근병증, 치매, 위장 운동 실조, 후천성 철아구성 빈혈, 아미노글리코시드 유발성 난청, 시토크롬 b 유전자 변이에 의한 복합체 III 결손증, 대칭성 다발성 지방종증, 운동 실조, 근육간대경련, 망막증, MNGIE, ANT1 이상증, 트윈클 이상증, POLG 이상증, 반복성 미오글로빈뇨증, SANDO, ARCO, 복합체 I 결손증, 복합체 II 결손증, 시신경 위축, 복합체 IV 결손 증증 유아형, 미토콘드리아 DNA 결핍, 미토콘드리아 DNA 결핍 증후군, 리 뇌증, 만성 진행성 외안근 마비 증후군(CPEO), 킨즈·세이어 증후군, 뇌증,

락트산 혈증, 미오글로빈뇨증, 약물 유발성 미토콘드리아병, 통합 실조증, 대우울병성 장애, 양극성 I형 장애, 양극성 II형 장애, 비정형 우울병, 계절성 감정 장애, 산후 우울병, 경증 우울병, 반복성 단기 우울병성 장애, 난치성 우울병/만성 우울병, 중복 우울병, 및 급성 신부전으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 미토콘드리아 기능의 저하로 유발된 질환;

허혈성 심장 질환 및/또는 관련 장애, 심부전, 심근증, 대동맥 박리, 면역결핍, 자가면역질환, 췌장기능부전, 당뇨병, 다발성 낭종, 신부전, 간성 뇌증, 간부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 규폐증, 탄진폐증, 독성 표피 괴사용해 증 또는 근육병인 약제.



[식 중,

R<sub>1</sub>은

- (1) 수소,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (3) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (4) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐기,
- (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (6) 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (7) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (8) 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (9) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (10) 페닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (11) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (12) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (13) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (14) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (15) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (16) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (17) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (18) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (19) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술폰 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,

- (20) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술포닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (21) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술포닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (22) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술포닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (23) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (24) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (25) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (26) 피페라진환 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (27) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (28) 옥사제파닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (29) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (30) 피페라진환 상에, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라질 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (31) 모르폴리닐기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페리딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 이상 가질 수도 있는 아제티딜 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (33) 옥소기를 1개 이상 가질 수도 있는 이소인돌리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (34) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (35) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (36) 포스포노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (37) 포스포노기 상에 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 벤질옥시, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 벤조일옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (39) 히드록시기, 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 카르복시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는
- (40) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐아미노기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기; 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기

를 나타내고,

R<sub>2</sub>는

- (1) 수소,

- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (3) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (4) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (5) 카르복시기,
- (6) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐기,
- (7) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 및 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일기,
- (8) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (9) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (10) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (11) 디아제파닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (12) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 할로젠 치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (13) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 또는
- (14) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기

를 나타내며,

R<sub>3</sub>은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,

상기 R<sub>3</sub>으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)

- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (3) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알카노일기,
- (4) 할로젠,
- (5) 히드록시기,
- (6) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기,
- (7) 히드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (8) 테트라히드로피라닐옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기 또는 벤질옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (9) 카르복시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (10) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,
- (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- (12) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기,

(13) 모르폴리닐 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일기, 및

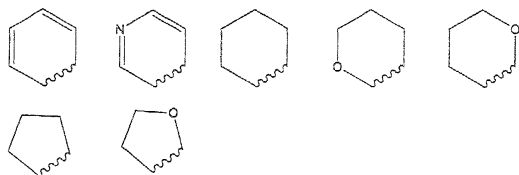
(14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기

로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1개 이상 치환될 수도 있으며,

R<sub>4</sub>는 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기를 나타내며,

R<sub>5</sub>는 수소 또는 할로젠을 나타내거나,

R<sub>4</sub>와 R<sub>5</sub>가 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기, 또는

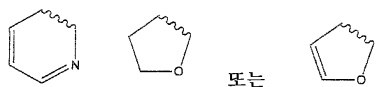


C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 하기 화학식으로 표시되는 기



를 형성하며,

R<sub>6</sub>과 R<sub>7</sub>이 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기



를 형성한다.]

## 청구항 5

제4항에 있어서,

R<sub>1</sub>은

(1) 수소,

(2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, 또는

(36) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기

를 나타내고,

R<sub>2</sub>는 수소를 나타내며,

R<sub>3</sub>은 페닐기를 나타내며, 상기 R<sub>3</sub>으로 표시되는 페닐기 상에는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기가 1개 치환될 수도 있고,

R<sub>4</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기를 나타내며,

R<sub>5</sub>는 수소를 나타내는, 예방 및/또는 치료용 약제.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 퀴놀론 화합물 및 제약 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 파킨슨병은 통상적으로 중년 이후에 발증하여 만성적으로 진행되는 신경 변성 질환이다. 시초 증상은 일측성으로 안정시 진전(tremor)이 보이고, 이것에 무동(akinesia), 경직(rigidity)이 더해진다. 이 진전, 무동 및 경직은 파킨슨병의 삼대 징후라 불리고 있고, 모두 중뇌 흑질로부터 선조체에 투사되는 도파민 함유 신경 세포의 선택적인 탈락에 그 원인이 있다. 이 질환의 병인은 여전히 불명확하지만, 중뇌 흑질 선조체 도파민 작동성 신경 세포의 미토콘드리아 기능 이상에 수반하는 에너지 생산계 장애가 이 질환에서의 신경 변성 상해의 유발 원인이라고 하는 증거가 계속 축적되고 있다. 이 미토콘드리아 기능 이상은, 이에 이어지는 산화적 스트레스, 칼슘 항상성의 혼란을 야기하는 것에 의해 신경 세포를 변성시킨다고 생각되고 있다(비특허 문헌 1).

[0003] 파킨슨병의 치료는 내과적 치료(약물 요법)와 외과 치료(정위적 뇌수술)로 크게 구별된다. 이 중, 약물 요법은 확립된 치료법이고, 치료의 기본으로 되어 있다. 여기서의 약물 요법은, 파킨슨병에서 변성 탈락된 중뇌 흑질 선조체 도파민 작동성 신경 기능을 보상할 목적으로 대증 요법적 치료약이 이용되고 있다. 가장 탁월한 치료 효과를 나타내는 것은 L-도파이고, 이것을 증가하는 약물은 없다고 알려져 있다. 또한, 현재 L-도파를 사용할 때는, 말초에서의 대사를 억제하는 도파 탈탄산 효소 저해제가 병용되고, 기대되는 임상 효과가 얻어지고 있다.

[0004] 그러나 L-도파 요법은 그의 사용 개시 수년 후에는, 디스키네시아(dyskinesia) 등의 운동 기능 장애의 재발과 함께 효과의 지속성이나 안정성이 손상되어, 하루 내에서 변동이 생기는 난점을 가지고 있다. 또한, 여분의 도파민에 의한 구역, 구토 등의 소화기 증상, 기립성 저혈압, 부정맥 등의 순환기 증상 및 환각, 망상, 착란 등의 정신 증상의 부작용이 문제가 되고 있다.

[0005] 따라서, L-도파 제제의 투여량을 감량하여 부작용을 감소시키기 위해서, 도파민 수용체 작용약, 도파민 대사 효소 저해약, 도파민 방출 촉진약이나 중추성 항콜린약 등을 조합하여 이용하는 다제 병용 요법이 행해지고 있다. 이러한 치료의 진보에 의해 예후는 상당히 개선되어 있지만, 현재도 파킨슨병을 비롯한 다른 신경 변성 질환에 대한 근본적 치료법은 확립되어 있지 않다. 약물 요법은 일생애에 걸쳐 행해져야만 하고, L-도파 단제 요법에서는 상기한 바와 같은 장기간 투여에 의한 약효의 감퇴, 부작용, 병의 진행을 억제할 수 없는 등의 문제가 확인된다. 또한, 다제 병용 요법을 행하였다고 해도 극적인 치료 효과를 기대하는 것은 곤란하다.

[0006] 알츠하이머병은 주로 기억 장애로 인하여 다양한 인식 기능에 영향을 미치는 진행성 신경 변성 질환이다. 병리학상, 알츠하이머병은 해마 또는 대뇌 피질에서 시냅스 또는 뉴런의 변성 및 두 가지 유형의 비정상적인 섬유의 축적, 예를 들면 노인반 및 신경원섬유의 변화를 특징으로 한다. 병인이 완전히 이해되지 않지만, 다양한 메커니즘에 의해 아밀로이드 전구 단백질(APP)로부터 유래되는 아밀로이드  $\beta$  단백질(A $\beta$ )이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 현재, 콜린에스테라제 억제제(타크린, 아리셉트, 리바스티그민 및 갈란타민)는 증상 개선을 위하여 알츠하이머병의 치료에 이용되고 있는데, 이는 뇌의 아세틸콜린성 신경계가 인식 기능에 포함되어 있고, 알츠하이머병에 있어서 아세틸콜린성 계의 심각한 손상이 관찰되기 때문이다. N-메틸-D-아스파테이트 글루타메이트 수용체 작용약(메만틴)도 글루타메이트 신경전달 메커니즘의 과다흥분은 신경의 변성 또는 장애와 연관되어 있기 때문에 상용된다. 그러나, 이들 약물을 이용하는 단독 요법 또는 병용 요법은 모두 충분한 치료 효과를 나타내지 못할 뿐더러, 질환의 진행을 중단시킬 수 없었다. 또한, 구역 및 설사와 같은 위장 증상이 콜린에스테라제의 부작용으로서 관찰되었다.

[0007] 혈전성 뇌경색, 열공성 뇌경색, 심이성 뇌색전증 등과 같은 뇌경색으로 유발되는 허혈성 신경 변성 장애에 대하여, 조직형 플라스미노겐 활성화제(tPA)를 이용하는 매우 조기의 혈전용해 요법의 사용이 빠르게 증가하고 있다. 그러나, 이러한 요법은 투여가능 시한이 질환, 출혈성 합병증이 발병한 후 3시간 이내로 짧다는 등을 비롯한 여러 문제점이 있다. 일본에서는, 자유 라디칼 스캐빈저, 에다라본을 뇌 보호 요법에 이용하고 있다. 에다라본은 tPA와 함께 이용할 수 있지만, 충분한 임상 결과는 얻어지지 않았다.

[0008] 따라서, 비정상적인 미토콘드리아 기능 등과 같은 병인으로부터 신경 변성 또는 장애를 예방하기 위하여, 작용의 신규 메커니즘을 갖는 제약 제제 또는 신경 보호제가 요구되고 있다.



## 선행기술문헌

### 비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) Ann. N. Y. Acad. Sci. 991: 111-119(2003)

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 파킨슨병의 만성 진행성을 저지 또는 도파민 신경 세포를 그의 병인으로부터 보호함으로써 신경 기능 장애의 진행을 억제하고, L-도파 복용 시기까지의 기간을 연장시킴과 동시에 신경 기능 개선 효과를 갖는 신규 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다.

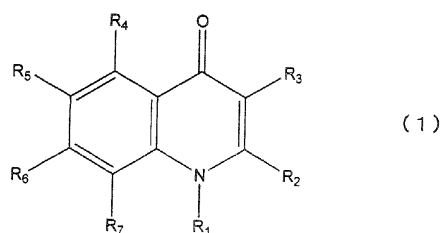
[0011] 본 발명은 세포 사멸을 유도하는 질환의 치료에 유용한 제제를 제공하고, 더 구체적으로는 알츠하이머병의 치료 또는 뇌졸중에 의해 유발되는 장애나 신경 손상의 개선을 위한 효능이 있는 제제를 제공하는 것을 또 다른 과제로 한다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구를 거듭한 결과, 신경 기능의 장애 기능 보호 개선 작용 및/또는 신경 세포 보호·기능 수복 작용을 갖는, 하기 화학식(1)로 표시되는 화합물을 합성하는 것에 성공하였다. 본 발명은 이러한 발견에 기초하여 완성된 것이다.

[0013] 본 발명은 하기 항 1 내지 23에 나타내는 퀴놀론 화합물 그의 제조 방법 및 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 항 1. 하기 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.



[0015]

[0016] [식 중,

[0017] R<sub>1</sub>은

[0018] (1) 수소,

[0019] (2) 저급 알킬기,

[0020] (3) 할로젠 치환 저급 알킬기,

[0021] (4) 저급 알케닐기,

[0022] (5) 저급 알카노일기,

[0023] (6) 할로젠 치환 저급 알카노일기,

[0024] (7) 히드록시 저급 알킬기,

[0025] (8) 보호된 히드록시 저급 알킬기,

[0026] (9) 히드록시 저급 알카노일기,

[0027] (10) 보호된 히드록시 저급 알카노일기,

- [0028] (11) 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0029] (12) 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0030] (13) 히드록시 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0031] (14) 카르복시 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0032] (15) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0033] (16) 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오카르보닐 저급 알킬기,
- [0034] (17) 히드록시 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0035] (18) 카르복시 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0036] (19) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0037] (20) 저급 알카노일 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0038] (21) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0039] (22) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0040] (23) 저급 알카노일 저급 알킬기,
- [0041] (24) 카르복시 저급 알킬기,
- [0042] (25) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0043] (26) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0044] (27) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0045] (28) 옥사제파닐 저급 알킬기,
- [0046] (29) 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,
- [0047] (30) 피페라진환 상에 저급 알킬기, 저급 알콕시 저급 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라질 저급 알킬기,
- [0048] (31) 모르폴리닐기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페리딜 저급 알킬기,
- [0049] (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 이상 가질 수도 있는 아제티딜 저급 알킬기,
- [0050] (33) 옥소기를 1개 이상 가질 수도 있는 이소인돌리닐 저급 알킬기,
- [0051] (34) 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0052] (35) 저급 알킬기; 모르폴리닐 저급 알킬기; 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0053] (36) 히드록시 보호기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알킬기,
- [0054] (37) 히드록시 보호기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0055] (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 보호된 히드록시기 및 히드록시 보호기를 1개 이상 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 벤조일옥시 저급 알킬기,
- [0056] (39) 히드록시기, 히드록시 저급 알킬기 및 카르복시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는
- [0057] (40) 저급 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; 저급 알콕시카르보닐아미노기; 저급 알콕시 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군으로부터

터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 저급 알카노일아미노 저급 알킬기

를 나타내고,

$R_2$ 는

(1) 수소,

(2) 저급 알킬기,

(3) 저급 알카노일기,

(4) 히드록시 저급 알킬기,

(5) 카르복시기,

(6) 저급 알콕시카르보닐기,

(7) 저급 알킬기; 할로젠 치환 저급 알킬기; 히드록시 저급 알킬기; 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기; 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일기,

(8) 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,

(9) 모르폴리닐 저급 알킬기,

(10) 저급 알킬기 및 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 1개 이상 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,

(11) 디아제파닐 저급 알킬기,

(12) 저급 알킬기, 할로젠 치환 저급 알킬기, 히드록시 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,

(13) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기, 또는

(14) 카르복시 저급 알킬기

를 나타내며,

$R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,

상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)

(1) 저급 알킬기,

(2) 저급 알콕시기,

(3) 저급 알카노일기,

(4) 할로젠,

(5) 히드록시기,

(6) 히드록시 저급 알킬기,

(7) 히드록시 저급 알콕시기,

(8) 보호된 히드록시 저급 알콕시기,

(9) 카르복시 저급 알콕시기,

(10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,

(11) 피롤리디닐카르보닐기,

(12) 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,

[0089] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일기, 및

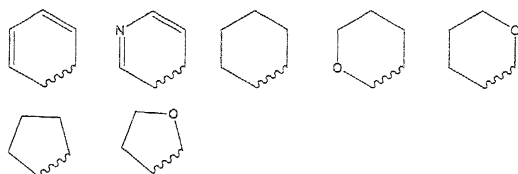
[0090] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기

[0091] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1개 이상 치환될 수도 있으며,

[0092] R<sub>4</sub>는 할로겐, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기를 나타내며,

[0093] R<sub>5</sub>는 수소 또는 할로겐을 나타내고,

[0094] R<sub>4</sub>와 R<sub>5</sub>가 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기, 또는



[0095]

[0096] 저급 알킬기 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 하기 화학식으로 표시되는 기



[0097]

[0098] 를 형성할 수도 있으며,

[0099] R<sub>6</sub>은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내고,

[0100] R<sub>7</sub>은 하기 (1) 내지 (11)

[0101] (1) 수소,

[0102] (2) 저급 알콕시기,

[0103] (3) 히드록시 저급 알콕시기,

[0104] (4) 보호된 히드록시 저급 알콕시기,

[0105] (5) 저급 알콕시 저급 알콕시기,

[0106] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 이상 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,

[0107] (7) 저급 알킬기 및 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노기,

[0108] (8) 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬옥시기,

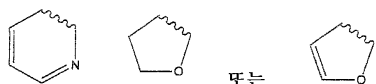
[0109] (9) 카르복시 저급 알콕시기,

[0110] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및

[0111] (11) 피롤리디닐기

[0112] 중 어느 기를 나타내며,

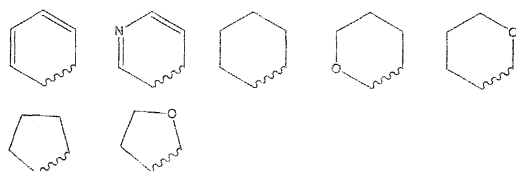
[0113]  $R_6$ 과  $R_7$ 이 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기



[0114]

[0115] 를 형성할 수도 있다.]

[0116] 항 2.  $R_4$  및  $R_5$ 가 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기, 또는



[0117]

[0118] 저급 알킬기 또는 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 하기 화학식으로 표시되는 기



[0119]

[0120] 를 형성할 수 있는, 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.

[0121] 항 3.  $R_1$ 은

[0122] (1) 수소,

[0123] (2) 저급 알킬기,

[0124] (3) 할로겐 치환 저급 알킬기,

[0125] (4) 저급 알케닐기,

[0126] (5) 저급 알카노일기,

[0127] (6) 할로겐 치환 저급 알카노일기,

[0128] (7) 히드록시 저급 알킬기,

[0129] (8) 페닐 저급 알콕시 저급 알킬기,

[0130] (9) 히드록시 저급 알카노일기,

[0131] (10) 페닐 저급 알콕시 저급 알카노일기,

[0132] (11) 저급 알킬티오 저급 알킬기,

[0133] (12) 아미노기 상에 저급 알킬기를 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오 저급 알킬기,

[0134] (13) 히드록시 저급 알킬티오 저급 알킬기,

[0135] (14) 카르복시 저급 알킬티오 저급 알킬기,

[0136] (15) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오 저급 알킬기,

[0137] (16) 아미노기 상에 저급 알킬기를 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오카르보닐 저급 알킬기,

[0138] (17) 히드록시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,

[0139] (18) 카르복시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,

[0140] (19) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,

- [0141] (20) 저급 알카노일 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0142] (21) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0143] (22) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0144] (23) 저급 알카노일 저급 알킬기,
- [0145] (24) 카르복시 저급 알킬기,
- [0146] (25) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0147] (26) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0148] (27) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0149] (28) 옥사제파닐 저급 알킬기,
- [0150] (29) 아미노기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,
- [0151] (30) 피페라진환 상에, 저급 알킬기, 저급 알콕시 저급 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페라질 저급 알킬기,
- [0152] (31) 피페리딘환 상에 모르폴리닐기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜 저급 알킬기,
- [0153] (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 가질 수도 있는 아제티딜 저급 알킬기,
- [0154] (33) 이소인돌린환 상에 옥소기를 2개 가질 수도 있는 이소인돌리닐 저급 알킬기,
- [0155] (34) 아미노기 상에 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0156] (35) 카르바모일기 상에 저급 알킬기; 모르폴리닐 저급 알킬기; 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0157] (36) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알킬기,
- [0158] (37) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0159] (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 벤질옥시기 및 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 벤조일옥시 저급 알킬기,
- [0160] (39) 히드록시기 3개 및 히드록시 저급 알킬기 1개를 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는
- [0161] (40) 저급 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; 저급 알콕시카르보닐아미노기; 저급 알콕시 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기; 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 저급 알카노일아미노 저급 알킬기
- [0162] 를 나타내고,
- [0163]  $R_2$ 는
- [0164] (1) 수소,
- [0165] (2) 저급 알킬기,
- [0166] (3) 저급 알카노일기,
- [0167] (4) 히드록시 저급 알킬기,
- [0168] (5) 카르복시기,
- [0169] (6) 저급 알콕시카르보닐기,
- [0170] (7) 저급 알킬기; 할로젠 치환 저급 알킬기; 히드록시 저급 알킬기; 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질

수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기; 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2 개 가질 수도 있는 카르바모일기,

- [0171] (8) 카르바모일기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0172] (9) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0173] (10) 저급 알킬기 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 피페라진환 상에 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0174] (11) 디아제파닐 저급 알킬기, 또는
- [0175] (12) 저급 알킬기, 할로젠 치환 저급 알킬기, 히드록시 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 아미노기 상에 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기
- [0176] 를 나타내며,
- [0177]  $R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,
- [0178] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)
- [0179] (1) 저급 알킬기,
- [0180] (2) 저급 알콕시기,
- [0181] (3) 저급 알카노일기,
- [0182] (4) 할로젠,
- [0183] (5) 히드록시기,
- [0184] (6) 히드록시 저급 알킬기,
- [0185] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0186] (8) 테트라히드로피라닐옥시 저급 알콕시기,
- [0187] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0188] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0189] (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- [0190] (12) 카르바모일기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0191] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- [0192] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기
- [0193] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1 또는 2개 치환될 수도 있으며,
- [0194]  $R_6$ 은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내며,
- [0195]  $R_7$ 은 하기 (1) 내지 (11)
- [0196] (1) 수소,
- [0197] (2) 저급 알콕시기,
- [0198] (3) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0199] (4) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0200] (5) 저급 알콕시 저급 알콕시기,
- [0201] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 카르바모일기 상에 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,

- [0202] (7) 저급 알킬기 및 시클로  $C_3-C_8$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 2개 가질 수도 있는 아미노기,
- [0203] (8) 시클로  $C_3-C_8$  알킬옥시기,
- [0204] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0205] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및
- [0206] (11) 피롤리디닐기
- [0207] 중 어느 기를 나타내는, 항 2에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0208] 항 4.  $R_1$ 은
- [0209] (1) 수소,
- [0210] (2) 저급 알킬기,
- [0211] (3) 할로젠 치환 저급 알킬기,
- [0212] (24) 카르복시 저급 알킬기,
- [0213] (25) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0214] (27) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0215] (28) 옥사제파닐 저급 알킬기,
- [0216] (30) 피페라진환 상에 저급 알콕시 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0217] (31) 피페리딜 저급 알킬기,
- [0218] (35) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기, 또는
- [0219] (36) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수 있는 포스포노옥시 저급 알킬기
- [0220] 를 나타내고,
- [0221]  $R_2$ 는
- [0222] (1) 수소, 또는
- [0223] (2) 저급 알킬기
- [0224] 를 나타내고,
- [0225]  $R_3$ 은 페닐기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내며,
- [0226] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는 저급 알콕시기가 1개 치환될 수도 있고,
- [0227]  $R_6$ 은 수소를 나타내며,
- [0228]  $R_7$ 은 저급 알콕시기를 나타내는, 항 3에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0229] 항 5.  $R_6$ 과  $R_7$ 이 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기



- [0230] 를 형성할 수도 있는, 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0231] 항 6.  $R_1$ 은
- [0232] (1) 수소,
- [0233]



- [0234] (2) 저급 알킬기, 또는
- [0235] (36) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알킬기
- [0236] 를 나타내고,
- [0237]  $R_2$ 는 수소를 나타내며,
- [0238]  $R_3$ 은 페닐기를 나타내며, 상기  $R_3$ 으로 표시되는 페닐기 상에는 저급 알콕시기가 1개 치환될 수도 있고,
- [0239]  $R_4$ 는 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기를 나타내며,
- [0240]  $R_5$ 는 수소를 나타내는, 항 5에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0241] 항 7.  $R_1$ 은
- [0242] (3) 할로젠 치환 저급 알킬기,
- [0243] (4) 저급 알케닐기,
- [0244] (5) 저급 알카노일기,
- [0245] (6) 할로젠 치환 저급 알카노일기,
- [0246] (7) 히드록시 저급 알킬기,
- [0247] (8) 페닐 저급 알콕시 저급 알킬기,
- [0248] (9) 히드록시 저급 알카노일기,
- [0249] (10) 페닐 저급 알콕시 저급 알카노일기,
- [0250] (11) 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0251] (12) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0252] (13) 히드록시 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0253] (14) 카르복시 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0254] (15) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0255] (16) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오카르보닐 저급 알킬기,
- [0256] (17) 히드록시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0257] (18) 카르복시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0258] (19) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0259] (20) 저급 알카노일 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0260] (21) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0261] (22) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0262] (23) 저급 알카노일 저급 알킬기,
- [0263] (24) 카르복시 저급 알킬기,
- [0264] (25) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0265] (26) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0266] (27) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0267] (28) 옥사제파닐 저급 알킬기,
- [0268] (29) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,

- [0269] (30) 피페라진환 상에 저급 알킬기, 저급 알콕시 저급 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페라질 저급 알킬기,
- [0270] (31) 모르폴리닐기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜 저급 알킬기,
- [0271] (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 가질 수도 있는 아제티딜 저급 알킬기,
- [0272] (33) 옥소기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 이소인돌리닐 저급 알킬기,
- [0273] (34) 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0274] (35) 저급 알킬기; 모르폴리닐 저급 알킬기; 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0275] (36) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알킬기,
- [0276] (37) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0277] (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 벤질옥시기 및 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 벤조일옥시 저급 알킬기,
- [0278] (39) 히드록시기, 히드록시 저급 알킬기 및 카르복시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 내지 4개 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는
- [0279] (40) 저급 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; 저급 알콕시카르보닐아미노기; 저급 알콕시 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기; 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 저급 알카노일아미노 저급 알킬기
- [0280] 를 나타내고,
- [0281]  $R_2$ 는
- [0282] (1) 수소,
- [0283] (2) 저급 알킬기,
- [0284] (3) 저급 알카노일기,
- [0285] (4) 히드록시 저급 알킬기,
- [0286] (5) 카르복시기,
- [0287] (6) 저급 알콕시카르보닐기,
- [0288] (7) 저급 알킬기; 할로젠 치환 저급 알킬기; 히드록시 저급 알킬기; 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기; 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일기,
- [0289] (8) 카르바모일기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0290] (9) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0291] (10) 피페라진환 상에 저급 알킬기 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0292] (11) 디아제파닐 저급 알킬기, 또는
- [0293] (12) 저급 알킬기, 할로젠 치환 저급 알킬기, 히드록시 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 아미노기 상에 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기
- [0294] 를 나타내며,

- [0295]  $R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,
- [0296] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)
- [0297] (1) 저급 알킬기,
- [0298] (2) 저급 알콕시기,
- [0299] (3) 저급 알카노일기,
- [0300] (4) 할로젠,
- [0301] (5) 히드록시기,
- [0302] (6) 히드록시 저급 알킬기,
- [0303] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0304] (8) 테트라히드로피라닐옥시 저급 알콕시기,
- [0305] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0306] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0307] (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- [0308] (12) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0309] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- [0310] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기
- [0311] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1 또는 2개 치환될 수도 있으며,
- [0312]  $R_4$ 는 할로젠, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기를 나타내며,
- [0313]  $R_5$ 는 수소 또는 할로젠을 나타내고,
- [0314]  $R_6$ 은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0315]  $R_7$ 은 하기 (1) 내지 (11)
- [0316] (1) 수소,
- [0317] (2) 저급 알콕시기,
- [0318] (3) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0319] (4) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0320] (5) 저급 알콕시 저급 알콕시기,
- [0321] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0322] (7) 저급 알킬기 및 시클로  $C_3-C_8$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노기,
- [0323] (8) 시클로  $C_3-C_8$  알킬옥시기,
- [0324] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0325] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및
- [0326] (11) 피롤리디닐기
- [0327] 중 어느 기를 나타내는, 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.

- [0328] 항 8. R<sub>1</sub>은
- [0329] (3) 할로젠 치환 저급 알킬기,
- [0330] (4) 저급 알케닐기,
- [0331] (5) 저급 알카노일기,
- [0332] (6) 할로젠 치환 저급 알카노일기,
- [0333] (8) 벤질옥시 저급 알킬기,
- [0334] (10) 벤질옥시 저급 알카노일기,
- [0335] (11) 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0336] (12) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0337] (13) 히드록시 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0338] (14) 카르복시 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0339] (15) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오 저급 알킬기,
- [0340] (16) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오카르보닐 저급 알킬기,
- [0341] (17) 히드록시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0342] (18) 카르복시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0343] (19) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0344] (20) 저급 알카노일 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0345] (21) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0346] (22) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,
- [0347] (24) 카르복시 저급 알킬기,
- [0348] (25) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0349] (26) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0350] (27) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0351] (29) 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,
- [0352] (30) 피페라진환 상에 저급 알킬기, 저급 알콕시 저급 알킬기 및 피리딜로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0353] (31) 모르폴리닐기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜 저급 알킬기,
- [0354] (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 가질 수도 있는 아제티딜 저급 알킬기,
- [0355] (33) 옥소기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 이소인돌리닐 저급 알킬기,
- [0356] (34) 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0357] (35) 저급 알킬기; 모르폴리닐 저급 알킬기; 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0358] (36) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알킬기,
- [0359] (37) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,

- [0360] (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 벤질옥시기 및 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 벤조일옥시 저급 알킬기,
- [0361] (39) 히드록시기, 히드록시 저급 알킬기 및 카르복시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 내지 4개 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기, 또는
- [0362] (40) 저급 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; 저급 알콕시카르보닐아미노기; 저급 알콕시 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 저급 알카노일아미노 저급 알킬기
- [0363] 를 나타내고,
- [0364]  $R_2$ 는 수소를 나타내며,
- [0365]  $R_3$ 은 페닐기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,
- [0366] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1), (2), (4), (5), (7), (8), (10), (11) 및 (12)
- [0367] (1) 저급 알킬기,
- [0368] (2) 저급 알콕시기,
- [0369] (4) 할로젠,
- [0370] (5) 히드록시기,
- [0371] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0372] (8) 테트라히드로피라닐옥시 저급 알콕시기,
- [0373] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0374] (11) 피롤리디닐카르보닐기, 및
- [0375] (12) 카르바모일 저급 알콕시기
- [0376] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1 또는 2개 치환될 수도 있으며,
- [0377]  $R_4$ 는 할로젠을 나타내고,
- [0378]  $R_5$ 는 수소 또는 할로젠을 나타내며,
- [0379]  $R_6$ 은 수소를 나타내고,
- [0380]  $R_7$ 은 하기 (2), (7), (8) 및 (11)
- [0381] (2) 저급 알콕시기,
- [0382] (7) 저급 알킬기 및 시클로  $C_3-C_8$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노기,
- [0383] (8) 시클로  $C_3-C_8$  알킬옥시기, 및
- [0384] (11) 피롤리디닐기
- [0385] 중 어느 기를 나타내는, 항 7에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0386] 항 9.  $R_1$ 은
- [0387] (1) 수소, 또는
- [0388] (2) 저급 알킬기
- [0389] 를 나타내고,

- [0390]  $R_2$ 는
- [0391] (3) 저급 알카노일기,
- [0392] (4) 히드록시 저급 알킬기,
- [0393] (5) 카르복시기,
- [0394] (6) 저급 알콕시카르보닐기,
- [0395] (7) 저급 알킬기; 할로젠 치환 저급 알킬기; 히드록시 저급 알킬기; 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기; 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일기,
- [0396] (8) 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0397] (9) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0398] (10) 저급 알킬기 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피리딜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0399] (11) 디아제파닐 저급 알킬기,
- [0400] (12) 저급 알킬기, 할로젠 치환 저급 알킬기, 히드록시 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,
- [0401] (13) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기, 또는
- [0402] (14) 카르복시 저급 알킬기
- [0403] 를 나타내며,
- [0404]  $R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,
- [0405] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)
- [0406] (1) 저급 알킬기,
- [0407] (2) 저급 알콕시기,
- [0408] (3) 저급 알카노일기,
- [0409] (4) 할로젠,
- [0410] (5) 히드록시기,
- [0411] (6) 히드록시 저급 알킬기,
- [0412] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0413] (8) 보호된 히드록시 저급 알콕시기,
- [0414] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0415] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0416] (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- [0417] (12) 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0418] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- [0419] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기
- [0420] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1개 치환될 수도 있으며,
- [0421]  $R_4$ 는 할로젠, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기를 나타내고,

- [0422]  $R_5$ 는 수소 또는 할로젠을 나타내며,
- [0423]  $R_6$ 은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0424]  $R_7$ 은 하기 (1) 내지 (11)
- [0425] (1) 수소,
- [0426] (2) 저급 알콕시기,
- [0427] (3) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0428] (4) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0429] (5) 저급 알콕시 저급 알콕시기,
- [0430] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0431] (7) 저급 알킬기 및 시클로  $C_3-C_8$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노기,
- [0432] (8) 시클로  $C_3-C_8$  알킬옥시기,
- [0433] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0434] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및
- [0435] (11) 피롤리디닐기
- [0436] 중 어느 기를 나타내는, 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0437] 항 10.  $R_1$ 은 수소를 나타내고,
- [0438]  $R_2$ 는
- [0439] (3) 저급 알카노일기,
- [0440] (4) 히드록시 저급 알킬기,
- [0441] (5) 카르복시기,
- [0442] (6) 저급 알콕시카르보닐기,
- [0443] (7) 저급 알킬기; 할로젠 치환 저급 알킬기; 히드록시 저급 알킬기; 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기; 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일기,
- [0444] (8) 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0445] (9) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0446] (10) 저급 알킬기 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피리딜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0447] (11) 디아제파닐 저급 알킬기,
- [0448] (12) 저급 알킬기, 할로젠 치환 저급 알킬기, 히드록시 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기, 또는
- [0449] (14) 카르복시 저급 알킬기
- [0450] 를 나타내며,
- [0451]  $R_3$ 은 페닐기를 나타내고,

- [0452] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 페닐기에는 저급 알콕시기가 1개 치환될 수도 있으며,
- [0453]  $R_4$ 는 할로젠을 나타내고,
- [0454]  $R_5$ 는 수소를 나타내며,
- [0455]  $R_6$ 는 수소를 나타내고,
- [0456]  $R_7$ 는 저급 알콕시기를 나타내는, 항 9에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0457] 항 11.  $R_1$ 은
- [0458] (3) 수소, 또는
- [0459] (4) 저급 알킬기
- [0460] 를 나타내고,
- [0461]  $R_2$ 는 수소를 나타내며,
- [0462]  $R_3$ 은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,
- [0463] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (7), (8), (9), (10), (12), (13) 및 (14)
- [0464] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0465] (8) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0466] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0467] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0468] (12) 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0469] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- [0470] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기
- [0471] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1개 치환될 수도 있으며,
- [0472]  $R_4$ 는 할로젠, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0473]  $R_5$ 는 수소 또는 할로젠을 나타내며,
- [0474]  $R_6$ 은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0475]  $R_7$ 은 하기 (1) 내지 (11)
- [0476] (1) 수소,
- [0477] (2) 저급 알콕시기,
- [0478] (3) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0479] (4) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0480] (5) 저급 알콕시 저급 알콕시기,
- [0481] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0482] (7) 저급 알킬기 및 시클로  $C_3-C_8$  알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노기,



- [0483] (8) 시클로  $C_3-C_8$  알킬옥시기,
- [0484] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0485] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및
- [0486] (11) 피롤리디닐기
- [0487] 중 어느 기를 나타내는, 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0488] 항 12.  $R_1$ 은 수소를 나타내고,
- [0489]  $R_3$ 은 페닐기를 나타내며,
- [0490] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 페닐기에는 하기 (7) 내지 (14)
- [0491] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0492] (8) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0493] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0494] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0495] (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- [0496] (12) 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0497] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- [0498] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기
- [0499] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1개 치환될 수도 있으며,
- [0500]  $R_4$ 는 할로젠을 나타내고,
- [0501]  $R_5$ 는 수소를 나타내고,
- [0502]  $R_6$ 은 수소를 나타내며,
- [0503]  $R_7$ 은 하기 (2) 및 (11)
- [0504] (2) 저급 알콕시기, 및
- [0505] (11) 피롤리디닐기
- [0506] 중 어느 기를 나타내는, 항 11에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0507] 항 13.  $R_1$ 은
- [0508] (3) 수소, 또는
- [0509] (4) 저급 알킬기
- [0510] 를 나타내고,
- [0511]  $R_2$ 는 수소를 나타내며,
- [0512]  $R_3$ 은 페닐기를 나타내고,
- [0513] 상기  $R_3$ 으로 표시되는 페닐기에는 저급 알콕시기가 1개 치환될 수도 있으며,
- [0514]  $R_4$ 는 할로젠, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0515]  $R_5$ 는 수소 또는 할로젠을 나타내며,

- [0516] R<sub>6</sub>은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0517] R<sub>7</sub>은 하기 (4), (6), (9) 및 (10)
- [0518] (4) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0519] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0520] (9) 카르복시 저급 알콕시기, 및
- [0521] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기
- [0522] 중 어느 기를 나타내는, 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0523] 항 14. R<sub>1</sub>은 수소를 나타내고,
- [0524] R<sub>3</sub>은 페닐기를 나타내며,
- [0525] 상기 R<sub>3</sub>으로 표시되는 페닐기에는 저급 알콕시기가 1개 치환될 수도 있고,
- [0526] R<sub>4</sub>는 할로젠을 나타내며,
- [0527] R<sub>5</sub>는 수소를 나타내고,
- [0528] R<sub>6</sub>은 수소를 나타내며,
- [0529] R<sub>7</sub>은 하기 (4), (6), (9), (10) 및 (11)
- [0530] (4) 벤질옥시 저급 알콕시기,
- [0531] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0532] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0533] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및
- [0534] (11) 피롤리디닐기
- [0535] 중 어느 기를 나타내는, 항 13에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염.
- [0536] 항 15. 활성 성분으로서 항 1 내지 항 14 중 어느 한 항에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0537] 항 16. 항 1 내지 항 14 중 어느 한 항에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염을 활성 성분으로서 포함하는, 신경 변성 질환, 신경 기능의 장애로 유발된 질환 또는 미토콘드리아 기능의 저하로 유발된 질환의 예방 및/또는 치료제.
- [0538] 항 17. 신경 변성 질환이 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 약년성 파킨슨병, 선조체 흑질 변성증, 진행성 핵상성 마비, 순수 무동증, 알츠하이머병, 피크병, 프리온병, 대뇌 피질 기저핵 변성증, 비만성 레비소체병, 헌팅턴병, 유극 적혈구 무도병, 양성 유전성 무도병, 발작성 무도 아테토시스, 본태성 진전, 본태성 근육간대경련, 질·드·라·뚜렛 증후군, 레트 증후군, 변성성 발리즘, 변형성 근실조증, 아테토시스, 경련성 사경, 메이지 증후군, 뇌성 마비, 윌슨병, 세가와병, 할리보텐·스파츠 증후군, 신경 축삭 디스트로피, 담창구 위축증, 척수 소뇌 변성증, 피질성 소뇌 위축증, 홈스형 소뇌 위축증, 올리브교 소뇌 위축증, 유전성 올리브교 소뇌 위축증, 조세프병, 치상핵 적핵 담창구 루이체 위축증, 게르스트만·슈트로이스러·샤인카 증후군, 프리드라이히 운동 실조증, 루시·레비 증후군, 메이·화이트 증후군, 선천성 소뇌 실조증, 주기성 유전성 실조증, 모세 혈관 확장 운동 실조증, 근위축성 척삭 경화증, 진행성 구마비, 척수성 진행성 근위축증, 구척수성 근위축증, 웰드닛히·호프만병, 쿠젤베르크·웰란더병, 유전성 경성대마비, 척수 공동증, 연수 공동증, 아놀드·키아리 기형, 스티프만 증후군, 클리펠·파일 증후군, 파지오-론테병, 저위 척수증, 덴디·위커 증후군, 이분 척추, 슈그렌·라르손 증후군, 방사선 척수증, 연령 관련 황반 변성, 뇌경색, 뇌출혈 및/또는 관련 장애로 이루어지는 군

으로부터 선택되는 뇌졸중 또는 신경 손상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항 16에 기재된 예방 및/또는 치료제.

[0539] 항 18. 신경 기능의 장애로 유발된 질환이 척수 손상, 화학 요법으로 유발된 신경 장애, 당뇨병성 신경 장애, 방사성 장애, 다발성 경화증, 급성 산재성 뇌수염, 횡단성 척수증, 진행성 다소성 백질 뇌증, 아급성 경화증 전 뇌염, 만성 염증성 탈수성 다발근 신경염, 길란·바레 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 탈수 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항 16에 기재된 예방 및/또는 치료제.

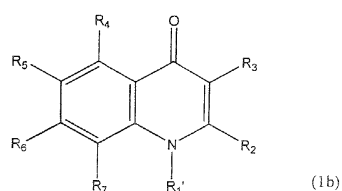
[0540] 항 19. 미토콘드리아 기능의 저하로 유발된 질환이 피어슨 증후군, 당뇨병, 난청, 악성 편두통, 레버병, 멜라스(MELAS), 머프(MERRF), 머프/멜라스 중복 증후군, NARP, 순수형 근병증, 미토콘드리아 심근증, 근병증, 치매, 위장 운동 실조, 후천성 철아구성 빈혈, 아미노글리코시드 유발성 난청, 시토크롬 b 유전자 변이에 의한 복합체 III 결손증, 대칭성 다발성 지방종증, 운동 실조, 근육간대경련, 망막증, MNGIE, ANT1 이상증, 트윈클 이상증, POLG 이상증, 반복성 미오글로빈뇨증, SANDO, ARCO, 복합체 I 결손증, 복합체 II 결손증, 시신경 위축, 복합체 IV 결손 증증 유아형, 미토콘드리아 DNA 결핍, 미토콘드리아 DNA 결핍 증후군, 리 뇌증, 만성 진행성 외안근 마비 증후군(CPEO), 킨즈·세이어 증후군, 뇌증, 락트산 혈증, 미오글로빈뇨증, 약물 유발성 미토콘드리아병, 통합 실조증, 대우울병성 장애, 양극성 I형 장애, 양극성 II형 장애, 혼합 상태, 기분 변조성 장애, 비정형 우울병, 계절성 감정 장애, 산후 우울병, 경증 우울병, 반복성 단기 우울병성 장애, 난치성 우울병/만성 우울병, 중복 우울병, 급성 신부전으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 항 16에 기재된 예방 및/또는 치료제.

[0541] 항 20. 항 1 내지 항 14 중 어느 한 항에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염을 활성 성분으로서 포함하며, 허혈성 심장 질환 및/또는 관련 장애, 심부전, 심근증, 대동맥 박리, 면역결핍, 자가면역질환, 체장기능부전, 당뇨병, 신동맥 죽상색전성 질환, 다발성 낭종, 수질 낭성 질환, 신피질괴사, 악성 신경화증, 신부전, 간성 뇌증, 간부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐색전, 기관지 확장증, 규폐증, 탄진폐증, 특발성 폐섬유화증, 스티븐-존슨 증후군, 독성 표피 괴사융해증, 근육병, 클로스트리듐성 근육 괴사 및 대퇴돌기 괴사의 치료 또는 예방에 사용되는 예방 및/또는 치료제.

[0542] 항 21. 항 1 내지 항 20 중 어느 한 항에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염의 약물로서의 용도.

[0543] 항 22. 항 1에 기재된 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 신경 변성 질환, 신경 기능의 장애로 유발된 질환 또는 미토콘드리아 기능의 저하로 유발된 질환의 치료 또는 예방 방법.

[0544] 항 23. 하기 화학식(7)로 표시되는 화합물과 하기 화학식(1a)로 표시되는 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식(1b)로 표시되는 퀴놀론 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

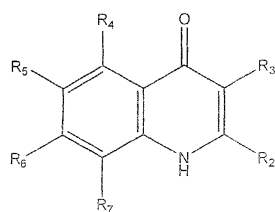


[0545]

[0546] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 항 1에 정의된 바와 같고, R<sub>1</sub>'은 수소 이외의 항 1에 정의된 R<sub>1</sub>로 표시되는 기이다.]

[0547]  $R_1' - X_2$  (7)

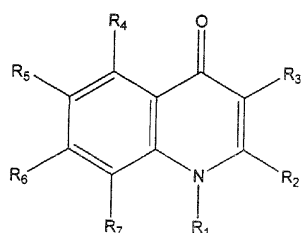
[0548] [식 중,  $X_2$ 는 할로젠 또는 할로젠 원자와 동일한 치환 반응을 일으키는 기를 나타낸다.]



(1a)

[0549]  
[0550] [식 중,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 항 1에 정의된 바와 같다.]

[0551] 하기 화학식(1)에 나타내는 퀴놀론 화합물의 보다 바람직한 양태는 하기와 같다.



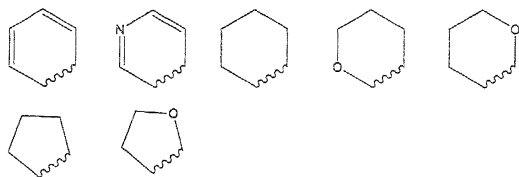
(1)

[0552]  
[0553] [식 중,  
[0554]  $R_1$ 은  
[0555] (1) 수소,  
[0556] (2) 저급 알킬기,  
[0557] (3) 할로젠 치환 저급 알킬기,  
[0558] (4) 저급 알케닐기,  
[0559] (5) 저급 알카노일기,  
[0560] (6) 할로젠 치환 저급 알카노일기,  
[0561] (7) 히드록시 저급 알킬기,  
[0562] (8) 페닐 저급 알콕시 저급 알킬기,  
[0563] (9) 히드록시 저급 알카노일기,  
[0564] (10) 페닐 저급 알콕시 저급 알카노일기,  
[0565] (11) 저급 알킬티오 저급 알킬기,  
[0566] (12) 아미노기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개(더욱 바람직하게는 2개) 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오 저급 알킬기,  
[0567] (13) 히드록시 저급 알킬티오 저급 알킬기,  
[0568] (14) 카르복시 저급 알킬티오 저급 알킬기,  
[0569] (15) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오 저급 알킬기,  
[0570] (16) 아미노기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개(더욱 바람직하게는 2개) 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬티오카르보닐 저급 알킬기,  
[0571] (17) 히드록시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기,

- [0572] (18) 카르복시 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0573] (19) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0574] (20) 저급 알카노일 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0575] (21) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0576] (22) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기,
- [0577] (23) 저급 알카노일 저급 알킬기,
- [0578] (24) 카르복시 저급 알킬기,
- [0579] (25) 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기,
- [0580] (26) 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬기,
- [0581] (27) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0582] (28) 옥사제파닐 저급 알킬기,
- [0583] (29) 아미노기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기,
- [0584] (30) 피페라진환 상에 저급 알킬기, 저급 알콕시 저급 알킬기 및 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페라질 저급 알킬기,
- [0585] (31) 피페리딘환 상에 모르폴리닐기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜 저급 알킬기,
- [0586] (32) 아제티딘환 상에 히드록시기를 1개 가질 수도 있는 아제티딜 저급 알킬기,
- [0587] (33) 이소인돌린환 상에 옥소기를 2개 가질 수도 있는 이소인돌리닐 저급 알킬기,
- [0588] (34) 아미노기 상에 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0589] (35) 카르바모일기 상에 저급 알킬기; 모르폴리닐 저급 알킬기; 저급 알킬기 및 저급 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 피페리딜기; 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0590] (36) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알킬기,
- [0591] (37) 포스포노옥시기 상에 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기,
- [0592] (38) 벤젠환 상에 히드록시기, 보호된 히드록시기 및 저급 알킬기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 포스포노옥시기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1개 가질 수도 있는 벤조일옥시 저급 알킬기,
- [0593] (39) 히드록시기 및 히드록시 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 내지 4개(바람직하게는 4개) 가질 수도 있는 테트라히드로피라닐기(더욱 바람직하게는 3개의 히드록시기 및 1개의 히드록시 저급 알킬기를 갖는 테트라히드로피라닐기), 또는
- [0594] (40) 저급 알카노일기 상에 할로젠; 히드록시기; 아미노기; 저급 알콕시카르보닐아미노기; 저급 알콕시 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐기; 이미다졸릴기; 및 모르폴리닐피페리딜기; 이미다졸릴기 및 모르폴리닐피페리딜기로 이루어지는 군로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 저급 알카노일아미노 저급 알킬기를 나타내고,
- [0595]  $R_2$ 는
- [0596]
- [0597] (1) 수소,
- [0598] (2) 저급 알킬기,
- [0599] (3) 저급 알카노일기,

- [0600] (4) 히드록시 저급 알킬기,
- [0601] (5) 카르복시기,
- [0602] (6) 저급 알콕시카르보닐기,
- [0603] (7) 저급 알킬기; 할로젠 치환 저급 알킬기; 히드록시 저급 알킬기; 피페라진환 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기; 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 카르바모일기,
- [0604] (8) 카르바모일기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알킬기,
- [0605] (9) 모르폴리닐 저급 알킬기,
- [0606] (10) 저급 알킬기 및 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 피리딜기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 피페라진환 상에 1개 가질 수도 있는 피페라지닐 저급 알킬기,
- [0607] (11) 디아제파닐 저급 알킬기, 또는
- [0608] (12) 저급 알킬기, 할로젠 치환 저급 알킬기, 히드록시 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 아미노기 상에 1 또는 2개 가질 수도 있는 아미노 저급 알킬기
- [0609] 를 나타내며,
- [0610] R<sub>3</sub>은 페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 피라졸릴기 또는 피리미디닐기를 나타내고,
- [0611] 상기 R<sub>3</sub>으로 표시되는 방향환 및 복소환 상에는, 하기 (1) 내지 (14)로 이루어지는 군으로부터 선택된 기가 1 또는 2개 치환될 수도 있으며,
- [0612] (1) 저급 알킬기,
- [0613] (2) 저급 알콕시기,
- [0614] (3) 저급 알카노일기,
- [0615] (4) 할로젠,
- [0616] (5) 히드록시기,
- [0617] (6) 히드록시 저급 알킬기,
- [0618] (7) 히드록시 저급 알콕시기,
- [0619] (8) 보호된 히드록시 저급 알콕시기,
- [0620] (9) 카르복시 저급 알콕시기,
- [0621] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기,
- [0622] (11) 피롤리디닐카르보닐기,
- [0623] (12) 카르바모일기 상에 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,
- [0624] (13) 모르폴리닐 저급 알킬기를 1개 가질 수도 있는 카르바모일기, 및
- [0625] (14) 모르폴리닐피페리딜카르보닐기,
- [0626] R<sub>4</sub>는 할로젠, 저급 알킬기, 저급 알콕시기를 나타내고,
- [0627] R<sub>5</sub>는 수소 또는 할로젠을 나타내며,

[0628]  $R_4$ 와  $R_5$ 가 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기, 또는



[0629]

[0630] 저급 알킬기 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 또는 2개 가질 수도 있는 하기 화학식으로 표시되는 기



[0631]

[0632] 를 형성할 수도 있고,

[0633]  $R_6$ 은 수소 또는 저급 알콕시기를 나타내며,

[0634]  $R_7$ 은 하기 (1) 내지 (11)

[0635] (1) 수소,

[0636] (2) 저급 알콕시기,

[0637] (3) 히드록시 저급 알콕시기,

[0638] (4) 보호된 히드록시 저급 알콕시기,

[0639] (5) 저급 알콕시 저급 알콕시기,

[0640] (6) 저급 알킬기 및 모르폴리닐 저급 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 카르바모일기 상에 1개 가질 수도 있는 카르바모일 저급 알콕시기,

[0641] (7) 저급 알킬기 및 시클로 C3-C8 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 2개 가질 수도 있는 아미노기,

[0642] (8) 시클로 C3-C8 알킬옥시기,

[0643] (9) 카르복시 저급 알콕시기,

[0644] (10) 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기, 및

[0645] (11) 피롤리디닐기

[0646] 중 어느 기를 나타내고,

[0647]  $R_6$ 과  $R_7$ 이 결합하여, 하기 화학식 중 어느 하나로 표시되는 기



[0648]

[0649] 를 형성할 수도 있다.]

[0650] 이 명세서의 이상 및 이하의 기술에 있어서, 본 발명의 범위에 포함되는 각종 정의의 바람직한 예를 다음에 상세히 설명한다.

[0651] "저급"이란, 특기하지 않는 한, 탄소수 1 내지 6(바람직하게는 탄소수 1 내지 4)를 갖는 기를 의미한다.

[0652] 저급 알킬기로서는, 탄소수 1 내지 6(바람직하게는 탄소수 1 내지 4)의 직쇄상 또는 분지쇄상 알킬기를 들 수 있다. 보다 구체적으로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1-에틸프로필, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 이소

핵실, 3-메틸펜틸기 등이 포함된다.

- [0653] 저급 알케닐기로서는, 이중 결합을 1 내지 3개 갖는 탄소수 2 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알케닐기를 들 수 있고, 트랜스체 및 시스체를 모두 포함한다. 보다 구체적으로 예를 들면, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 1-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 1-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1,3-부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 2-펜텐-4-일, 2-헥세닐, 1-헥세닐, 5-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 3,3-디메틸-1-프로페닐, 2-에틸-1-프로페닐, 1,3,5-헥사트리에닐, 1,3-헥사디에닐, 1,4-헥사디에닐기 등이 포함된다.
- [0654] 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬기로서는, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸기 등을 들 수 있다.
- [0655] 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬옥시기의 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0656] 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 저급 알킬기로서는, 예를 들면 상기 예시된 시클로 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬기를 1 내지 3개(바람직하게는 1개) 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0657] 저급 알콕시기로서는, 탄소수 1 내지 6(바람직하게는 탄소수 1 내지 4)의 직쇄 또는 분지쇄상 알콕시기를 들 수 있다. 보다 구체적으로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 3-메틸펜틸옥시기 등이 포함한다.
- [0658] 저급 알콕시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 상기 예시된 저급 알콕시기를 1 내지 3개(바람직하게는 1개) 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0659] 할로젠 원자로서는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자를 들 수 있다.
- [0660] 할로젠 치환 저급 알킬기로서는, 할로젠 원자가 1 내지 7개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개 치환된 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다. 보다 구체적으로는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 브로모메틸, 디브로모메틸, 디클로로플루오로메틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2-브로모에틸, 2-클로로에틸, 3-브로모프로필, 3-클로로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로이소프로필, 3-클로로프로필, 2-클로로프로필, 3-브로모프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 4,4,4,3,3-펜타플루오로부틸, 4-클로로부틸, 4-브로모부틸, 2-클로로부틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 5-클로로펜틸, 6,6,6-트리플루오로헥실, 6-클로로헥실, 퍼플루오로헥실기 등이 포함된다.
- [0661] 할로젠 치환 저급 알콕시기로서는, 할로젠 원자가 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 3개 치환된 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다. 보다 구체적으로는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 트리클로로메톡시, 브로모메톡시, 디브로모메톡시, 디클로로플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시, 헵타플루오로이소프로폭시, 3-클로로프로폭시, 2-클로로프로폭시, 3-브로모프로폭시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 4,4,4,3,3-펜타플루오로부톡시, 4-클로로부톡시, 4-브로모부톡시, 2-클로로부톡시, 5,5,5-트리플루오로펜톡시, 5-클로로펜톡시, 6,6,6-트리플루오로헥실옥시, 6-클로로헥실옥시기 등이 포함된다.
- [0662] 저급 알킬티오기로서는, 예를 들면 알킬 부분이 상기 예시된 저급 알킬기인 알킬티오기를 들 수 있다.
- [0663] 저급 알카노일기로서는, 탄소수 1 내지 6(바람직하게는 탄소수 1 내지 4)의 직쇄 또는 분지쇄상 알카노일기를 들 수 있다. 보다 구체적으로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 펜타노일, tert-부틸카르보닐, 헥사노일기 등이 포함된다.
- [0664] 할로젠 치환 저급 알카노일기로서는, 할로젠 원자가 1 내지 7개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개 치환된 상기 예시된 저급 알카노일기를 들 수 있다. 보다 구체적으로는 플루오로아세틸, 디플루오로아세틸, 트리플루오로아세틸, 클로로아세틸, 디클로로부세틸, 브로모아세틸, 디브로모아세틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로프로피오닐, 펜타플루오로프로피오닐, 3-클로로부타노일, 3,3,3-트리클로로부타노일, 4-클로로부타노일기 등이 포함된다.
- [0665] 보호된 히드록시기로서는, 상기 예시된 저급 알킬기, 상기 예시된 저급 알카노일기, 페닐(저급)알킬기(예를 들



면 벤질, 4-메톡시벤질, 트리틸 등), 테트라히드로피라닐기 등을 들 수 있다.

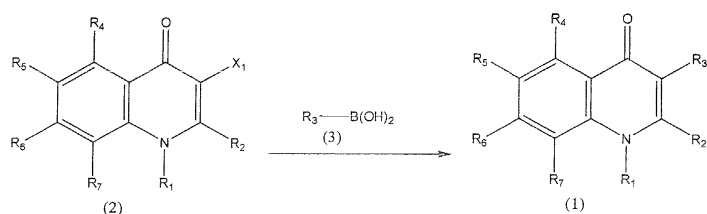
- [0666] 히드록시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 히드록시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0667] 보호된 히드록시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 보호된 히드록시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0668] 아미노 저급 알카노일기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 아미노기를 갖는, 상기 예시된 저급 알카노일기를 들 수 있다.
- [0669] 히드록시 저급 알카노일기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 히드록시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알카노일기를 들 수 있다.
- [0670] 보호된 히드록시 저급 알카노일기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 보호된 히드록시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알카노일기를 들 수 있다.
- [0671] 포스포노옥시 저급 알카노일기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 보호된 포스포노옥시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알카노일기를 들 수 있다.
- [0672] 포스포노옥시 저급 알카노일기옥시기의 포스포노옥시 저급 알카노일기 부분은 상기한 바와 같다.
- [0673] 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 포스포노옥시 저급 알카노일기옥시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0674] 아미노 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 아미노기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0675] 카르복시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 카르복시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0676] 카르바모일 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 카르바모일기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0677] 저급 알카노일 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 저급 알카노일기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0678] 저급 알콕시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 저급 알콕시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0679] 포스포노옥시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 포스포노옥시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0680] 저급 알킬티오 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알킬티오기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있는 저급 알카노일기아미노기의 저급 알카노일기 부분은 상기한 바와 같다.
- [0681] 저급 알카노일아미노 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알카노일기아미노기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0682] 아미노 저급 알킬티오기의 아미노 저급 알킬기 부분은 상기한 바와 같다.
- [0683] 아미노 저급 알킬티오 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 아미노 저급 알킬티오기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0684] 히드록시 저급 알킬티오기의 히드록시 저급 알킬기 부분은 상기한 바와 같다.
- [0685] 히드록시 저급 알킬티오 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 히드록시 저급 알킬티오기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0686] 카르복시 저급 알킬티오기의 카르복시 저급 알킬기 부분은 상기한 바와 같다.
- [0687] 카르복시 저급 알킬티오 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 카르복시

저급 알킬티오기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.

- [0688] 저급 알콕시카르보닐기의 저급 알콕시기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0689] 저급 알콕시카르보닐아미노기의 저급 알콕시카르보닐 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0690] 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알콕시카르보닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0691] 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오기의 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0692] 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬티오기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0693] 저급 알킬티오카르보닐기의 저급 알킬기 부분은 상기한 바와 같다.
- [0694] 아미노 저급 알카노일기옥시기의 아미노 저급 알카노일기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0695] 아미노 저급 알카노일옥시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 아미노 저급 알카노일기옥시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0696] 아미노 저급 알킬티오카르보닐기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 아미노기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬티오카르보닐기를 들 수 있다.
- [0697] 아미노 저급 알킬티오카르보닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 아미노 저급 알킬티오카르보닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0698] 벤조일옥시 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 벤조일옥시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0699] 히드록시 저급 알킬술포닐기의 히드록시 저급 알킬기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0700] 히드록시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 히드록시 저급 알킬술포닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0701] 카르복시 저급 알킬술포닐기의 카르복시 저급 알킬기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0702] 카르복시 저급 알킬술포닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 카르복시 저급 알킬술포닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0703] 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술포닐기의 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0704] 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술포닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬술포닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0705] 저급 알카노일 저급 알킬술포닐기의 저급 알카노일 저급 알킬기 부분은 상기 예시한 바와 같다.
- [0706] 저급 알카노일 저급 알킬술포닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알카노일 저급 알킬술포닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0707] 히드록시 저급 알콕시기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 히드록시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다.
- [0708] 보호된 히드록시 저급 알콕시기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 보호된 히드록시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다.
- [0709] 카르복시 저급 알콕시기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 카르복시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다.
- [0710] 저급 알콕시카르보닐 저급 알콕시기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알콕시카르보닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다.
- [0711] 카르바모일 저급 알콕시기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 카르바모일기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다.

- [0712] 저급 알콕시 저급 알콕시기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 저급 알콕시기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시기를 들 수 있다.
- [0713] 피페라지닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 피페라지닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0714] 피페라지닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기로서는, 피페라지닐 저급 알킬기 부분이 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 피페라지닐 저급 알킬술폰닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0715] 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술폰닐기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 피페라지닐카르보닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬술폰닐기를 들 수 있다.
- [0716] 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술폰닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 피페라지닐카르보닐 저급 알킬술폰닐을 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0717] 피페라지닐 저급 알콕시카르보닐로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 피페라지닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알콕시카르보닐기를 들 수 있다.
- [0718] 피페라지닐 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 상기 예시된 피페라지닐저급 알콕시카르보닐을 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0719] 모르폴리닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 모르폴리닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0720] 옥사제파닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 옥사제파닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0721] 피페리딜 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 피페리딜기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0722] 아제티딜 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 아제티딜 기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0723] 이소인돌릴 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 이소인돌릴기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0724] 디아제파닐 저급 알킬기로서는, 예를 들면 1 내지 3개(바람직하게는 1개)의 디아제파닐기를 갖는, 상기 예시된 저급 알킬기를 들 수 있다.
- [0725] 본 발명 화합물의 제조 방법에 대하여 이하에 설명한다.
- [0726] 상기 화학식(1)로 표시되는 퀴놀론 화합물(이하, 화합물(1)이라 나타내는 경우도 있음)은 각종 방법에 의해 제조될 수 있지만, 그의 일례를 나타내면, 예를 들어 하기 반응식 1 또는 반응식 2로 표시되는 방법에 의해 제조된다.

[0727] [반응식 1]



[0728]

[0729] [식 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 상기와 동일하고,  $X_1$ 은 할로젠 원자를 나타낸다.]

[0730]  $X_1$ 로 표시되는 할로젠 원자로서는, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 들 수 있다.

[0731] 본 반응에 있어서 바람직한 이탈기로서는, 할로젠을 들 수 있고, 그 중에서도 요오드가 바람직하다.

[0732] 화학식(2)로 표시되는 화합물과 화학식(3)으로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 염기성 화합

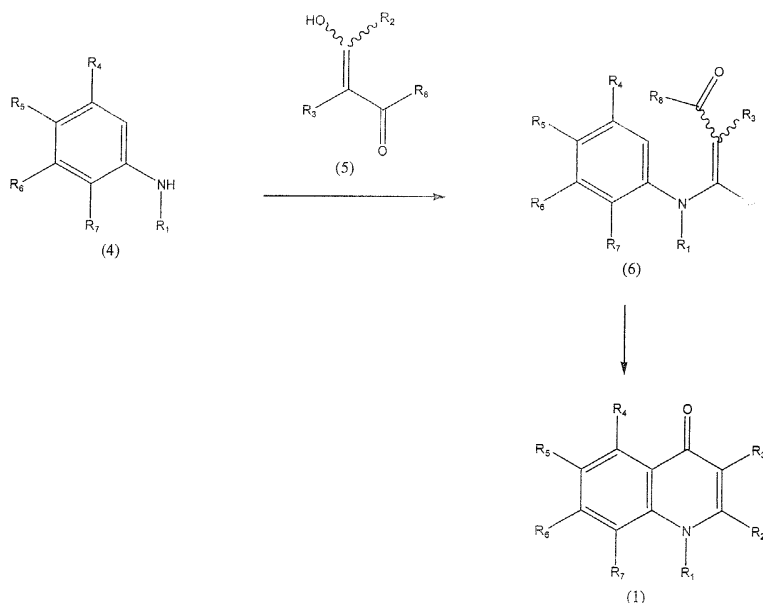
물의 존재하 또는 비존재하에 팔라듐 촉매의 존재하에서 반응시킴으로써 화합물(1)을 제조할 수 있다.

- [0733] 불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매; N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제를 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.
- [0734] 본 반응에 있어서 사용되는 팔라듐 화합물로서는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면 헥사클로로팔라듐(IV)산나트륨수화물, 헥사클로로팔라듐(IV)산칼륨 등의 4가 팔라듐 촉매류; 염화팔라듐(II), 브롬화팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 팔라듐(II)아세틸아세토네이트, 디클로로비스(벤조니트릴)팔라듐(II), 디클로로비스(아세토니트릴)팔라듐(II), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로테트라암핀팔라듐(II), 디클로로(시클로옥타-1,5-디엔)팔라듐(II), 팔라듐(II)트리플루오로아세테이트, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II)-디클로로메탄 착체 등의 2가 팔라듐 촉매류; 트리스(디벤질리덴아세톤)이팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)이팔라듐(0)클로로포름 착체, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 등의 0가 팔라듐 촉매류 등을 들 수 있다. 이들 팔라듐 화합물은 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.
- [0735] 본 반응에 있어서 팔라듐 촉매의 사용량은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 화학식(2)의 화합물 1 몰에 대하여 팔라듐 환산으로 통상 0.000001 내지 20 몰의 범위이다. 보다 바람직한 팔라듐 화합물의 사용량은 화학식(2)의 화합물 1 몰에 대하여 팔라듐 환산으로 0.0001 내지 5 몰의 범위이다.
- [0736] 본 반응은 적당한 리간드의 존재하에서 유리하게 진행된다. 팔라듐 촉매의 리간드로서는, 예를 들면 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(BINAP), 트리-*o*-톨릴포스핀, 비스(디페닐포스피노)페로센, 트리페닐포스핀, 트리-*t*-부틸포스핀, 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐(크산트포스) 등을 이용할 수 있다. 이들 리간드는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.
- [0737] 팔라듐 촉매와 리간드와의 사용 비율은 특별히 한정되는 것은 아니다. 리간드의 사용량은 팔라듐 촉매 1 몰에 대하여 약 0.1 내지 100 몰, 바람직하게는 약 0.5 내지 15 몰이다.
- [0738] 염기성 화합물로서는, 공지된 무기 염기 및 유기 염기를 널리 사용할 수 있다.
- [0739] 무기 염기로서는, 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화리튬 등의 알칼리 금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염; 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 알칼리 금속 탄산수소염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속; 인산나트륨, 인산칼륨 등의 인산염; 나트륨아미드 등의 아미드; 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 알칼리 금속 수소화물 등을 들 수 있다.
- [0740] 유기 염기로서는, 예를 들면 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨 *t*-부톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨에톡사이드, 칼륨 *t*-부톡사이드 등의 알칼리 금속 저급 알콕사이드; 트리에틸아민, 트리프로필아민, 피리딘, 퀴놀린, 피페리딘, 이미다졸, N-에틸디이소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등의 아민 등을 들 수 있다.
- [0741] 이들 염기성 화합물은 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다. 본 반응에 있어서 사용되는 염기성 화합물로서는, 보다 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염을 들 수 있다.
- [0742] 염기성 화합물의 사용량은 화학식(2)의 화합물에 대하여 통상 0.5 내지 10배 몰, 바람직하게는 0.5 내지 6배 몰이다.
- [0743] 상기 반응식 1에 있어서의 화학식(2)의 화합물과 화학식(3)의 화합물과의 사용 비율은 통상 전자에 대하여 후자를 적어도 등몰, 바람직하게는 등몰 내지 5배 몰 정도로 할 수 있다.
- [0744] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.
- [0745] 상기 반응은 통상 실온 내지 200 ℃, 바람직하게는 실온 내지 150 ℃의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다. 마이크로파 반응기를 이용하여 100 내지 200 ℃에서 5 분 내지 1 시간 가열함으로써도 달성된다.
- [0746] 상기 반응식 1에 있어서 출발 원료로서 이용되는 화학식(3)으로 표시되는 화합물은 입수 용이한 공지 화합물이

다. 화학식(2)로 표시되는 화합물은 신규 화합물을 포함하고, 상기 화합물은, 예를 들면 하기 반응식 6에 나타내는 방법에 따라서 제조된다.

[0747]

[반응식 2]



[0748]

[0749]

[식 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기와 동일하고, R<sub>8</sub>은 저급 알콕시기를 나타낸다.]

[0750]

화학식(5)에 있어서, R<sub>8</sub>로 표시되는 저급 알콕시기는 상기에 나타내어진 정의와 동일하다.

[0751]

화학식(4)로 표시되는 화합물과 화학식(5)로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 산 촉매의 존재 하 또는 비존재하에 반응시킴으로써 화학식(6)으로 표시되는 중간체의 화합물을 얻고, 이어서 이것을 환화함으로써 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0752]

불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제를 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0753]

산 촉매로서는, 공지된 것을 널리 사용할 수 있고, 예를 들면 톨루엔설포산, 메탄설포산, 크실렌설포산, 황산, 빙초산, 삼불화붕소 및 산성 이온 교환체 등의 산을 들 수 있다. 이들 산 촉매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0754]

이들 산 중에서도 산성 이온 교환체를 이용하는 것이 바람직하고, 산성 이온 교환체로서는, 시장에서 입수 가능한 중합체의 양이온 교환체, 예를 들면 레와티트(Lewatit) S100, 제오-카르브(Zeo-karb) 225, 다우엑스(Dowex) 50, 암버라이트(Amberlite) IR120 또는 암버리스트(Amberlyst) 15 등의 스티렌설포산 중합체; 레와티트 PN 또는 제오-카르브 215 또는 315 등의 폴리설포산 축합물; 레와티트 CNO 또는 두올라이트(Duolite) CS100 등의 m-페놀카복실산 수지; 또는 퍼무티트(Permutit) C, 제오-카르브 226 또는 암버라이트 IRC50 등의 폴리아크릴산 에스테르를 들 수 있고, 그 중에서도 특히 암버리스트 15를 이용하는 것이 바람직하다.

[0755]

산 촉매의 사용량은 화학식(4)의 화합물에 대하여 통상적으로 0.0001배 물 내지 100배 물의 범위, 바람직하게는 0.5 내지 6배 물이다.

[0756]

상기 반응식 2에 있어서의 화학식(4)의 화합물과 화학식(5)의 화합물과의 사용 비율은 통상적으로 전자에 대하여 후자를 적어도 등몰, 바람직하게는 등몰 내지 5배 물 정도로 할 수 있다.

[0757]

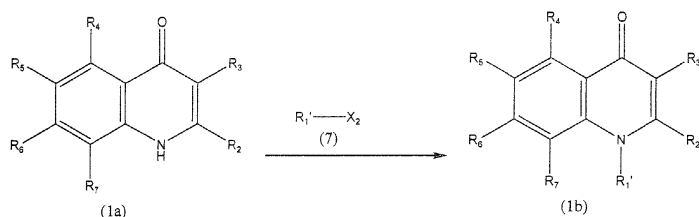
본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0758] 상기 반응은 통상적으로 실온 내지 200 ℃, 바람직하게는 실온 내지 150 ℃의 온도 조건하에서 행해지고, 그 사이에 반응수의 생성이 종료될 때까지 물을 공비 제거하고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0759] 화학식(6)으로 표시되는 중간체의 화합물로부터 환화 반응에 의해 화학식(1)로 표시되는 화합물을 제조하는 공정은, 예를 들면 디페닐에테르와 같은 용매 중에서 화합물을 가열함으로써 실시할 수 있고, 또한 용매의 부재하에서도 화합물을 가열함으로써 실시할 수도 있다. 반응 온도는 150 내지 300 ℃에서 5 분 내지 2 시간에 행해진다.

[0760] 상기 반응식 2에 있어서 출발 원료로서 이용되는 화학식(4)로 표시되는 화합물은 공지된 화합물이거나 또는 공지된 화합물로부터 용이하게 제조할 수 있다. 화학식(5)로 표시되는 화합물은 신규 화합물을 포함하고, 상기 화합물은 예를 들면 하기 반응식 4 및 하기 반응식 5에 나타내는 방법에 따라서 제조된다.

[0761] [반응식 3]



[0762] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기과 동일하고, R<sub>1</sub>'은 수소 이외의 R<sub>1</sub>로 표시되는 기이고, X<sub>2</sub>는 할로젠 또는 할로젠 원자와 동일한 치환 반응을 일으키는 기를 나타낸다.]

[0764] 화학식(7)에 있어서, X<sub>2</sub>로 표시되는 할로젠으로서는, 상기에 예시된 할로젠 원자를 들 수 있다. X<sub>2</sub>로 표시되는 할로젠 원자와 동일한 치환 반응을 일으키는 기로서는, 예를 들면 저급 알칸술포닐옥시기, 아릴술포닐옥시기, 아르알킬술포닐옥시기 등을 예시할 수 있다.

[0765] 저급 알칸술포닐옥시기로서는, 구체적으로는 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, n-프로판술포닐옥시, 이소프로판술포닐옥시, n-부탄술포닐옥시, tert-부탄술포닐옥시, n-펜탄술포닐옥시, n-헥산술포닐옥시 등의 탄소수가 1 내지 6인 직쇄 또는 분지쇄상 알칸술포닐옥시기 등을 예시할 수 있다.

[0766] 아릴술포닐옥시기로서는, 예를 들면 페닐환 상에 치환기로서 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알콕시기, 니트로기 및 할로젠 원자로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 내지 3개 갖는 것인 페닐술포닐옥시, 나프틸술포닐옥시기 등을 들 수 있다. 상기 치환기를 갖는 페닐술포닐옥시기의 구체적인 예로서는, 페닐술포닐옥시, 4-메틸페닐술포닐옥시, 2-메틸페닐술포닐옥시, 4-니트로페닐술포닐옥시, 4-메톡시페닐술포닐옥시, 2-니트로페닐술포닐옥시, 3-클로로페닐술포닐옥시기 등을 예시할 수 있다. 나프틸술포닐옥시기의 구체적인 예로서는, α-나프틸술포닐옥시, β-나프틸술포닐옥시기 등을 예시할 수 있다.

[0767] 아르알킬술포닐옥시기로서는, 예를 들면 페닐환 상에 치환기로서 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알킬기, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알콕시기, 니트로기 및 할로젠 원자로 이루어지는 군으로부터 선택된 기를 1 내지 3개 갖는 페닐기가 치환된 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알칸술포닐옥시기, 나프틸기가 치환된 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상 알칸술포닐옥시기 등을 들 수 있다. 상기 페닐기가 치환된 알칸술포닐옥시기의 구체적인 예로서는, 벤질술포닐옥시, 2-페닐에틸술포닐옥시, 4-페닐부틸술포닐옥시, 4-메틸페닐술포닐옥시, 2-메틸벤질술포닐옥시, 4-니트로벤질술포닐옥시, 4-메톡시벤질술포닐옥시, 3-클로로벤질술포닐옥시기 등을 예시할 수 있다. 상기 나프틸기가 치환된 알칸술포닐옥시기의 구체적인 예로서는, α-나프틸메틸술포닐옥시, β-나프틸메틸술포닐옥시기 등을 예시할 수 있다.

[0768] 화학식(1a)로 표시되는 화합물과 화학식(7)로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 염기성 화합물의 존재하 또는 비존재하에 반응시킴으로써 화학식(1b)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0769] 불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매; N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제를 들 수



있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0770] 염기성 화합물로서는, 공지된 무기 염기 및 유기 염기를 널리 사용할 수 있다.

[0771] 무기 염기로서는, 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화리튬 등의 알칼리 금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염; 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 알칼리 금속 탄산수소염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속; 나트륨아미드 등의 아미드; 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 알칼리 금속 수소화물 등을 들 수 있다.

[0772] 유기 염기로서는, 예를 들면 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨 t-부톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속 저급 알콕사이드; 트리에틸아민, 트리프로필아민, 피리딘, 퀴놀린, 피페리딘, 이미다졸, N-에틸디이소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등의 아민 등을 들 수 있다.

[0773] 이들 염기성 화합물은 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다. 본 반응에 있어서 사용되는 염기성 화합물로서는, 보다 바람직하게는 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 무기 염기를 들 수 있다.

[0774] 염기성 화합물의 사용량은 화학식(1a)의 화합물에 대하여 통상적으로 0.5 내지 10배 몰, 바람직하게는 0.5 내지 6배 몰이다.

[0775] 상기 반응식 1에 있어서의 화학식(7)의 화합물과 화학식(1a)의 화합물 1 몰에 대하여 통상 적어도 1 몰 정도, 바람직하게는 1 몰 내지 5 몰 정도 사용된다.

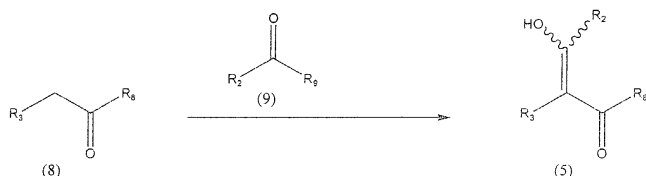
[0776] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0777] 상기 반응은 통상적으로 0 내지 200 °C, 바람직하게는 실온 내지 150 °C의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0778] 상기 반응식 3에 있어서 출발 원료로서 이용되는 화학식(7)로 표시되는 화합물은 입수 용이한 공지 화합물이다.

[0779] 또한, 본 발명의 화합물의 원료 화합물인 화합물(5) 및 화합물(2)는 신규 화합물을 포함하고, 각종 방법에 의해 제조될 수 있지만, 그의 일례를 나타내면, 예를 들면 하기 반응식 4 내지 6으로 표시되는 방법에 의해 제조된다.

[0780] [반응식 4]



[0781] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>9</sub>는 상기와 동일하고, R<sub>9</sub>는 저급 알콕시기를 나타낸다.]

[0783] 화학식(9)에 있어서, R<sub>9</sub>로 표시되는 저급 알콕시기는 상기에 나타내어진 정의와 동일하다.

[0784] 화학식(8)로 표시되는 화합물과 화학식(9)로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 염기성 화합물의 존재하 또는 비존재하에 반응시킴으로써 화학식(5)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0785] 불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매; N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제를 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0786] 염기성 화합물로서는, 공지된 무기 염기 및 유기 염기를 널리 사용할 수 있다.

[0787] 무기 염기로서는, 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화리튬 등의 알칼리 금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염; 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소

칼륨 등의 알칼리 금속 탄산수소염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속; 나트륨아미드 등의 아미드; 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 무기 염기 등의 알칼리 금속 수소화물 등을 들 수 있다.

[0788] 유기 염기로서는, 예를 들면 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨 t-부톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속 저급 알콕사이드; 트리에틸아민, 트리프로필아민, 피리딘, 퀴놀린, 피페리딘, 이미다졸, N-에틸디소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등의 아민 등을 들 수 있다.

[0789] 이들 염기성 화합물은 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다. 본 반응에 있어서 사용되는 염기성 화합물로서는, 보다 바람직하게는 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 무기 염기를 들 수 있다.

[0790] 염기성 화합물의 사용량은 화학식(8)의 화합물 1 몰에 대하여 통상 1 몰 내지 10 몰 정도, 바람직하게는 1 몰 내지 6 몰 정도이다.

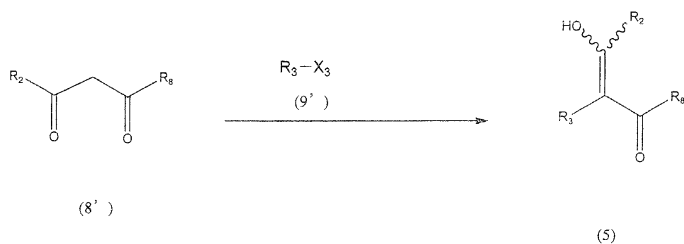
[0791] 상기 반응식 4에 있어서, 화학식(9)의 화합물은 화학식(8)의 화합물 1 몰에 대하여 통상 적어도 1 몰 정도, 바람직하게는 1 몰 내지 5 몰 정도 사용된다.

[0792] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0793] 상기 반응은 통상적으로 실온 내지 200 ℃, 바람직하게는 실온 내지 150 ℃의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0794] 상기 반응식 4에 있어서 출발 원료로서 이용되는 화학식(8) 및 (9)로 표시되는 화합물은 입수 용이한 공지 화합물이다.

[0795] [반응식 5]



[0796]

[식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>8</sub>는 상기와 동일하고, X<sub>3</sub>은 할로겐 원자를 나타낸다.]

[0798] 화학식(9')에 있어서, X<sub>3</sub>으로 표시되는 할로겐 원자는 상기에 나타내어진 정의와 동일하다.

[0799] 화학식(8')로 표시되는 화합물과 화학식(9')로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 탄산세슘과 같은 염기성 화합물 및 요오드화 구리와 같은 구리 촉매의 존재하에 반응시킴으로써 화학식(5)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0800] 불활성 용매로서는, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제가 바람직하다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0801] 또한, 본 반응은 L-프롤린과 같은 아미노산의 존재하에서 행할 수도 있다.

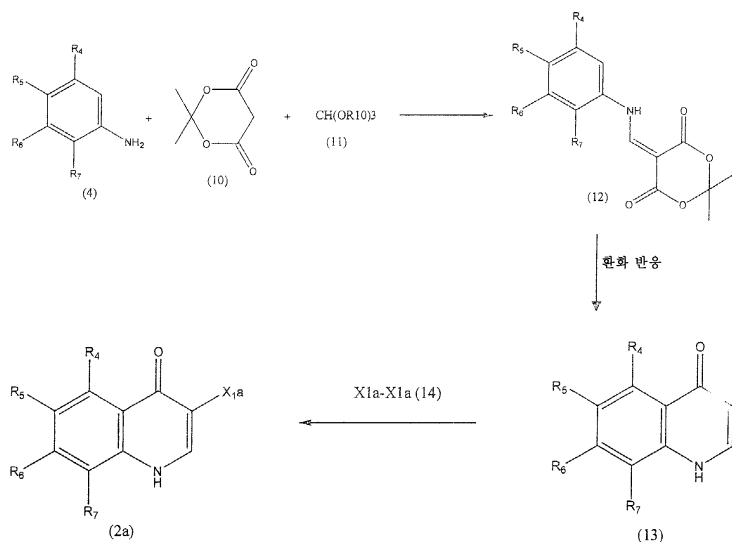
[0802] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0803] 상기 반응은 통상적으로 실온 내지 200 ℃, 바람직하게는 실온 내지 150 ℃의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0804] 상기 반응식 5에 있어서 출발 원료로서 이용되는 화학식(8') 및 (9')로 표시되는 화합물은 공지 화합물이거나 또는 공지된 화합물로부터 용이하게 제조할 수 있다.



[0805] [반응식 6]



[0806]

[0807] [식 중,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 상기와 동일하고,  $X_{1a}$ 는 할로젠을 나타낸다.  $R_{10}$ 은 저급 알킬기를 나타낸다.]

[0808]  $R_{10}$ 으로 표시되는 저급 알킬기 및  $X_{1a}$ 로 표시되는 할로젠은 상기에 나타내어진 정의와 동일하다.

[0809] 화학식(4)로 표시되는 화합물, 화학식(10)으로 표시되는 화합물 및 화학식(11)로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 축합 반응시킴으로써 화학식(12)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0810] 불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소 등의 할로겐화 탄화수소계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세트니트릴 등의 극성 용제를 들 수 있다. 또한, 상기 용매 대신에 화학식(11)로 표시되는 화합물을 용매로서 사용할 수 있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0811] 상기 반응식 6에 있어서의 화학식(4)의 화합물과 화학식(10)의 화합물과의 사용 비율은 통상적으로 전자에 대하여 후자를 적어도 등몰, 바람직하게는 등몰 내지 5배 몰 정도로 할 수 있다.

[0812] 화학식(11)로 표시되는 화합물은 화학식(10)의 화합물에 대하여 과잉량 사용된다.

[0813] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0814] 상기 반응은 통상적으로 실온 내지 200 °C, 바람직하게는 실온 내지 150 °C의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0815] 화학식(12)로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중에서 환화 반응시킴으로써 화학식(13)으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0816] 불활성 용매로서는, 예를 들면 디페닐에테르 등의 에테르계 용매를 들 수 있다.

[0817] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0818] 상기 반응은 통상적으로 실온 내지 300 °C, 바람직하게는 150 내지 300 °C의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0819] 화학식(13)으로 표시되는 화합물 및 화학식(14)로 표시되는 화합물을 무용매 또는 불활성 용매 중, 염기성 화합물의 존재하 또는 비존재하에 반응시킴으로써 화학식(2a)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0820] 불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매; N,N-

디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제를 들 수 있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0821] 염기성 화합물로서는, 공지된 무기 염기 및 유기 염기를 널리 사용할 수 있다.

[0822] 무기 염기로서는, 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화리튬 등의 알칼리 금속 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염; 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 알칼리 금속 탄산수소염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속; 나트륨아미드 등의 아미드; 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 알칼리 금속 수소화물 등을 들 수 있다.

[0823] 유기 염기로서는, 예를 들면 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 나트륨 *t*-부톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨에톡사이드, 칼륨 *t*-부톡사이드 등의 알칼리 금속 알콕사이드계 용매; 트리에틸아민, 트리프로필아민, 피리딘, 퀴놀린, 피페리딘, 이미다졸, *N*-에틸디소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, *N*-메틸모르폴린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등의 아민 등을 들 수 있다.

[0824] 이들 염기성 화합물은 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다. 본 반응에 있어서 사용되는 염기성 화합물로서는, 보다 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산리튬 등의 알칼리 금속 탄산염 등을 들 수 있다.

[0825] 염기성 화합물의 사용량은 화학식(13)의 화합물에 대하여 통상적으로 0.5 내지 10배 몰, 바람직하게는 0.5 내지 6배 몰이다.

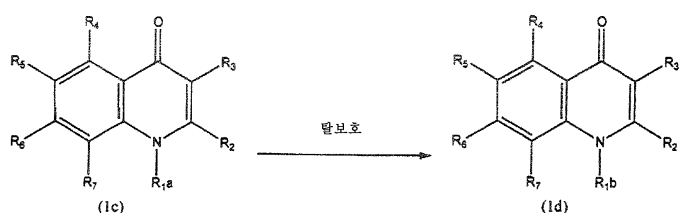
[0826] 상기 반응식 6에 있어서의 화학식(13)의 화합물과 화학식(14)의 화합물과의 사용 비율은 통상적으로 전자에 대하여 후자를 적어도 0.5배 몰, 바람직하게는 0.5 내지 5배 몰 정도로 할 수 있다.

[0827] 본 반응은 상압하에 질소, 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 행할 수도, 또한 가압하에서도 행할 수 있다.

[0828] 상기 반응은 통상적으로 실온 내지 200 °C, 바람직하게는 실온 내지 150 °C의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0829] 상기 반응식 6에 있어서 출발 원료로서 이용되는 화학식(10), (11) 및 (14)로 표시되는 화합물은 입수 용이한 공지 화합물이다.

[0830] [반응식 7]



[0831]

[0832] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기과 동일하고, R<sub>1a</sub>는 히드록시 보호기를 1개 이상 갖는 포스포노옥시 저급 알킬기, 히드록시 보호기를 갖는 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기, 또는 벤젠환 상에 히드록시 보호기를 1개 이상 갖는 포스포노옥시기를 1개 이상 갖는 벤조일옥시 저급 알킬기, R<sub>1b</sub>는 포스포노옥시 저급 알킬기, 포스포노옥시 저급 알카노일옥시 저급 알킬기, 또는 벤젠환 상에 포스포노옥시기를 1개 이상 갖는 벤조일옥시 저급 알킬기를 나타낸다.]

[0833] 화합물(1c)를 무용매 또는 불활성 용매 중에서 히드록시 보호기의 탈보호 반응에 적용함으로써 화합물(1d)를 제조할 수 있다.

[0834] 불활성 용매로서는, 예를 들면 물; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르 등의 에테르계 용매; 염화메틸렌, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소계 용매; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올계 용매; *N,N*-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 헥사메틸인산트리아미드, 아세토니트릴 등의 극성 용제를 들 수 있다. 또한, 상기 용매 대신에 화학식(1c)로 표시되는 화합

물을 용매로서 사용할 수 있다. 이들 불활성 용매는 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용된다.

[0835] 이 반응은 가수분해 또는 환원과 같은 관용적인 방법에 따라서 행해진다.

[0836] 가수분해는 바람직하게는 염기 또는 루이스산을 포함하는 산의 존재하에서 행해진다.

[0837] 바람직한 염기로서는, 예를 들면 알칼리 금속 수산화물(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨), 알칼리 토류 금속 수산화물(예를 들면, 수산화마그네슘, 수산화칼슘), 알칼리 금속 탄산염(예를 들면, 탄산나트륨, 탄산칼륨), 알칼리 토류 금속 탄산염(예를 들면, 탄산마그네슘, 탄산칼슘), 알칼리 금속 탄산수소염(예를 들면, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨)과 같은 무기 염기; 및 트리알킬아민(예를 들면, 트리메틸아민, 트리에틸아민), 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔과 같은 유기 염기를 들 수 있다.

[0838] 바람직한 산으로서, 유기산(예를 들면, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산) 및 무기산(예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산)을 들 수 있다. 트리할로로아세트산(예를 들면, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산)과 같은 루이스산을 이용하는 탈보호는 바람직하게는 양이온 포착제(예를 들면, 아니솔, 페놀)의 존재하에서 행한다. 본 반응에 있어서 액체의 염기 또는 산도 또한 용매로서 사용할 수 있다.

[0839] 반응 온도는 한정되지 않고, 반응은 통상적으로 냉각하 또는 가온하에서 행해진다.

[0840] 이탈 반응에 적용할 수 있는 반응 방법으로서, 화학 환원 및 촉매 환원을 들 수 있다.

[0841] 화학 환원에서 사용되는 바람직한 환원제는 금속(예를 들면, 주석, 아연, 철) 또는 금속 화합물(예를 들면, 염화 크롬, 아세트산 크롬)과 유기 또는 무기산(예를 들면, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산, 염산, 브롬화수소산)과의 조합이다.

[0842] 촉매 환원에서 사용되는 바람직한 촉매는 백금 촉매(예를 들면, 백금판, 백금 해면, 백금흑, 콜로이드형 백금, 산화백금, 백금선), 팔라듐 촉매(예를 들면, 팔라듐 해면, 팔라듐흑, 산화팔라듐, 팔라듐-카본, 콜로이드형 팔라듐, 팔라듐-황산바륨, 팔라듐-탄산바륨), 니켈 촉매(예를 들면, 환원 니켈, 산화니켈, 라니 니켈), 코발트 촉매(예를 들면, 환원 코발트, 라니 코발트), 철 촉매(예를 들면, 환원 철, 라니 철) 및 구리 촉매(예를 들면, 환원 구리, 라니 구리, 울만(Ullman) 구리)와 같은 관용적인 것이다.

[0843] 통상적으로, 본 반응은 반응에 악영향을 주지 않는 관용적인 용매, 예를 들면 물, 메탄올, 에탄올, 트리플루오로에탄올, 에틸렌글리콜 등의 알코올류, 아세톤, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 클로로포름, 염화메틸렌, 염화에틸렌 등의 할로겐화 탄화수소류, 아세트산메틸, 아세트산에틸 등의 에스테르류, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 다른 유기 용매 중 또는 이들의 혼합물 등의 용매 중에서 행해진다. 상기 반응은 통상 실온 내지 200 °C, 바람직하게는 실온 내지 150 °C의 온도 조건하에서 행해지고, 일반적으로 1 내지 30 시간 정도에서 종료된다.

[0844] 또한 상기 히드록시 보호기의 탈보호 반응은 상기 반응 조건으로 한정되지 않고, 예를 들면 문헌[T. W. Green, P. G. M. Wuts의 「Protective Groups in Organic Synthesis」 제4판]이나 [John Wiley & Sons, New York, 1991, P.309]에 기재된 반응도 본 반응 공정에 적용할 수 있다.

[0845] 상기 각 반응식에 있어서 이용되는 원료 화합물은 바람직한 염일 수도 있고, 또한 각 반응으로 얻어지는 목적 화합물도 바람직한 염을 형성할 수도 있다. 이들의 바람직한 염은 이하에 예시되어 있는 화합물(1)의 바람직한 염을 들 수 있다.

[0846] 화합물(1)의 바람직한 염은 약리적으로 허용되는 염으로서, 예를 들면 알칼리 금속염(예를 들면 나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토류 금속염(예를 들면 칼슘염, 마그네슘염 등) 등의 금속염, 암모늄염, 알칼리 금속 탄산염(예를 들면, 탄산리튬, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등), 알칼리 금속 탄화수소염(예를 들면, 탄산수소리튬, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등), 알칼리 금속 수산화물(예를 들면, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘 등) 등의 무기 염기의 염; 예를 들면, 트리(저급)알킬아민(예를 들면, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-에틸디이소프로필아민 등), 피리딘, 퀴놀린, 피페리딘, 이미다졸, 피콜린, 디메틸아미노피리딘, 디메틸아닐린, N-(저급)알킬-모르폴린(예를 들면, N-메틸모르폴린 등), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 트리스히드록시메틸아미노메탄 등의 유기 염기의 염; 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염 등의 무기산의 염; 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말레산염,

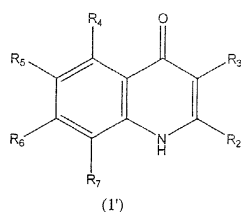
유산염, 말산염, 시트르산염, 타르타르산염, 탄산염, 피크르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루탐산염 등의 유기산의 염 등을 들 수 있다.

[0847] 또한, 각 반응식에 있어서 나타내어진 원료 및 목적 화합물에 용매화물(예를 들면, 수화물, 에타놀레이트 등)이 부가된 형태의 화합물도 각각의 화학식에 포함된다. 바람직한 용매화물로서는 수화물을 들 수 있다.

[0848] 상기 각 반응식에서 얻어지는 각각의 목적 화합물은 반응 혼합물을, 예를 들면 먼저 냉각시킨 후, 여과, 농축, 추출 등의 단리 조작에 의해서 조반응 생성물을 분리하고, 컬럼 크로마토그래피, 재결정 등의 통상적인 정제 조작에 의해서 반응 혼합물로부터 단리 정제할 수 있다.

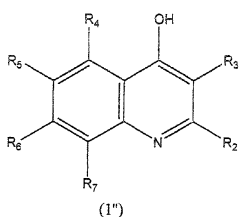
[0849] 본 발명의 화학식(1)로 표시되는 화합물에는, 기하 이성체, 입체 이성체, 광학 이성체 등의 이성체도 물론 포함된다.

[0850] 상기 화학식(1)의 화합물에 대하여 이하의 점에 유의해야 한다. 즉, 화학식(1)의 R<sub>1</sub>의 정의가 수소인 경우, 퀴놀론환의 호변 이성체를 포함한다. 즉, 상기 화학식(1)의 퀴놀론 화합물에 있어서, R<sub>1</sub>이 수소를 나타내는 하기 화학식(1')인 경우에는, 그 호변 이성체의 화합물인 하기 화학식(1'')로 나타낼 수 있다. 즉, 하기 화학식(1') 및 (1'')로 표시되는 화합물은 전부 하기의 평형식으로 나타낼 수 있는 호변 이성 평형 상태에 있다.



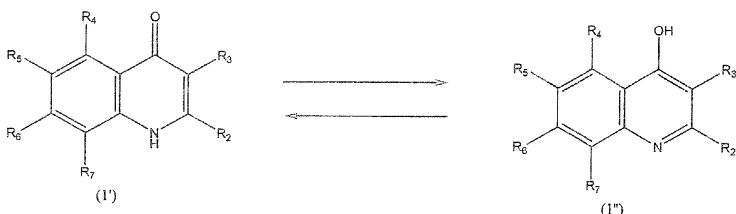
[0851]

[0852] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기와 동일함]



[0853]

[0854] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기와 동일함]



[0855]

[0856] [식 중, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기와 동일함]

[0857] 상기와 같은 4-퀴놀론 화합물과 4-히드록시퀴놀린 화합물 사이의 이러한 종류의 호변 이성은 기술상 주지되어 있고, 상기 두 호변 이성체가 평형을 이루고 있어 서로 변환될 수 있는 상태에 있는 것은 당업자에게는 분명하다.

[0858] 따라서, 본 발명의 화학식(1)로 표시되는 화합물에는, 상기 호변 이성체도 물론 포함된다.

[0859] 본 명세서에 있어서, 그와 같은 호변 이성체의 화합물을 포함하는 목적 또는 출발 화합물의 구조식은 4-퀴놀론 화합물의 구조식을 편의상 이용한다.

[0860] 본 발명은 또한 동위원소로 표시된 화합물을 포함하며, 이는 하나 이상의 원자가 특정 원자 질량 또는 질량수를

갖는 하나 이상의 원자로 치환된 것을 제외하고는 화학식(1)로 표시되는 화합물과 동일하다. 본 발명의 화합물로 도입이 가능한 동위원소의 예로는,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  및  $^{36}\text{Cl}$ 과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소를 들 수 있다. 본 발명의 특정 동위원소로 표지된 화합물은 상기 기재된 동위원소 및/또는 그 외 원소의 다른 동위원소를 포함할 수 있으며, 예를 들면  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 와 같은 방사동위원소가 도입된 것이 있고, 이는 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에 유용하다. 삼중수소(예를 들면,  $^3\text{H}$ ), 및 탄소-14(예를 들면,  $^{14}\text{C}$ ) 동위원소가 제조 및 검출에 특히 바람직하다. 또한, 중수소(예를 들면,  $^2\text{H}$ )와 같은 중 동위원소는 더 큰 대사 안정성에 기인하는 특정한 치료 이점, 예를 들어 생체내 반감기 또는 복용 요구량 감소를 제공한다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 통상 상기 반응식 및/또는 하기 실시예에 기재된 방법에 따라서 비동위원소로 표지된 시약에 대해 동위원소로 표지된 시약을 용이하게 치환시킴으로써 제조할 수 있다.

[0861] 화학식(1)의 화합물 및 그의 염은 일반적인 의약 제제의 형태로 이용된다. 제제는 통상 사용되는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕괴제, 표면 활성제, 활택제 등의 희석제 또는 부형제를 이용하여 제조된다. 이 의약 제제로서는 각종 형태가 치료 목적에 따라서 선택될 수 있고, 그의 대표적인 것으로서 정제, 환제, 산제, 액제, 현탁제, 유제, 과립제, 캡슐제, 좌제, 주사제(액제, 현탁제 등) 등을 들 수 있다.

[0862] 정제 형태로 성형할 때에는, 담체로서 이 분야에서 종래부터 잘 알려져 있는 각종의 것을 널리 사용할 수 있다. 그의 예로서는, 예를 들면 젓당, 백당, 염화나트륨, 포도당, 요소, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 결정 셀룰로오스, 규산 등의 부형제, 물, 에탄올, 프로판올, 단시럽, 포도당액, 전분액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀락, 메틸셀룰로오스, 인산칼슘, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제, 건조 전분, 알긴산나트륨, 한천 분말, 라미나린 분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르류, 라우릴황산나트륨, 스테아르산모노글리세라이드, 전분, 젓당 등의 붕괴제, 백당, 스테아린, 카카오 버터, 수소 첨가유 등의 붕괴 억제제, 제4급 암모늄 염기, 라우릴황산나트륨 등의 흡수 촉진제, 글리세린, 전분 등의 보습제, 전분, 젓당, 카올린, 벤토나이트, 콜로이드형 규산 등의 흡착제, 정제 탈크, 스테아르산염, 붕산 분말, 폴리에틸렌글리콜 등의 활택제 등을 사용할 수 있다. 또한 정제는 필요에 따라서 통상적인 코팅을 실시한 정제, 예를 들면 당의정, 젤라틴 피복정, 장용피정, 필름 코팅정 또는 이중정, 다층정으로 할 수 있다.

[0863] 환제 형태로 성형할 때에는, 담체로서 이 분야에서 종래 공지된 것을 널리 사용할 수 있다. 그의 예로서는, 예를 들면 포도당, 젓당, 전분, 카카오 버터, 경화 식물유, 카올린, 탈크 등의 부형제, 아라비아 고무 분말, 트래거캔스 분말, 젤라틴, 에탄올 등의 결합제, 라미나린, 한천 등의 붕괴제 등을 사용할 수 있다.

[0864] 좌제 형태로 성형할 때에는, 담체로서 종래 공지된 것을 널리 사용할 수 있다. 그의 예로서는, 예를 들면 폴리에틸렌글리콜, 카카오 버터, 고급 알코올, 고급 알코올의 에스테르류, 젤라틴, 반합성 글리세라이드 등을 들 수 있다.

[0865] 캡슐제는 통상법에 따라서 통상적으로 유효 성분 화합물을 상기에서 예시한 각종 담체와 혼합하여 경질 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐 등에 충전하여 제조된다.

[0866] 주사제로서 제조되는 경우, 액제, 유제 또는 현탁제는 살균되며, 혈액과 등장인 것이 바람직하고, 이들 형태로 성형할 때에는, 희석제로서 이 분야에서 관용된 것을 모두 사용할 수 있고, 예를 들면 물, 에틸알코올, 메크로골, 프로필렌글리콜, 에톡시화이소스테아릴알코올, 폴리옥시화이소스테아릴알코올, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르류 등을 사용할 수 있다.

[0867] 이 경우에 등장성 용액을 제조하기에 충분한 양의 식염, 포도당 또는 글리세린을 의약 제제 중에 함유시킬 수도 있고, 또한 통상적인 용해 보조제, 완충제, 무통화제 등을 첨가할 수도 있다. 필요에 따라서 착색제, 보존제, 풍미제, 감미제 등이나 다른 의약품의 의약 제제 중에 더 함유시킬 수도 있다.

[0868] 본 발명의 의약 제제 중에 함유되어야 하는 화학식(1)의 화합물 또는 그의 염의 양으로서는, 특별히 한정되지 않으며 광범위로부터 적절하게 선택되지만, 통상 제제 조성물 중에 약 0.1 내지 70 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 30 중량%로 하는 것이 좋다.

[0869] 본 발명의 의약 제제의 투여 방법은 특별히 제한은 없고, 각종 제제 형태, 환자의 연령, 성별 그 밖의 조건, 질환의 정도 등에 따른 방법으로 투여된다. 예를 들면 정제, 환제, 액제, 현탁제, 유제, 과립제 및 캡슐제의 경우에는 경구 투여된다. 주사제의 경우에는 단독으로 또는 포도당, 아미노산 등의 통상적인 보액과 혼합하여 정맥내 투여되고, 또한 필요에 따라서 단독으로 근육내, 가주내, 피하 또는 복강내 투여된다. 좌제의 경우에는



직장내 투여된다.

[0870] 본 발명 의약 제제의 투여량은 용법, 환자의 연령, 성별 그 밖의 조건, 질환의 정도 등에 의해 적절하게 선택되지만, 통상적으로 유효 성분 화합물의 양이 1 일당 체중 1 kg당, 약 0.1 내지 10 mg 정도로 하는 것이 좋다. 또한 투여 단위 형태의 의약 제제 중에는 유효 성분 화합물이 약 1 내지 200 mg의 범위에서 함유되는 것이 바람직하다.

[0871] 본 발명 화합물은 L-도파 제제, 도파민 수용체 작용약, 도파민 대사 효소 저해약, 도파민 방출 촉진약이나 중추성 항콜린약 등과 조합하여 이용함으로써, 종래의 치료법으로서는 얻어지지 않았던 투여량 저감, 부작용 개선, 치료 효과 증강 등이라고 하는 효과를 얻을 수 있다.

### 발명의 효과

[0872] 본 발명의 화합물은 신경 기능의 장애 기능 보호 개선 작용 및/또는 신경 세포의 보호 및 기능 수복 작용 등을 가지고 있기 때문에, 신경 변성 질환, 신경 기능의 장애에 따른 질환, 신경 기능의 장애 기능의 저하에 따른 질환의 치료 및 예방에 효과적이다.

[0873] 신경 변성 질환에는, 파킨슨병, 파킨슨 증후군, 약년성 파킨슨병, 선조체 흑질 변성증, 진행성 핵상성 마비, 순수 무동증, 알츠하이머병, 피크병, 프리온병, 대뇌 피질 기저핵 변성증, 비만성 레비소체병, 헌팅턴병, 유극 적혈구 무도병, 양성 유전성 무도병, 발작성 무도 아테토시스, 본태성 진전, 본태성 근육간대경련, 질·드·라·뚜렛 증후군, 레트 증후군, 변성성 발리즘, 변형성 근실조증, 아테토시스, 경련성 사경, 메이지 증후군, 뇌성 마비, 윌슨병, 세가와병, 할리보텐·스파츠 증후군, 신경 축삭 디스트로피, 담창구 위축증, 척수 소뇌 변성증, 피질성 소뇌 위축증, 홈스형 소뇌 위축증, 올리브교 소뇌 위축증, 유전성 올리브교 소뇌 위축증, 조세프병, 치상핵 적핵 담창구 루이체 위축증, 게르스트만·슈트로이슬러·샤인카 증후군, 프리드라이히 운동 실조증, 루시·레비 증후군, 메이·화이트 증후군, 선천성 소뇌 실조증, 주기성 유전성 실조증, 모세 혈관 확장 운동 실조증, 근위축성 축삭 경화증, 진행성 구마비, 척수성 진행성 근위축증, 구척수성 근위축증, 웰드닛히·호프만병, 쿠겔베르크·웰란더병, 유전성 경성대마비, 척수 공동증, 연수 공동증, 아놀드·키아리 기형, 스티프만 증후군, 클리펠·파일 증후군, 파지오-론데병, 저위 척수증, 덴디·위커 증후군, 이분 척추, 슈그렌·라르손 증후군, 방사선 척수증, 연령 관련 황반 변성, 뇌졸중(예를 들면 뇌경색, 뇌출혈 등)이 포함된다.

[0874] 신경 기능의 장애에 따른 질환에는, 척수 손상, 화학 요법으로 유발된 신경 장애, 당뇨병성 신경 장애, 방사성 장애, 탈수 질환(예를 들면 다발성 경화증, 급성 산재성 뇌수염, 횡단성 척수증, 진행성 다소성 백질 뇌증, 아 급성 경화증 전뇌염, 만성 염증성 탈수성 다발근 신경염, 길란·바레 증후군 등)이 포함된다.

[0875] 미토콘드리아 기능의 저하에 따른 질환에는, 피어슨 증후군, 당뇨병, 난청, 악성 편두통, 레버병, 멜라스(MELAS), 머프(MERRF), 머프/멜라스 중복 증후군, NARP, 순수형 근병증, 미토콘드리아 심근증, 근병증, 치매, 위장 운동 실조, 후천성 철아구성 빈혈, 아미노글리코시드 유발성 난청, 시토크롬 b 유전자 변이에 의한 복합체 III 결손증, 대칭성 다발성 지방종증, 운동 실조, 근육간대경련, 망막증, MNGIE, ANT1 이상증, 트윈클 이상증, POLG 이상증, 반복성 미오글로빈뇨증, SANDO, ARCO, 복합체 I 결손증, 복합체 II 결손증, 시신경 위축, 복합체 IV 결손 증증 유사형, 미토콘드리아 DNA 결핍, 미토콘드리아 DNA 결핍 증후군, 리 뇌증, 만성 진행성 외안근 마비 증후군(CPEO), 킨즈·세이어 증후군, 뇌증, 락트산 혈증, 미오글로빈뇨증, 약물 유발성 미토콘드리아병, 통합 실조증, 대우울병성 장애, 양극성 I형 장애, 양극성 II형 장애, 혼합 상태, 기분 변조성 장애, 비정형 우울병, 계절성 감정 장애, 산후 우울병, 경증 우울병, 반복성 단기 우울병성 장애, 난치성 우울병/만성 우울병, 중복 우울병, 급성 신부전이 포함된다.

[0876] 또한, 본 발명의 화합물은 허혈성 심장 질환(예를 들면, 심근경색증 및/또는 관련 장애, 부정맥, 협심증, PTCA 후 폐색 등) 및/또는 관련 장애, 심부전, 심근증, 대동맥 박리, 면역결핍, 자가면역질환, 체장기능부전, 당뇨병, 신동맥 죽상색전성 질환, 다발성 낭종 질환, 수질 낭성 질환, 신피질괴사, 악성 신경화증, 신부전, 간성 뇌증, 간부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐색전, 기관지 확장증, 규폐증, 탄진폐증, 특발성 폐섬유화증, 스티븐-존슨 증후군, 독성 표피 괴사용해증, 근육병, 클로스트리듐성 근육 괴사 및 대퇴돌기 괴사와 같은 질환의 예방 또는 치료에 효과적이다.

[0877] 본 발명의 화합물은, L-도파 제제, 도파민 수용체 작용약, 도파민 대사 효소 저해약, 도파민 방출 촉진약, 중추성 항콜린약, 콜린에스테라제 억제제, N-메틸-D-아스파테이트 글루타메이트 수용체 작용약, 또는 혈전용해 요법, 뇌부종 요법, 뇌 보호 요법, 항혈전 요법 및 혈장 희석 요법에 사용되는 다른 제제와 병용하여 투여하는 경우, 복용량 감소, 부작용 감소 및 치료 효과 강화와 같은 공지된 요법에 의해 지금까지는 도달하지 못했던 효

과를 달성할 수 있다.

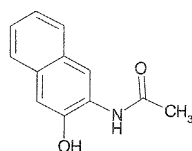
[0878] 본 발명의 화합물(1) 또는 그의 염의 일부는, 예를 들면 물에 대한 용해성이 현저히 우수하다.

[0879] 특히 화합물(1d) 또는 그의 염은, 예를 들면 물에 대한 용해성이 현저히 우수하다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0880] 이하에, 참고예, 실시예, 및 약리 시험예를 들어 본 발명을 보다 명확하게 한다.

[0881] 참고예 1

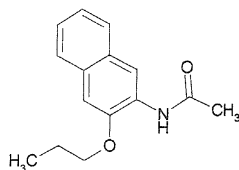


[0882]

[0883] N-(3-히드록시나프탈렌-2-일)아세트아미드의 제조

[0884] 3-아미노-2-나프톨(5.0 g, 31.4 mmol)의 아세톤 용액(60 ml)을 탄산나트륨(4.77 g, 34.5 mmol)의 수용액(20 ml)에 가하였다. 혼합물을 빙냉조에서 냉각하고, 이후 염화아세틸(2.27 ml, 32.0 mmol)을 혼합물에 5분에 걸쳐 적하하였다. 얻어진 혼합물을 4시간 동안 0℃에서 교반하고, 이후 밤새 실온에서 방치하였다. 2 N 염산을 반응 혼합물에 가하여 그의 pH를 3으로 조정하였다. 생성한 불용물을 분리하고, 수세한 후, 건조하여, 백색 분말의 N-(3-히드록시나프탈렌-2-일)아세트아미드(4.9 g, 수율 78%)를 얻었다.

[0885] 참고예 2

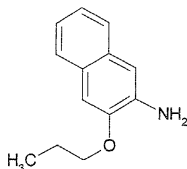


[0886]

[0887] N-(3-프로폭시나프탈렌-2-일)아세트아미드의 제조

[0888] N-(3-히드록시나프탈렌-2-일)아세트아미드(4.87 g, 24.2 mmol)를 아세트니트릴(50 ml)에 현탁하였다. 1-요오도프로판(4.52 g, 26.6 mmol) 아세트니트릴 용액(40 ml) 및 탄산칼륨(4.35 g, 31.5 mmol)을 여기에 가하고, 얻어진 혼합물을 환류하에 가열하면서 3시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에서 농축하여 건고(乾固)하였다. 물을 잔사에 가한 후, 디클로로메탄을 이용하여 추출하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 감압 하에서 건고하고, 이어서 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=20:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 건조하여, 백색 분말의 N-(3-프로폭시나프탈렌-2-일)아세트아미드(5.64 g, 수율 96%)를 얻었다.

[0889] 참고예 3



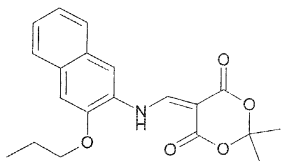
[0890]

[0891] 3-프로폭시나프탈렌-2-일아민의 제조

[0892] N-(3-프로폭시나프탈렌-2-일)아세트아미드(2.5 g, 10.2 mmol)을 에탄올(10 ml)에 용해시켰다. 농염산(5.2 ml)을 이것에 가하고, 얻어진 혼합물을 환류 하에 가열하면서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5 N 수산화나트륨 수용액(12.5 ml)을 이것에 가하여 이의 pH를 11로 하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 감압 하에서 농축하여 건고하고, 이후 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하여 건고하여, 백색 분말의 3-프로폭시나프탈렌-

2-일아민(2.05 g, 수율 100%)을 얻었다.

[0893] 참고예 4

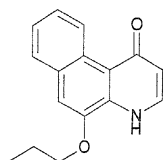


[0894]

[0895] 2,2-디메틸-5-[(3-프로폭시나프탈렌-2-일아미노)메틸렌][1,3]디옥산-4,6-디온의 제조

[0896] 멜드럼산(2.59 g, 17.9 mmol)을 메틸 오르토포르메이트(16 ml)에 가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하면서 2시간 동안 교반하였다. 3-프로폭시나프탈렌-2-일아민(2.5 g, 12.4 mmol)을 이것에 가하고, 얻어진 혼합물을 환류 하에 가열하면서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이후 감압 하에서 농축하고 건조하여 메탄올로부터 잔사를 재결정하여, 담갈색 분말의 2,2-디메틸-5-[(3-프로폭시나프탈렌-2-일아미노)메틸렌][1,3]디옥산-4,6-디온(4.19 g, 수율 95%)을 얻었다.

[0897] 참고예 5

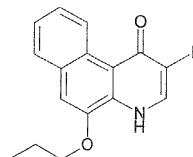


[0898]

[0899] 5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[0900] 2,2-디메틸-5-[(3-프로폭시나프탈렌-2-일아미노)메틸렌][1,3]디옥산-4,6-디온(4.19 g, 11.7 mmol)을 디페닐에테르(15 ml)에 가하고, 혼합물을 맨틀히터로 가열하고, 이후 2시간 동안 환류 하에서 유지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=70:1→9:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 건조하여, 암갈색 분말의 5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온(3.15 g, 수율 61%)을 얻었다.

[0901] 참고예 6



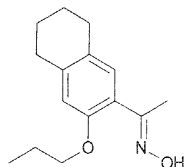
[0902]

[0903] 2-요오도-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[0904] 5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온(2.66 g, 10.5 mmol)을 DMF(20 ml)에 현탁하였다. 탄산칼륨(1.63 g, 11.8 mmol) 및 요오드(2.95 g, 11.6 mmol)를 현탁액에 가하고, 3 시간 동안 실온으로 교반하였다. 반응 혼합물을 티오황산나트륨 수용액(9.14 g, 100 ml)으로 붓고, 5분 동안 교반하였다. 아세트산에틸을 반응 혼합물에 첨가하고 교반하였다. 후속으로, 불용물을 여과 취득하고, 이어서 여액을 분리하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 이후 감압 하에서 농축하여 건조하였다. 잔사를 취득한 불용물에 가하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=50:1→20:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 건조하여, 담갈색 분말의 2-요오도-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온(3.48 g, 수율 87%)을 얻었다.



[0905] 참고예 7

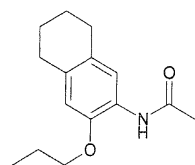


[0906]

[0907] 1-(3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에타논 옥심의 제조

[0908] 1-(3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에타논(8.88 g, 38.2 mmol)을 클로로포름(20 ml) 및 메탄올(80 ml)의 혼합 용매에 용해시켰다. 히드록실아민 염화수소(4.05 g, 58.2 mmol) 및 피리딘(9.46 ml, 117 mmol)을 용액에 가하고, 환류 하에 가열하여 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이후 감압 하에서 농축하여 건고하였다. 2 N 염산(30 ml) 및 물을 잔사에 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 감압 하에서 농축하여 건고하고, 이후 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=5:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하여 건고하여, 담황색 분말의 1-(3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에타논 옥심(8.87 g, 수율 94%)을 얻었다.

[0909] 참고예 8

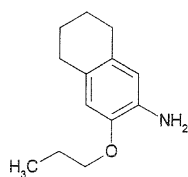


[0910]

[0911] N-(3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)아세트아미드의 제조

[0912] 염화인듐(1.19 g, 5.39 mmol)을 1-(3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)에타논 옥심(8.87 g, 35.8 mmol)의 아세트오니트릴 용액(150 ml)에 가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하면서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이후 감압 하에서 농축하여 건고하였다. 물을 잔사에 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 감압 하에서 농축하여 건고하고, 이후 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=3:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하여 건고하여, 백색 분말의 N-(3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)아세트아미드(8.65 g, 수율 98%)를 얻었다.

[0913] 참고예 9

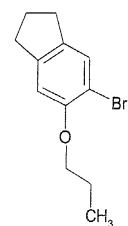


[0914]

[0915] 3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일아민의 제조

[0916] 3-프로폭시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일아민을 참고예 3과 동일하게 하여 제조하였다.

[0917] 참고예 10

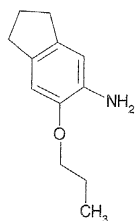


[0918]

[0919] 5-브로모-6-프로폭시인단의 제조

[0920] 5-브로모-6-프로폭시인단을 참고예 2와 동일하게 하여 제조하였다.

[0921] 참고예 11

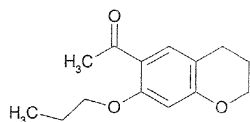


[0922]

[0923] 6-프로폭시-인단-5-일아민의 제조

[0924] 5-브로모-6-프로폭시인단(8.24 g, 32.2 mmol) 톨루엔 용액(80 ml)에 벤조페논 이민(6.40 g, 35.3 mmol) 톨루엔 용액(40 ml), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(742 mg, 0.8 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐(크산트포스(XANTPHOS), 936 mg, 1.6 mmol) 및 탄산세슘(15.72 g, 48.3 mmol)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기 하에서 47시간 동안 100℃로 교반하고, 이후 실온으로 냉각하였다. 물 및 포화 염화암모늄 용액을 반응 혼합물에 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조하고, 이후 감압 하에서 농축하여 건고하였다. 생성된 잔사를 디에틸에테르(130 ml)에 용해시켰다. 농염산(25 ml)을 용액에 가하고, 2시간 동안 교반하였다. 5 N 수산화나트륨 수용액(72 ml)을 반응 혼합물에 가하여 그의 pH를 11로 조정하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 감압 하에서 농축하여 건고하고, 이후 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=90:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 건고하여, 담갈색 유상물의 6-프로폭시-인단-5-일아민(1.02 g, 수율 17%)을 얻었다.

[0925] 참고예 12

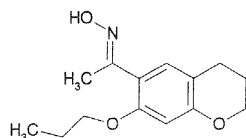


[0926]

[0927] 1-(7-프로폭시크로만-6-일)에타논의 제조

[0928] 1-(7-히드록시크로만-6-일)에타논(3.0 g, 15.6 mmol)을 DMF(20 ml)에 용해시켰다. 수소화나트륨(60% 유성, 686 mg, 1.1 당량)을 빙냉 하에 이것에 첨가하고, 이후 10분 동안 교반하였다. 1-요오도프로판(2.92 g, 1.1 당량)을 혼합물에 가하고, 이후 3시간 동안 실온으로 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 감압 하에서 농축하여 건고하고, 이후 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=1:0→0:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 건고하여, 백색 분말의 1-(7-프로폭시크로만-6-일)에타논(4.2 g, 수율 정량적)을 얻었다.

[0929] 참고예 13

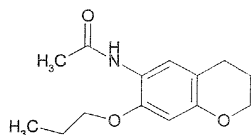


[0930]

[0931] 1-(7-프로폭시크로만-6-일)에타논 옥심의 제조

[0932] 1-(7-프로폭시크로만-6-일)에타논 옥심을 참고예 7과 동일하게 하여 제조하였다.

[0933] 참고예 14

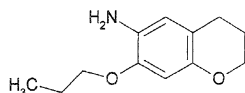


[0934]

[0935] N-(7-프로폭시크로만-6-일)아세트아미드의 제조

[0936] N-(7-프로폭시크로만-6-일)아세트아미드를 참고예 8과 동일하게 하여 제조하였다.

[0937] 참고예 15

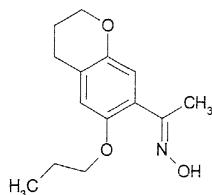


[0938]

[0939] 7-프로폭시크로만-6-일아민의 제조

[0940] 7-프로폭시크로만-6-일아민을 참고예 3와 동일하게 하여 제조하였다.

[0941] 참고예 16

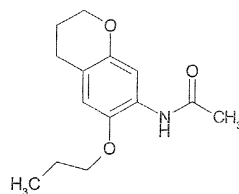


[0942]

[0943] 1-(6-프로폭시크로만-7-일)에타논 옥심의 제조

[0944] 1-(6-프로폭시크로만-7-일)에타논 옥심을 참고예 7과 동일하게 하여 제조하였다.

[0945] 참고예 17

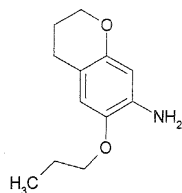


[0946]

[0947] N-(6-프로폭시크로만-7-일)아세트아미드의 제조

[0948] N-(6-프로폭시크로만-7-일)아세트아미드를 참고예 8과 동일하게 하여 제조하였다.

[0949] 참고예 18

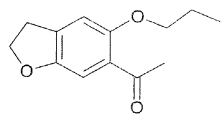


[0950]

[0951] 6-프로폭시크로만-7-일아민의 제조

[0952] 6-프로폭시크로만-7-일아민을 참고예 3과 동일하게 하여 제조하였다.

[0953] 참고예 19

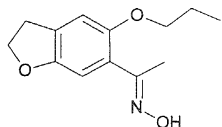


[0954]

[0955] 1-(5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에타논의 제조

[0956] 1-(5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에타논을 참고예 12와 동일하게 하여 제조하였다.

[0957] 참고예 20

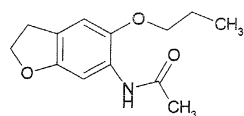


[0958]

[0959] 1-(5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에타논 옥심의 제조

[0960] 1-(5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)에타논 옥심을 참고예 7과 동일하게 하여 제조하였다.

[0961] 참고예 21

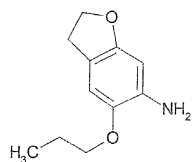


[0962]

[0963] N-(5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)아세트아미드의 제조

[0964] N-(5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일)아세트아미드를 참고예 8과 동일하게 하여 제조하였다.

[0965] 참고예 22

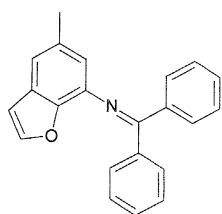


[0966]

[0967] 5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일아민의 제조

[0968] 5-프로폭시-2,3-디히드로벤조푸란-6-일아민을 참고예 3과 동일하게 하여 제조하였다.

[0969] 참고예 23



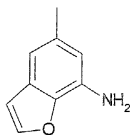
[0970]

[0971] 벤즈히드릴리덴(5-메틸벤조푸란-7-일)아민의 제조

[0972] 7-브로모-5-메틸벤조푸란(9.71 g, 46 mmol) 톨루엔 용액(100 ml)에 벤조페논 이민(10.25 g, 56 mmol) 톨루엔 용액(55 ml), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(1.1 g, 1 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (BINAP, 2.1 g, 3.45 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드(3.1 g, 31 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기 하에서 환류 하에 가열하면서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물과 포화 염화암

모늄 용액을 이것에 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조하고, 이후 감압 하에서 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=10:1)로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 황색 유상물의 벤즈히드릴리텐(5-메틸벤조푸란-7-일)아민(17.9 g, 수율 81%)을 얻었다.

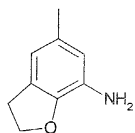
참고예 24



5-메틸벤조푸란-7-일아민의 제조

벤즈히드릴리텐(5-메틸벤조푸란-7-일)아민(17.9 g, 0.57 mmol)을 THF(150 ml)에 용해시켰다. 5 N 염산(50 ml)을 이것에 가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 5 N 수산화나트륨 수용액(40 ml)을 반응 혼합물로 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 순차적으로 포화 수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 이후 감압하에서 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=50:1→10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 건조하여, 암갈색 유상물의 5-메틸벤조푸란-7-일아민(2.5 g, 수율 30%)을 얻었다.

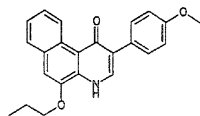
참고예 25



5-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-일아민의 제조

5-메틸벤조푸란-7-일아민(1.3 g, 8.8 mmol) 및 10% 팔라듐 카본(500 mg)을 에탄올(50 ml)에 가하고, 상압 하에 실온에서 촉매 환원을 수행하였다. 촉매를 셀라이트 여과로 제거하고, 얻어진 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 이후 감압 하에서 농축하고 건조하여, 백색 분말의 5-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-일아민(1.15 g, 수율 87%)을 얻었다.

실시예 1



2-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

3-프로폭시나프탈렌-2-일아민 2.05 g(10.18 mmol) 및 α-(히드록시메틸렌)-4-메톡시페닐아세트산에틸에스테르 2.29 g(10.3 mmol)의 벤젠 용액(50 ml)에 350 mg의 엠버리스트 15(시그마알드리치)를 가하고, 딘-스타크 트랩을 이용하여 혼합물을 21시간, 가열 환류 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 여과하여 수지를 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사에 디페닐에테르 2.2 ml를 가하고, 혼합물을 맨틀히터로 가열하고, 환류 하에서 1.5시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 직접 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=100:1→60:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여 담황색 분말의 2-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온 1.55 g(수율 42%)을 얻었다.

[0985]

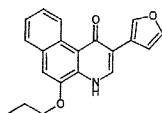
융점 172 내지 174℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.08 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.47-7.52 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.92 (1H, s), 10.24-10.28 (1H, m), 11.60 (1H, brs).

[0986]

[0987]

실시예 2



[0988]

[0989]

2-푸란-3-일-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[0990]

3-요오드-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온 1.06 g(2.79 mmol)을 디메톡시에탄 20 ml에 현탁하고, 푸란-3-보론산 354 mg(3.16 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II)-디클로로메탄 착체( $\text{PdCl}_2(\text{DPPF}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 123 mg(0.11 mmol) 및 2 N 탄산나트륨 수용액 4.0 ml를 현탁액에 순차 가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에, 90 내지 100℃에서 3시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물을 가하고, 얻어지는 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=80:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 아세트산에틸로 세정한 후 건조하여, 담갈색 분말의 2-푸란-3-일-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온 430 mg(수율 48%)을 얻었다.

[0991]

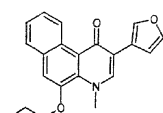
융점 252 내지 254℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.10 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.87-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84-7.89 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.24-10.30 (1H, m), 11.80 (1H, brs).

[0992]

[0993]

실시예 3



[0994]

[0995]

2-푸란-3-일-4-메틸-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[0996]

2-푸란-3-일-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온 300 mg(0.94 mmol)의 DMF 용액(5 ml)에 수소화나트륨(60% 유성) 61 mg(1.4 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 5분간 교반하였다. 이것에 요오드화메틸 181 mg(1.27 mmol)을 가하고, 얻어지는 혼합물을 실온에서 62시간 교반하였다. 반응액에 물과 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 물로 세정하였다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=90:1→80:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여 담회색 분말의 2-푸란-3-일-4-메틸-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온 130 mg(수율 42%)을 얻었다.

[0997]

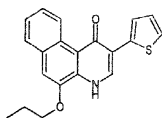
융점 165 내지 167℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.21 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.79-7.83 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.34-10.38 (1H, m).

[0998]

[0999]

실시예 4



[1000]

[1001]

5-프로폭시-2-티오펜-2-일-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1002]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1003]

담갈색 분말(에탄올)

[1004]

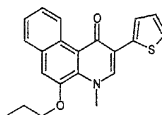
융점 298 내지 300℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.10 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.87-2.01 (2H, m), 4.27 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 5.1 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.20-10.27 (1H, m), 11.95 (1H, brs).

[1005]

[1006]

실시예 5



[1007]

[1008]

4-메틸-5-프로폭시-2-티오펜-2-일-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1009]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1010]

담황색 분말(아세트산에틸)

[1011]

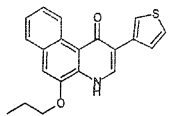
융점 193 내지 195℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.23 (3H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 7.66 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.63 (1H, s), 10.32-10.36 (1H, m).

[1012]

[1013]

실시예 6



[1014]

[1015]

5-프로폭시-2-티오펜-3-일-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

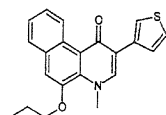
[1016] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1017] 담갈색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.10 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 7.49-7.58 (4H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.34-8.36 (1H, m), 10.23-10.29 (1H, m), 11.71 (1H, brs).

[1018]

[1019] 실시예 7



[1020]

[1021] 4-메틸-5-프로폭시-2-티오펴-3-일-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

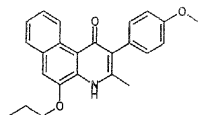
[1022] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1023] 백색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.19 (3H, s), 7.44-7.57 (4H, m), 7.70 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.38-8.40 (2H, brs), 10.30-10.34 (1H, m).

[1024]

[1025] 실시예 8



[1026]

[1027] 2-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1028] 3-프로폭시나프탈렌-2-일아민 600 mg(2.98 mmol) 및  $\alpha$ -아세틸-4-메톡시페닐아세트산에틸에스테르 1.41 g(5.96 mmol)의 벤젠 용액(38 ml)에 85 mg의 엠버리스트 15(시그마-알드리치)를 가하고, 딘-스타크 트랩을 이용하여, 혼합물을 20시간 가열 환류 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 여과하여 수지를 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사에 디페닐에테르 2.8 ml를 가하고, 혼합물을 맨틀히터로 가열하고, 환류 하에서 70분간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 직접 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=80:1→70:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하여 800 mg(수율 72%)의 유상물을 얻었다. 아세트산에틸과 n-헥산을 얻어진 유상물에 가하여 결정화시키고, 아세트산에틸로부터 재결정하여 담갈색 분말의 2-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-프로폭시-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온 290 mg을 얻었다.

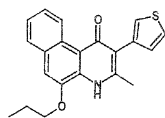
[1029] 융점 204 내지 206°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 6.5 Hz), 10.09-10.13 (1H, m), 10.79 (1H, brs).

[1030]



[1031] 실시예 9



[1032]

[1033] 3-메틸-5-프로폭시-2-티오펜-3-일-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1034] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 8과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

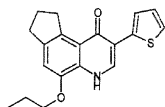
[1035] 담회색 분말(아세트산에틸)

[1036] 융점 186 내지 188℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.04 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.88-1.97 (2H, m), 2.40 (3H, s), 4.26 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 7.83 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 10.07-10.11 (1H, m), 10.84 (1H, brs).

[1037]

[1038] 실시예 10



[1039]

[1040] 5-프로폭시-8-티오펜-2-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

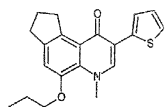
[1041] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1042] 황색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.77-1.88 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.45 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 7.05 (1H, t,  $J=3.8$  Hz), 7.13 (1H, s), 7.36 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.31 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

[1043]

[1044] 실시예 11



[1045]

[1046] 6-메틸-5-프로폭시-8-티오펜-2-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

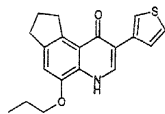
[1047] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1048] 등자색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.77-1.85 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.49 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, t,  $J=3.8$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 8.48 (1H, s).

[1049]

[1050] 실시예 12



[1051]

[1052] 5-프로폭시-8-티오펜-3-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

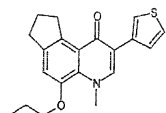
[1053] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1054] 담갈색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.85 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.30-3.55 (2H, m), 4.09 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 7.11 (1H, s), 7.48-7.56 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.21-8.23 (1H, m), 11.18 (1H, d,  $J=5.8$  Hz).

[1055]

[1056] 실시예 13



[1057]

[1058] 6-메틸-5-프로폭시-8-티오펜-3-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

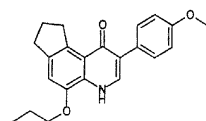
[1059] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1060] 담황색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.49 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.99 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.09 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.26-8.28 (2H, m).

[1061]

[1062] 실시예 14



[1063]

[1064] 8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1065] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1066] 담갈색 분말(아세트산에틸)

[1067]

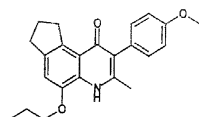
융점 206 내지 208℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.55 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 11.06 (1H, d,  $J=5.8$  Hz).

[1068]

[1069]

실시예 15



[1070]

[1071]

8-(4-메톡시페닐)-7-메틸-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1072]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 8과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1073]

담황색 분말(아세트산에틸)

[1074]

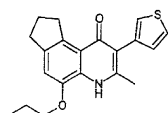
융점 223 내지 225℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.31 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.10 (1H, s), 10.30 (1H, brs).

[1075]

[1076]

실시예 16



[1077]

[1078]

7-메틸-5-프로폭시-8-티오펜-3-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1079]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 8과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1080]

담갈색 분말(아세트산에틸)

[1081]

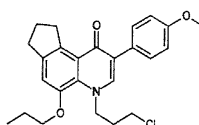
융점 260 내지 262℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.32 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 10.35 (1H, brs).

[1082]

[1083]

실시예 17



[1084]

[1085]

6-(3-클로로프로필)-8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의

제조

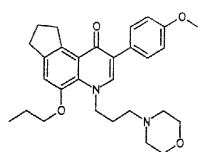
[1086] 8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온 1.26 g(3.60 mmol)의 DMF 용액(6 ml)에 수소화나트륨(60% 유성) 189 mg(4.33 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 얻어지는 혼합물에 1-브로모-3-클로로프로판 1.70 g(10.8 mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응액에 물과 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정하였다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=20:1→12:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 황색 유상물의 6-(3-클로로프로필)-8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온 365 mg(수율 92%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.90-2.24 (6H, m), 2.91 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.45 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.67 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.04 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.71 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.58-7.62 (3H, m).

[1087]

[1088]

실시예 18



[1089]

[1090]

8-(4-메톡시페닐)-6-(3-모르폴린-4-일프로필)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1091]

6-(3-클로로프로필)-8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온 700 mg(1.64 mmol), 모르폴린 165 mg(1.90 mmol), 탄산칼륨 341 mg(2.47 mmol), 요오드화나트륨 295 mg(1.97 mmol) 및 디메틸포름아미드 3 ml를 포함하는 혼합물을 60℃에서 7시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정하였다. 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=70:1→50:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여 백색 분말의 8-(4-메톡시페닐)-6-(3-모르폴린-4-일프로필)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온 295 mg(수율 38%)을 얻었다.

[1092]

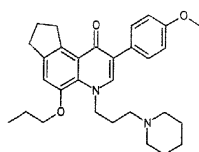
융점 135 내지 137℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.75-1.85 (4H, m), 1.96 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.04-2.15 (6H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.38-3.41 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.93 (1H, s).

[1093]

[1094]

실시예 19



[1095]

[1096]

8-(4-메톡시페닐)-6-(3-피페리딘-1-일프로필)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1097] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

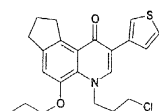
[1098] 담황색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1099] 융점 99 내지 101℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.20-1.50 (6H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.96 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.02-2.20 (6H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.91 (1H, s).

[1100]

[1101] 실시예 20



[1102]

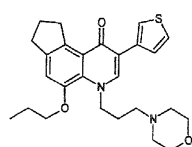
[1103] 6-(3-클로로프로필)-5-프로폭시-8-티오펜-3-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1104] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 17과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.07-1.13 (3H, m), 1.88-2.25 (6H, m), 2.91 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.45 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 4.01-4.04 (2H, m), 4.74 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.08-8.10 (1H, m).

[1105]

[1106] 실시예 21



[1107]

[1108] 6-(3-모르폴린-4-일프로필)-5-프로폭시-8-티오펜-3-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1109] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

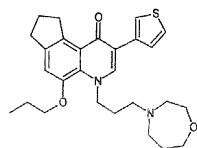
[1110] 담황색 분말(아세트산에틸)

[1111] 융점 163 내지 165℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.76-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.03-2.20 (6H, m), 2.84 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.41-3.52 (6H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.60 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.30 (1H, s).

[1112]

[1113] 실시예 22



[1114]

[1115] 6-(3-[1,4]옥사제판-4-일프로필)-5-프로폭시-8-티오펜-3-일-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온의 제조

[1116] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

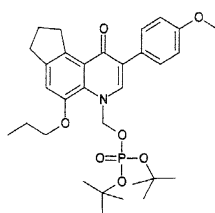
[1117] 담갈색 분말(아세트산에틸)

[1118] 융점 146 내지 148℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.60-1.64 (2H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.19 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 2.40-2.45 (4H, m), 2.84 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.51-3.59 (6H, m), 4.03 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.60 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.27 (1H, s).

[1119]

[1120] 실시예 23



[1121]

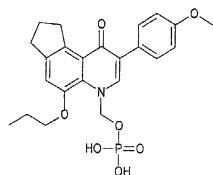
[1122] 인산디-tert-부틸에스테르8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸에스테르의 제조

[1123] 8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-1,2,3,6-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-온 400 mg(1.15 mmol) 및 요오드화나트륨 343 mg(2.29 mmol)의 DMF 용액(10 ml)에 수소화나트륨(60% 유성) 74.9 mg(1.72 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 얻어지는 혼합물에 인산디-tert-부틸에스테르클로로메틸에스테르 888 mg(3.43 mmol)의 DMF 용액(20 ml)을 가하고, 혼합물을 40℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 빙냉하고, 얼음물을 가하고 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정하였다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 중압 액체 크로마토그래피(NH 실리카 겔, n-헥산:아세트산에틸=100:0→0:100)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 백색 분말의 인산디-tert-부틸에스테르8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸에스테르 263 mg(수율 40%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.08-1.14 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.35 (18H, s), 1.88-2.16 (4H, m), 2.88-2.95 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.60-3.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.30-6.35 (2H, d,  $J=12.4$  Hz), 6.90-6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, s).

[1124]

[1125] 실시예 24



[1126]

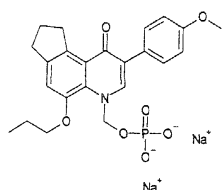
[1127] 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸]에스테르의 제조

[1128] 8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸에스테르 263 mg(0.46 mmol)의 디클로로메탄 용액(4 ml)을 빙냉하고, 질소 분위기 하에서 트리플루오로아세트산 1.2 ml 및 디클로로메탄 4 ml를 가하고 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하였다. 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 진공 건조하여 담황색 분말의 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸]에스테르 147 mg(수율 56%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01-1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.25-6.30 (2H, d,  $J=10.42$  Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.59-7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76-7.79 (1H, d,  $J=5.9$  Hz).

[1129]

[1130] 실시예 25



[1131]

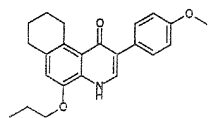
[1132] 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

[1133] 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸]에스테르 147 mg(0.32 mmol)을 이소프로필알코올 20 ml에 현탁하고, 질소 분위기 하, 0℃에서 1 N 수산화나트륨 수용액 0.64 ml(0.64 mmol)을 가하였다. 얻어지는 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하고, 생성한 불용물을 분리하고, 아세톤으로 세정한 후, 건조하여, 백색 분말의 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-1,2,3,9-테트라히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-일메틸]에스테르이 나트륨염 42 mg(수율 26%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.91-0.98 (3H, t,  $J=7.8$  Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.30-3.36 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.75 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.94-5.99 (2H, d,  $J=9.5$  Hz), 6.89-6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.87-7.94 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.58 (1H, s).

[1134]

[1135] 실시예 26



[1136]

[1137] 2-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-7,8,9,10-테트라히드로-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1138] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

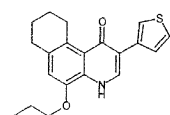
[1139] 담황색 분말(아세트산에틸)

[1140] 융점 186 내지 187℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.05 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.85 (1H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 10.95 (1H, d,  $J=4.7$  Hz).

[1141]

[1142] 실시예 27



[1143]

[1144] 5-프로폭시-2-티오펜-3-일-7,8,9,10-테트라히드로-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1145] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

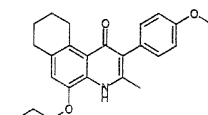
[1146] 담갈색 분말(아세트산에틸)

[1147] 융점 213 내지 215℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.05 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.85 (1H, s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.14-8.15 (1H, m), 11.10 (1H, brs).

[1148]

[1149] 실시예 28



[1150]

[1151] 2-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-프로폭시-7,8,9,10-테트라히드로-4H-벤조[f]퀴놀린-1-온의 제조

[1152] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 8과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1153] 담황색 분말(아세트산에틸)



[1154]

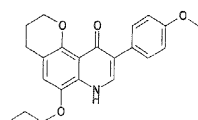
융점 199 내지 201℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 10.17 (1H, brs).

[1155]

[1156]

실시예 29



[1157]

[1158]

3-(4-메톡시페닐)-10-프로폭시-1,6,7,8-테트라히드로-5-옥사-1-아자-페난트렌-4-온의 제조

[1159]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1160]

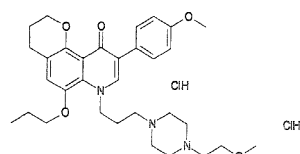
융점 222 내지 223℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00-1.06 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.74-1.95 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (4H, m), 6.87-6.93 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.65 (1H, s), 10.70-10.90 (1H, brs).

[1161]

[1162]

실시예 30



[1163]

[1164]

1-{3-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]프로필}-3-(4-메톡시페닐)-10-프로폭시-1,6,7,8-테트라히드로-5-옥사-1-아자-페난트렌-4-온이염산염의 제조

[1165]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1166]

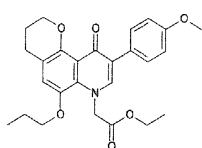
융점 145 내지 147℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01-1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.85-2.02 (4H, m), 2.12-2.33 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 3.28-3.80 (15H, m), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.28-4.31 (2H, t,  $J=4.6$  Hz), 4.75-4.95 (2H, m), 7.00-7.03 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.30 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.48 (1H, s).

[1167]

[1168]

실시예 31



[1169]

[1170]

[3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]-아세트산에틸에스테

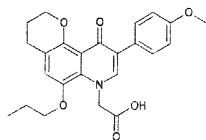
르의 제조

[1171] 3-(4-메톡시페닐)-10-프로폭시-1,6,7,8-테트라히드로-5-옥사-1-아자-페난트렌-4-온 600 mg(1.64 mmol)의 DMF 용액(10 ml)에 수소화나트륨(60% 유성) 80 mg(2.0 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 5분간 교반하였다. 이것에 브로모아세트산에틸 330 mg(2.0 mmol)을 가하고, 얻어지는 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 물로 세정하였다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 중압 액체 크로마토그래피(NH 실리카 겔, n-헥산:아세트산에틸=100:0→0:100)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하여 무색 유상물의 [3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]일아세트산에틸에스테르 700 mg(수율 95%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.00-1.10 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.25-1.28 (3H, t,  $J=6.0$ ), 1.75-1.90 (2H, m), 2.02-2.43 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86-3.88 (2H, m), 4.10-4.13 (4H, m), 5.10 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.85-6.90 (2H, d,  $J=9.0$ ), 7.24 (1H, s), 7.60-7.75 (2H, d,  $J=9.0$ ).

[1172]

[1173] 실시예 32



[1174]

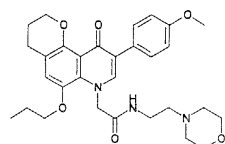
[1175] [3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]일아세트산의 제조

[1176] [3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]일아세트산에틸에스테르 700 mg(1.55 mmol)의 에탄올 용액(30 ml)에 5 N 수산화나트륨 수용액 10 ml를 가하고 2시간 가열 환류 하에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 빙냉 하에서, 잔사에 물 및 농염산을 가하여 산성으로 하고, 생성한 불용물을 분리하고, 건조하여, 황색 분말의 [3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]일아세트산 580 mg(수율 88%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.94-1.00 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.74-1.82 (2H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-3.98 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.21-4.25 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.35 (2H, s), 6.96-7.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16 (1H, s), 7.56-7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.29 (1H, s).

[1177]

[1178] 실시예 33



[1179]

[1180] 2-[3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

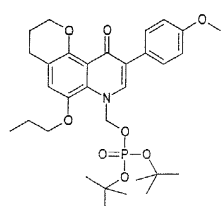
[1181] [3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]일아세트산 580 mg(1.39 mmol), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로인산염(HATU) 790 mg(2.1 mmol) 및 트리에틸아민 5 ml의 DMF 용액(10 ml)에 4-(2-아미노에틸)모르폴린 217 mg(1.7 mmol)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 감압 하에서 농축하고, 잔사에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄

올=10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 아세트산에틸로부터 재결정하여 담갈색 분말의 2-[3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일메틸)아세트아미드 115 mg(수율 16%)을 얻었다.

[1182] 용점 201 내지 203℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 1.91-1.93 (2H, m), 2.29-2.34 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.33-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.85-3.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.90-6.93 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.80-7.82 (1H, m).

[1184] 실시예 34

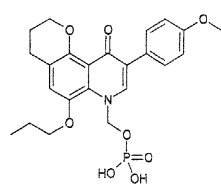


[1185] 인산디-tert-부틸에스테르 3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일메틸에스테르의 제조

[1187] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.06-1.12 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.36 (18H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.28-4.32 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.25-6.31 (2H, d, J=12.2 Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m).

[1189] 실시예 35

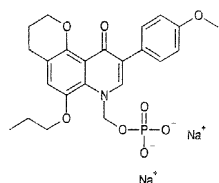


[1191] 인산모노-[3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일메틸]에스테르의 제조

[1192] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 0.99-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.95 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (4H, m), 6.20-6.24 (2H, d, J=10.3 Hz), 6.92-7.10 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.86 (1H, s).

[1194] 실시예 36



[1195]

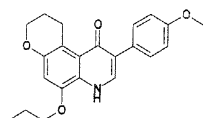
[1196] 인산모노-[3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-10-프로폭시-7,8-디히드로-4H,6H-5-옥사-1-아자-페난트렌-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

[1197] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.91-0.97 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.72-1.86 (2H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.91-3.97 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.11-4.15 (3H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.94-5.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89-6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.37-7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.97 (1H, s).

[1198]

[1199] 실시예 37



[1200]

[1201] 9-(4-메톡시페닐)-6-프로폭시-2,3-디히드로-1H,7H-피라노[3,2-f]퀴놀린-10-온의 제조

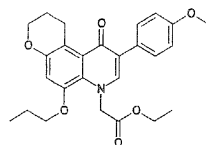
[1202] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1203] 융점 171 내지 173°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03-1.10 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.84-2.02 (4H, m), 3.52-3.58 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.16-4.19 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 6.58 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.51-7.55 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.61-7.64 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.86-8.88 (1H, d,  $J=5.45$  Hz).

[1204]

[1205] 실시예 38



[1206]

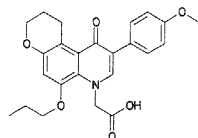
[1207] [9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일]아세트산에틸에스테르의 제조

[1208] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 31와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01-1.07 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.23-1.29 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.91-3.96 (2H, t, 6.8 Hz), 4.11-4.27 (6H, m), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.92-6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.54-7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1209]

[1210] 실시예 39



[1211]

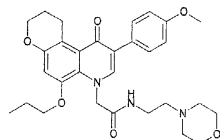
[1212] [9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일]아세트산의 제조

[1213] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94-1.00 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.72-1.86 (4H, m), 3.11-3.33 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.08-4.11 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.53-7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.54 (1H, s), 12.6-12.9 (1H, brs).

[1214]

[1215] 실시예 40



[1216]

[1217] 2-[9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

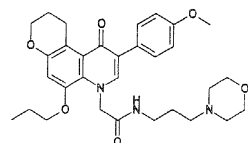
[1218] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1219] 융점 206 내지 208°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.93-0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.66-1.90 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.90-3.96 (4H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56-7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (1H, s), 8.10-8.25 (1H, m).

[1220]

[1221] 실시예 41



[1222]

[1223] 2-[9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

4-일프로필)아세트아미드의 제조

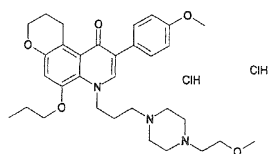
[1224] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1225] 융점 185 내지 187℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94-1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.66-1.96 (6H, m), 2.90-3.21 (6H, m), 3.25-3.43 (4H, m), 3.56-3.66 (2H, t,  $J=11.9$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.85-4.04 (4H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57-7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.09-8.14 (1H, t,  $J=5.5$  Hz).

[1226]

[1227] 실시예 42



[1228]

[1229] 7-{3-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]프로필}-9-(4-메톡시페닐)-6-프로폭시-2,3-디히드로-1H,7H-피라노[3,2-f]퀴놀린-10-온이염산염의 제조

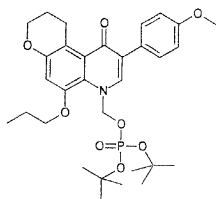
[1230] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1231] 융점 180 내지 182℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.83-1.91 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-4.50 (20H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60-7.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.94 (1H, s).

[1232]

[1233] 실시예 43



[1234]

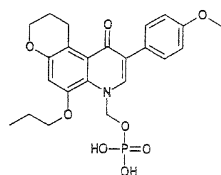
[1235] 인산디-tert-부틸에스테르9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일메틸에스테르의 제조

[1236] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.07-1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.35 (18H, s), 1.89-1.98 (4H, m), 3.46-3.51 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.01-4.06 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.16-4.21 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.25-6.30 (2H, d,  $J=12.3$  Hz), 6.70 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55-7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, s).

[1237]

[1238] 실시예 44



[1239]

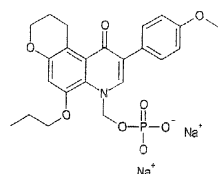
[1240] 인산모노-[9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일메틸]에스테르의 제조

[1241] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03-1.10 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.84-2.02 (4H, m), 3.52-3.58 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.16-4.19 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 6.15-6.19 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 6.80 (1H, s), 6.94-6.96 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.52-7.56 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.69-7.72 (1H, d,  $J=6.2$  Hz).

[1242]

[1243] 실시예 45



[1244]

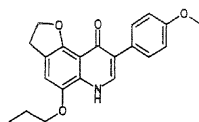
[1245] 인산모노-[9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-1,2,3,10-테트라히드로피라노[3,2-f]퀴놀린-7-일메틸]에스테르 나트륨염의 제조

[1246] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94-0.99 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 3.21-3.23 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.99-4.05 (2H, m), 4.13-4.15 (2H, m), 6.04-6.14 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.78 (1H, s), 6.96-6.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 8.08 (1H, s).

[1247]

[1248] 실시예 46



[1249]

[1250] 8-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-3,6-디히드로-2H-플로[2,3-f]퀴놀린-9-온의 제조

[1251] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1252] 담갈색 분말(아세트산에틸)

[1253]

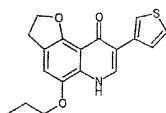
융점 218 내지 220℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.83 (2H, m), 3.13 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.54 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.51 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 10.99 (1H, d,  $J=5.9$  Hz).

[1254]

[1255]

실시예 47



[1256]

[1257]

5-프로폭시-8-티오펜-3-일-3,6-디히드로-2H-플로[2,3-f]퀴놀린-9-온의 제조

[1258]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1259]

담갈색 분말(에탄올)

[1260]

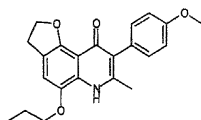
융점 275 내지 277℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 3.14 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 8.16-8.17 (1H, m), 11.10 (1H, d,  $J=6.1$  Hz).

[1261]

[1262]

실시예 48



[1263]

[1264]

8-(4-메톡시페닐)-7-메틸-5-프로폭시-3,6-디히드로-2H-플로[2,3-f]퀴놀린-9-온의 제조

[1265]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 8과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1266]

담갈색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1267]

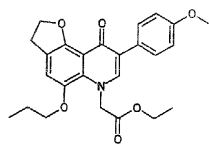
융점 216 내지 218℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.97 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.76-1.84 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.11 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.04 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.50 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (1H, s), 10.19 (1H, brs).

[1268]

[1269]

실시예 49



[1270]

[1271]

8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-2,3-디히드로-9H-플로[2,3-f]퀴놀린-6-일]아세트산에틸에스테르의 제조

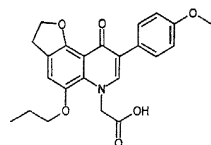


[1272] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 31와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.04 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.22 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.75 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1273]

[1274] 실시예 50



[1275]

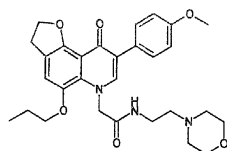
[1276] 8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-2,3-디히드로-9H-플로[2,3-f]퀴놀린-6-일]아세트산의 제조

[1277] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.04 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.22 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.75 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1278]

[1279] 실시예 51



[1280]

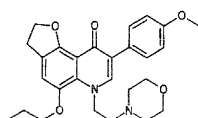
[1281] 2-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-2,3-디히드로-9H-플로[2,3-f]퀴놀린-6-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

[1282] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 2.28-2.33 (6H, m), 3.08-3.17 (4H, m), 3.47-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.86 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, t,  $J=5.4$  Hz).

[1283]

[1284] 실시예 52



[1285]

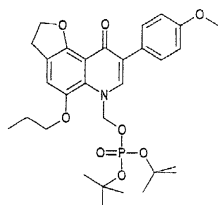
[1286] 8-(4-메톡시페닐)-6-(2-모르폴린-4-일에틸)-5-프로폭시-3,6-디히드로-2H-플로[2,3-f]퀴놀린-9-온의 제조

[1287] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.74-1.82 (2H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.54 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.14 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.42-3.45 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.50-4.61 (4H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.56 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.81 (1H, s).

[1288]

[1289] 실시예 53



[1290]

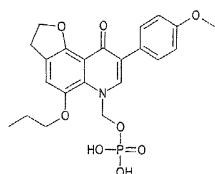
[1291] 인산디-tert-부틸에스테르8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-2,3-디히드로-9H-플로[2,3-f]퀴놀린-6-일메틸에스테르의 제조

[1292] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06-1.12 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-1.97 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, t,  $J=9.0$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.73-4.80 (2H, t,  $J=9.0$  Hz), 6.28-6.34 (2H, d,  $J=12.6$  Hz), 6.88-6.94 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.11 (1H, s), 7.63-7.70 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.74 (1H, s).

[1293]

[1294] 실시예 54



[1295]

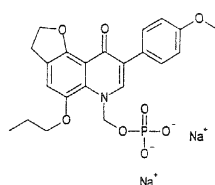
[1296] 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-2,3-디히드로-9H-플로[2,3-f]퀴놀린-6-일메틸]에스테르의 제조

[1297] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.79-1.90 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 4.00-4.06 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.53-4.62 (2H, m), 6.21-6.25 (2H, d,  $J=10.6$  Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.56-7.59 (2H, m), 7.90 (1H, s).

[1298]

[1299] 실시예 55



[1300]

[1301] 인산모노-[8-(4-메톡시페닐)-9-옥소-5-프로폭시-2,3-디히드로-9H-플로[2,3-f]퀴놀린-6-일메틸]에스테르이 나트

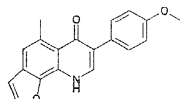
클럼의 제조

[1302] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.92-0.97 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.76-1.84 (2H, m), 3.12-3.19 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 3.75 (3H, s), 3.93-3.99 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.56-4.59 (2H, m), 5.95-5.99 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.90-6.94 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.39-7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.01 (1H, s).

[1303]

[1304] 실시예 56



[1305]

[1306] 7-(4-메톡시페닐)-5-메틸-9H-플로[3,2-h]퀴놀린-6-온의 제조

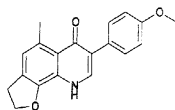
[1307] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1308] 백색 분말(아세트산에틸)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.84 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.89-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (1H, s), 8.21 (1H, s), 12.06 (1H, brs).

[1309]

[1310] 실시예 57



[1311]

[1312] 7-(4-메톡시페닐)-5-메틸-2,3-디히드로-9H-플로[3,2-h]퀴놀린-6-온의 제조

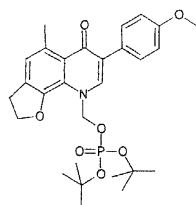
[1313] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1314] 백색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.73 (3H, s), 3.26-3.33 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.75 (3H, s), 4.69-4.76 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.64 (1H, s), 11.30 (1H, brs).

[1315]

[1316] 실시예 58



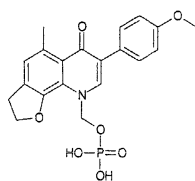
[1317]

[1318] 인산디-tert-부틸에스테르 7-(4-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥소-3,6-디히드로-2H-플로[3,2-h]퀴놀린-9-일메틸에스테르의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.39 (18H, s), 2.86 (3H, s), 3.26-3.33 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.66-4.73 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 6.21-6.26 (2H, d,  $J=11.3$  Hz), 6.92-6.99 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.66 (1H, s).

실시예 59

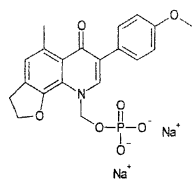


인산모노-[7-(4-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥소-3,6-디히드로-2H-플로[3,2-h]퀴놀린-9-일메틸]에스테르의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.75 (3H, s), 3.26-3.33 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.75 (3H, s), 4.69-4.76 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 6.15-6.19 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.52-7.58 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.64 (1H, s).

실시예 60

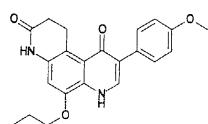


인산모노-[7-(4-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥소-3,6-디히드로-2H-플로[3,2-h]퀴놀린-9-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.57 (3H, s), 3.06-3.13 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.72 (3H, s), 4.50-4.58 (2H, m), 5.84-5.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.84-6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, s), 7.27-7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.75 (1H, s).

실시예 61



2-(4-메톡시페닐)-5-프로폭시-4,7,9,10-테트라히드로-[4,7]페난트롤린-1,8-디온의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

황색 분말(아세트산에틸-메탄올)

[1336]

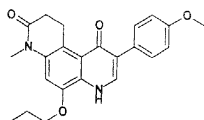
융점 132 내지 133℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.70-3.80 (5H, m), 4.04-4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.85 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53-7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72-7.75 (1H, d, J=6.4 Hz), 9.94 (1H, s), 11.02-11.25 (1H, m).

[1337]

[1338]

실시예 62



[1339]

[1340]

2-(4-메톡시페닐)-7-메틸-5-프로폭시-4,7,9,10-테트라히드로-[4,7]페난트롤린-1,8-디온의 제조

[1341]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1342]

황색 분말

[1343]

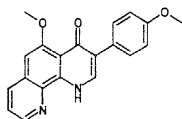
융점 89 내지 91℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.82-2.00 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.32 (3H, s), 3.65-3.95 (5H, m), 4.17-4.22 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.90-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 11.14 (1H, brs).

[1344]

[1345]

실시예 63



[1346]

[1347]

5-메톡시-3-(4-메톡시페닐)-1H-[1,10]페난트롤린-4-온의 제조

[1348]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1349]

황색 분말(에탄올)

[1350]

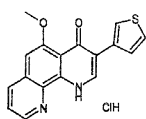
융점 118 내지 120℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=4.2 Hz), 12.23 (1H, brs).

[1351]

[1352]

실시예 64



[1353]

[1354]

5-메톡시-3-티오펜-3-일-1H-[1,10]페난트롤린-4-온염산염의 제조

[1355]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

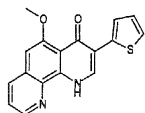
[1356] 담갈색 분말(에탄올)

[1357] 융점 143 내지 145℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.70-7.75 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.33 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.81-8.83 (1H, m).

[1358]

[1359] 실시예 65



[1360]

[1361] 5-메톡시-3-티오펜-2-일-1H-[1,10]페난트롤린-4-온의 제조

[1362] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

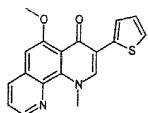
[1363] 담갈색 분말(에탄올)

[1364] 융점 265 내지 267℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 3.94 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.61-7.71 (1H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.80-8.83 (1H, m), 12.60 (1H, brs).

[1365]

[1366] 실시예 66



[1367]

[1368] 5-메톡시-1-메틸-3-티오펜-2-일-1H-[1,10]페난트롤린-4-온의 제조

[1369] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

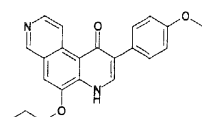
[1370] 갈색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1371] 융점 216 내지 218℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 3.90 (3H, s), 4.54 (3H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.64 (1H, s), 8.75-8.77 (1H, m).

[1372]

[1373] 실시예 67



[1374]

[1375] 9-(4-메톡시페닐)-6-프로폭시-7H-[3,7]페난트롤린-10-온의 제조

[1376] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1377]

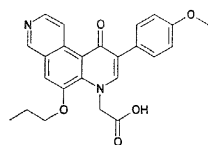
융점 250 내지 251℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.14-1.19 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.98-7.02 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.64-8.66 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 9.97-9.99 (1H, d,  $J=5.9$  Hz).

[1378]

[1379]

실시예 68



[1380]

[1381]

[9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-10H-[3,7]페난트롤린-7-일]아세트산의 제조

[1382]

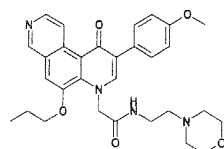
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.14-1.19 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 5.47 (2H, s), 6.98-7.02 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.64-8.66 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d,  $J=4.8$  Hz).

[1383]

[1384]

실시예 69



[1385]

[1386]

2-[9-(4-메톡시페닐)-10-옥소-6-프로폭시-10H-[3,7]페난트롤린-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

[1387]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

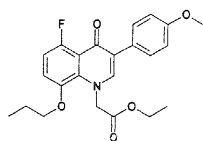
[1388]

융점 189 내지 192℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.00-1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.82-1.91 (2H, m), 2.82-3.12 (8H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.14-4.20 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.32 (2H, s), 7.00-7.03 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.69-7.72 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20-8.30 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 9.19 (1H, s), 9.99-10.0 (1H, d,  $J=6.1$  Hz).

[1389]

[1390] 실시예 70



[1391]

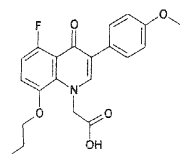
[1392] [5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산에틸에스테르의 제조

[1393] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 31와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.96-1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.18-1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.69-1.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.94-4.00 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.12-4.21 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.32 (2H, s), 6.94-7.04 (3H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.02 (1H, s).

[1394]

[1395] 실시예 71



[1396]

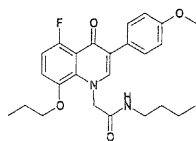
[1397] [5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산의 제조

[1398] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.97-1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.72-1.87 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.24 (2H, s), 6.94-7.03 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.02 (1H, s), 12.5-13.3 (1H, br).

[1399]

[1400] 실시예 72



[1401]

[1402] N-부틸-2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트아미드의 제조

[1403] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

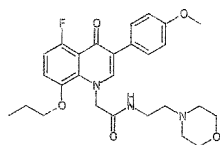
[1404] 백색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.81-0.87 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 0.91-0.98 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.19-1.45 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, q, 6.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.97-8.01 (1H, t,  $J=5.5$  Hz).

[1405]



[1406] 실시예 73



[1407]

[1408] 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

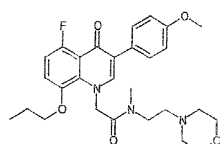
[1409] [5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산 800 mg(2.07 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 빙냉 하에서, 4-(2-아미노에틸)모르폴린 273 mg의 DMF 용액(1 ml), tri에틸아민 506 mg(5.0 mmol), 디에틸포스포로시아니데이트(DEPC) 405 mg(2.48 mmol) 및 DMF 1 ml의 순으로 가하고 실온에서 23시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정하였다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=30:1→15:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸로부터 재결정하여 백색 분말의 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드 789 mg(수율 77%)을 얻었다.

[1410] 융점 139 내지 141℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.30-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q,  $J=6.5$  Hz), 3.49-3.53 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90-7.95 (2H, m).

[1411]

[1412] 실시예 74



[1413]

[1414] 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

[1415] 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드 580 mg(1.16 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 수소화나트륨(60% 유성) 61 mg(1.4 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 5분간 교반하였다. 이것에 요오드화메틸 230 mg(1.62 mmol)을 가하고, 얻어지는 혼합물을 실온에서 15시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=30:1→15:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 아세트산에틸로부터 재결정하여 백색 분말의 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드 440 mg(수율 74%)을 얻었다.

[1416]

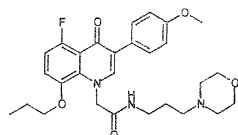
융점 218 내지 220℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64-1.72 (2H, m), 2.33-2.38 (4H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.85 (1H, s), 2.99 (2H, s), 3.37 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.44-3.48 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.43 (2H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s).

[1417]

[1418]

실시예 75



[1419]

[1420]

2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(3-모르폴린-4-일프로필)아세트아미드의 제조

[1421]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 73과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1422]

백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1423]

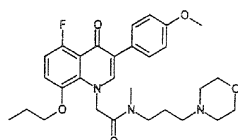
융점 117 내지 119℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.52-1.57 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.21-2.29 (6H, m), 3.09 (2H, q,  $J=5.8$  Hz), 3.49-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, t,  $J=5.4$  Hz).

[1424]

[1425]

실시예 76



[1426]

[1427]

2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-메틸-N-(3-모르폴린-4-일프로필)아세트아미드의 제조

[1428]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 74와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1429]

백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

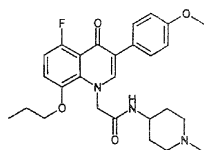
[1430]

융점 166 내지 168℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.92-0.98 (3H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.21-2.36 (6H, m), 2.82 (1H, s), 2.98 (2H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.43-5.45 (2H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.86 (1H, s).

[1431]

[1432] 실시예 77



[1433]

[1434] 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드의 제조

[1435] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 73과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

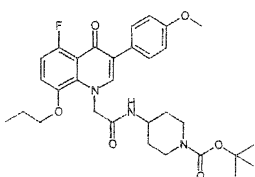
[1436] 담황색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1437] 융점 201 내지 203℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.67-1.84 (4H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

[1438]

[1439] 실시예 78



[1440]

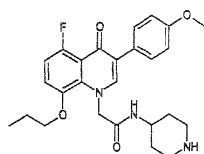
[1441] 4-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-아세틸아미노}-피페리딘-1-카르복실산tert-부틸에스테르의 제조

[1442] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 73과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.31-1.38 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.88-4.13 (5H, m), 4.94 (2H, s), 6.55 (1H, brs), 6.77-6.92 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1443]

[1444] 실시예 79



[1445]

[1446] 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-피페리딘-4-일아세트아미드의 제조

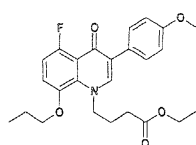
[1447] 4-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-아세틸아미노}-피페리딘-1-카르복실산tert-부틸에스테르 820 mg(1.44 mmol)의 에탄올 용액(12 ml)에 4 N 염화수소아세트산에틸 용액 25 ml를 가하고 실온에서 28시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔사에 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 pH 8로 하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 수층에 2 N 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH 11로 하고, 디클로

로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 에탄올-아세트산에틸로부터 재결정하고, 백색 분말의 2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-피페리딘-4-일아세트아미드 185 mg(수율 27%)을 얻었다.

용점 226 내지 228℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.22-1.33 (2H, m), 1.62-1.81 (4H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=7.5$  Hz).

실시예 80

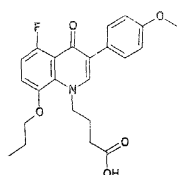


4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]부티르산에틸에스테르의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 31와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00-1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.06-1.12 (3H, t,  $J=7.13$ ), 1.80-2.02 (4H, m), 2.24-2.30 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-4.00 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.03-4.09 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.54-4.60 (2H, t,  $J=6.87$  Hz), 6.93-7.04 (3H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.97 (1H, s).

실시예 81

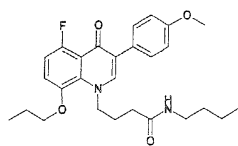


4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]부티르산의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00-1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.78-2.00 (4H, m), 2.16-2.22 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.54-4.60 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.93-7.04 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.97 (1H, s), 11.80-12.20 (1H, br).

[1460] 실시예 82



[1461]

[1462] N-부틸-4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]부틸아미드의 제조

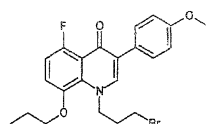
[1463] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1464] 황색 비정질

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.78-0.84 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 0.99-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.10-1.42 (4H, m), 1.75-2.01 (6H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.53-4.58 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.92-7.03 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, s).

[1465]

[1466] 실시예 83



[1467]

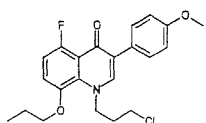
[1468] 1-(3-브로모프로필)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1469] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 17과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05-1.12 (3H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 3.33 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.69 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.85-7.03 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m).

[1470]

[1471] 실시예 84



[1472]

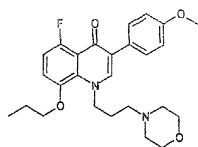
[1473] 1-(3-클로로프로필)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1474] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 17과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05-1.13 (3H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.49 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.70 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.86-7.02 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m).

[1475]

[1476] 실시예 85



[1477]

[1478] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-(3-모르폴린-4-일프로필)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1479] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

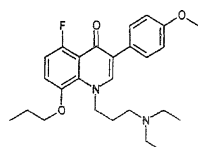
[1480] 백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1481] 융점 130 내지 132℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.73-1.87 (4H, m), 2.07-2.20 (6H, m), 3.36-3.39 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.98 (1H, s).

[1482]

[1483] 실시예 86



[1484]

[1485] 1-(3-디에틸아미노프로필)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1486] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

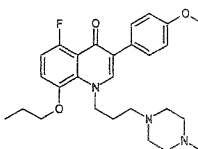
[1487] 백색 분말(디에틸에테르)

[1488] 융점 80 내지 82℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.81 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.75-1.87 (4H, m), 2.22-2.38 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.54 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.96 (1H, s).

[1489]

[1490] 실시예 87



[1491]

[1492] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1493] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1494] 백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1495]

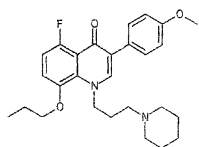
융점 152 내지 154℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.78-1.86 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.04-2.14 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.97 (1H, s).

[1496]

[1497]

실시예 88



[1498]

[1499]

5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-(3-피페리딘-1-일프로필)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1500]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1501]

백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1502]

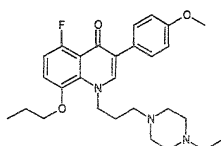
융점 132 내지 134℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.20-1.40 (6H, m), 1.73-1.84 (4H, m), 2.02-2.10 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.95 (1H, s).

[1503]

[1504]

실시예 89



[1505]

[1506]

1-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1507]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1508]

담황색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1509]

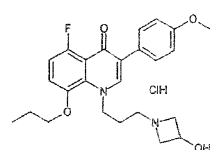
융점 147 내지 149℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.80-1.00 (6H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (12H, m), 3.75 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.54-4.59 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.98 (1H, s).

[1510]

[1511]

실시예 90



[1512]

[1513] 5-플루오로-1-[3-(3-히드록시-아제티딘-1-일)프로필]-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온염산염의 제조

[1514] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

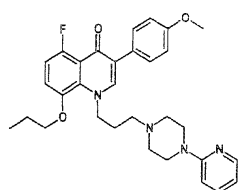
[1515] 담황색 분말(아세트산에틸)

[1516] 융점 183 내지 185℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.79-1.94 (4H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.68-3.83 (5H, m), 4.05 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.19-4.43 (3H, m), 4.54-4.60 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.92-7.04 (3H, m), 7.27 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.00 (1H, s), 10.30 (1H, brs).

[1517]

[1518] 실시예 91



[1519]

[1520] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1-[3-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)프로필]-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1521] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

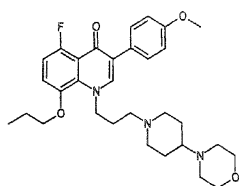
[1522] 백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

[1523] 융점 123 내지 125℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.79-1.89 (4H, m), 2.14-2.27 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.60 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=5.0$  Hz, 6.9 Hz), 6.69 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 9.0 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.02-8.06 (2H, m).

[1524]

[1525] 실시예 92



[1526]

[1527] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-[3-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)프로필]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1528] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1529] 담갈색 분말(아세트산에틸)

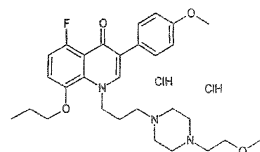


[1530] 융점 168 내지 170℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.12-1.20 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.68-1.86 (6H, m), 1.90-2.11 (3H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 3.48-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (1H, s).

[1531]

[1532] 실시예 93



[1533]

[1534] 5-플루오로-1-(3-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]프로필)-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온이염산염의 제조

[1535] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

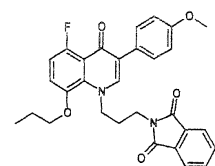
[1536] 담배이지색 분말(아세트산에틸)

[1537] 융점 184 내지 186℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.60-3.65 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.06 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.60 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.91-7.04 (3H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.03 (1H, s).

[1538]

[1539] 실시예 94



[1540]

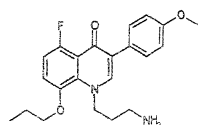
[1541] 2-(3-[5-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로필)-이소인돌-1,3-디온의 제조

[1542] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 5.0 g(15.2 mmol)의 DMF 용액(25 ml)에 수소화나트륨(60% 유성) 800 mg(18.3 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 N-브로모프로필프탈이미드 4.48 g(16.7 mmol)을 가하고 실온에서 30분, 50℃에서 5시간 교반하였다. 냉각 후, 반응액에 물 20 ml와 아세트산에틸을 가하고, 2시간 교반하였다. 생성한 불용물을 분리하고, 수세 후, 건조하여 담황색 분말의 2-(3-[5-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로필)-이소인돌-1,3-디온 4.63 g(수율 59%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.61 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.78-7.86 (4H, m), 8.06 (1H, s).

[1543]

[1544] 실시예 95



[1545]

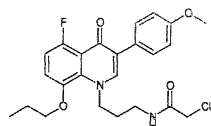
[1546] 1-(3-아미노프로필)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1547] 2-{3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로필}-이소인돌-1,3-디온 2.0 g(3.88 mmol)의 에탄올 용액(60 ml)에 하이드라진 수화물 0.62 ml(12.8 mmol)을 가하고 4시간 환류 하에서 가열하였다. 얻어지는 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 얻어진 잔사에 5 N 수산화나트륨 수용액을 가하고, 얻어진 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액의 순으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하고, 황색 유상물의 1-(3-아미노프로필)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 1.4 g(수율 94%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.09 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.23 (2H, brs), 1.84-1.95 (4H, m), 2.69 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.61 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.83-7.02 (4H, m), 7.59-7.65 (3H, m).

[1548]

[1549] 실시예 96



[1550]

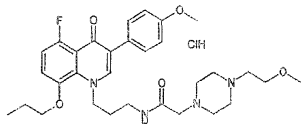
[1551] 2-클로로-N-{3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로필}아세트아미드의 제조

[1552] 1-(3-아미노프로필)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 645 mg(1.67 mmol)의 디클로로메탄 용액(6 ml)을 병냉하고, 트리에틸아민 253 mg(2.5 mmol) 및 염화클로로아세틸 207 mg(1.83 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=4:1→2:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 백색 분말의 2-클로로-N-{3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로필}아세트아미드 372 mg(수율 48%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.86-2.09 (4H, m), 3.33 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.04 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.66 (1H, brs), 6.86-6.96 (3H, m), 7.03 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1553]

[1554] 실시예 97



[1555]

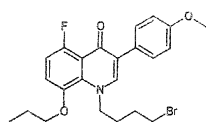
[1556] N-{3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로필}-2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드염산염의 제조

[1557] 2-클로로-N-{3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로필}아세트아미드 370 mg(0.8 mmol)을 아세트니트릴 12 ml에 현탁하고, 1-(2-메톡시에틸)피페라진 138 mg(0.96 mmol), 트리에틸아민 162 mg(1.6 mmol) 및 아세트니트릴 2 ml를 가하고 70 내지 80°C에서 6시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 감

압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸로 추출하고, 물, 포화 염화나트륨 수용액, 포화탄산수소나트륨 수용액의 순으로 세정하였다. 세정물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=30:1→10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸 5 ml에 용해하고, 4 N 염화수소아세트산에틸 용액 0.19 ml를 가하여 교반한 후, 감압 하에서 농축 건조하여, 담황색 무정형 고체의 N-{3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로필}-2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드염산염 200 mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.78-1.89 (4H, m), 2.50-3.00 (4H, m), 2.96-3.20 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.62-3.66 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.98-4.04 (2H, m), 4.56 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, brs).

실시예 98

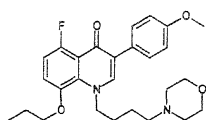


1-(4-브로모부틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 17과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06-1.13 (3H, m), 1.70-2.00 (6H, m), 3.39 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.86-7.03 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, m).

실시예 99



5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-(4-모르폴린-4-일부틸)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

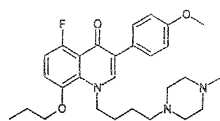
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

백색 분말(아세트산에틸-n-헥산)

융점 118 내지 120°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.27-1.35 (2H, m), 1.62-1.82 (4H, m), 2.13-2.19 (6H, m), 3.44-3.47 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.49 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.95 (1H, s).

[1571] 실시예 100



[1572]

[1573] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라진-1-일)부틸]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

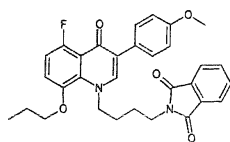
[1574] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 18과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1575] 담황색 비정질

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.27-1.32 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 1.79 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 2.07 (3H, s), 2.11-2.21 (10H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.49 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.96 (1H, s).

[1576]

[1577] 실시예 101



[1578]

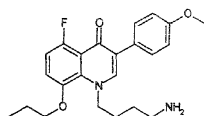
[1579] 2-{4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-부틸}-이소인돌-1,3-디온의 제조

[1580] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 94와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.50-1.80 (6H, m), 3.57 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.49 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.88-6.95 (3H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.80-7.90 (4H, m), 8.01 (1H, s).

[1581]

[1582] 실시예 102



[1583]

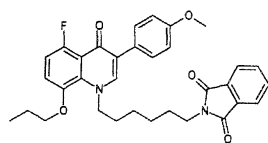
[1584] 1-(4-아미노부틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1585] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 95와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.36-1.60 (4H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.69 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.50 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.83-7.02 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

[1586]

[1587] 실시예 103



[1588]

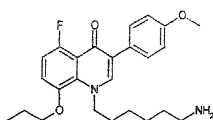
[1589] 2-{6-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]헥실}-이소인돌-1,3-디온의 제조

[1590] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 94와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.08 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.20-1.77 (8H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.46 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.83-7.04 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.68-7.83 (4H, m).

[1591]

[1592] 실시예 104



[1593]

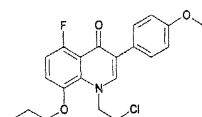
[1594] 1-(6-아미노헥실)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1595] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 95와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30-1.80 (10H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.47 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.88-7.03 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz).

[1596]

[1597] 실시예 105



[1598]

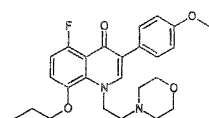
[1599] 1-(2-클로로에틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1600] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 17과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.07-1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.81-2.01 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.84-3.89 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.00-4.05 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.74-4.79 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.89-7.04 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1601]

[1602] 실시예 106



[1603]

[1604] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴린-4-일에틸)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

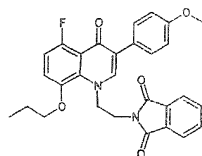
[1605] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 1.0 g(3.05 mmol)의 N-메틸피롤리돈(NMP) 용액(5 ml)에 탄산칼륨 2.1 g(15.2 mmol) 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린염산염 1.36 g(7.31 mmol)을 가하고, 50 내지 60 °C에서 45시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 =50:1→30:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 아세트산에틸로부터 재결정하여 백색 분말의 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴린-4-일에틸)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 1.01 g(수율 75%)을 얻었다.

[1606] 융점 206 내지 208°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.87 (2H, m), 2.33-2.36 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.43-3.47 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.66 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.94-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s).

[1607]

[1608] 실시예 107



[1609]

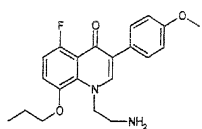
[1610] 2-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸}이소인돌-1,3-디온의 제조

[1611] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 94와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-2.01 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.12 (4H, m), 4.84 (2H, t, J=5.6 Hz), 6.84-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.68-7.79 (5H, m).

[1612]

[1613] 실시예 108



[1614]

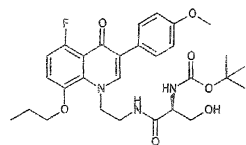
[1615] 1-(2-아미노에틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1616] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 95와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.36 (2H, brs), 1.84-1.95 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.54 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.84-7.02 (4H, m), 7.60-7.64 (3H, m).

[1617]

[1618] 실시예 109



[1619]

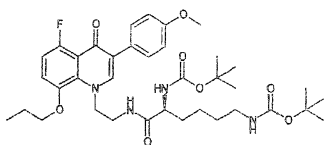
[1620] ((S)-1-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸카르바모일)-2-히드록시에틸)-카르밤산tert-부틸에스테르의 제조

[1621] 1-(2-아미노에틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 300 mg(0.81 mmol)의 DMF 용액(1 ml)에 빙냉 하에서, N-(tert-부톡시카르보닐)-L-세린 174 mg(0.85 mmol)의 DMF 용액(0.5 ml), 트리에틸아민 198 mg(1.96 mmol), 디에틸포스포로시아니데이트(DEPC) 176 mg(0.97 mmol) 및 DMF 0.5 ml의 순으로 가하고, 실온에서 20시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정하였다. 세정물을 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=40:1→30:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여, 백색 무정형 고체의 ((S)-1-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸카르바모일)-2-히드록시에틸)-카르밤산tert-부틸에스테르 338 mg(수율 75%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.09 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.38 (9H, s), 1.87-1.95 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 3.45-3.60 (3H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.34 (1H, brs), 4.64 (2H, brs), 5.87 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=8.9$  Hz, 11.7 Hz), 6.73 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.46 (1H, s), 8.26 (1H, brs).

[1622]

[1623] 실시예 110



[1624]

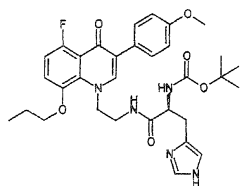
[1625] ((S)-5-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸카르바모일)-펜틸)카르밤산tert-부틸에스테르의 제조

[1626] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 109와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.90-1.05 (4H, m), 1.12 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.37 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.24 (5H, m), 4.53 (1H, brs), 5.27-5.33 (1H, m), 5.75-5.78 (1H, m), 6.43-6.52 (1H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 8.09 (1H, brs).

[1627]

[1628] 실시예 111



[1629]

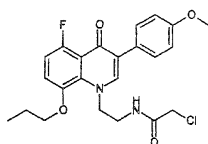
[1630] [(S)-1-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸카르바모일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]카르바산tert-부틸에스테르의 제조

[1631] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 109와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.10 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.39 (9H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77-3.86 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.30-4.43 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 5.82 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.72-6.84 (3H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.37-7.45 (3H, m), 8.05 (1H, brs).

[1632]

[1633] 실시예 112



[1634]

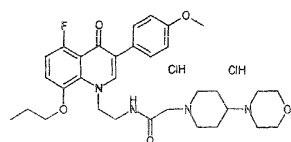
[1635] 2-클로로-N-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸)아세트아미드의 제조

[1636] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 96과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.12 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.72-4.76 (2H, m), 6.51 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz, 11.7 Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 8.54 (1H, brs).

[1637]

[1638] 실시예 113



[1639]

[1640] N-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸)-2-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)아세트아미드이염산염의 제조

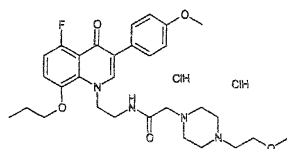


[1641] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 97과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.75-1.96 (7H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.85-3.25 (10H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.95 (4H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.69 (2H, brs), 6.93-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.69 (1H, brs).

[1642]

[1643] 실시예 114



[1644]

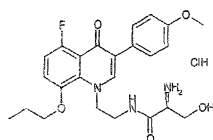
[1645] N-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸}-2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드염산염의 제조

[1646] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 97과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.10-3.30 (2H, m), 3.39-3.64 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.68 (2H, brs), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.57 (1H, t,  $J=5.4$  Hz).

[1647]

[1648] 실시예 115



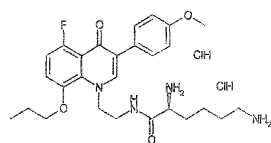
[1649]

[1650] (S)-2-아미노-N-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸}-3-히드록시프로피온아미드염산염의 제조

[1651] ((S)-1-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸카르바모일)-2-히드록시에틸)-카르바산tert-부틸에스테르 330 mg(0.6 mmol)의 에탄올 용액(5 ml)에 4 N 염화수소아세트산에틸 용액 5 ml를 가하고, 실온에서 14시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 수층에 2 N 수산화나트륨 수용액 6 ml를 가하여 pH 11로 하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=20:1→15:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 에탄올 3 ml 및 아세트산에틸 3 ml에 용해하고, 4 N 염화수소아세트산에틸 용액 0.1 ml를 가하여 교반한 후, 감압 하에서 농축 건조하고, 아세트산에틸로부터 재결정하여 백색 분말의 (S)-2-아미노-N-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸}-3-히드록시프로피온아미드염산염 145 mg(수율 50%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 3.23-3.50 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.53-4.73 (2H, m), 5.40-5.42 (1H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, brs), 8.58 (1H, t,  $J=5.2$  Hz).

실시예 116

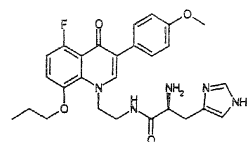


(S)-2,6-디아미노헥산산{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸}아미드이염 산업의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 115와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.00-1.50 (6H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.32-3.44 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.53-4.82 (2H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, brs).

실시예 117

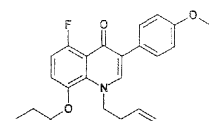


(S)-2-아미노-N-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로피온아미드의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 115와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 2.26 (1H, dd,  $J=9.3$  Hz, 14.5 Hz), 2.65 (1H, dd,  $J=3.8$  Hz, 14.5 Hz), 3.26 (1H, dd,  $J=3.8$  Hz, 9.3 Hz), 3.30-3.55 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.64 (2H, brs), 6.61 (1H, s), 6.87-7.01 (3H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, brs).

실시예 118



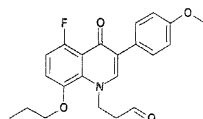
1-부트-3-에닐-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1666] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.09-1.15 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.38-2.64 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.55-4.61 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.96-5.15 (2H, m), 5.60-5.89 (1H, m), 6.79-7.08 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1667]

[1668] 실시예 119



[1669]

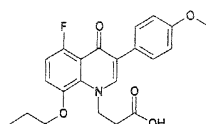
[1670] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로피온알데히드의 제조

[1671] 1-부트-3-에닐-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 1.2 g(3.15 mmol)을 디옥산(30 ml)-물(10 ml) 용액으로 하고, 이것에 2,6-루티딘 0.674 g(6.29 mmol), 4% 오스뮴산 용액 1 ml 및 과요오드산나트륨 2.69 g(12.6 mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액에 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세정한 후, 무수황산나트륨으로 건조하였다. 건조물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=100:0→0:100)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 담황색 분말의 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로피온알데히드 1.0 g(수율 83%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05-1.10 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.94 (2H, m), 3.04-3.92 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.76-4.81 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.82-7.06 (4H, m), 7.49-7.68 (3H, m), 9.81 (1H, s).

[1672]

[1673] 실시예 120



[1674]

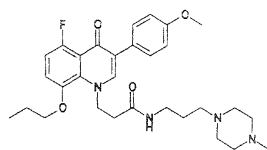
[1675] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로피온산의 제조

[1676] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-프로피온알데히드 1.0 g(2.61 mmol)을 물 10 ml, tert-부틸알코올 20 ml 및 디클로로메탄 20 ml에 용해하고, 얻어지는 용액에 아염소산나트륨 3.2 g(35.4 mmol), 2-메틸-2-부텐 19.86 g(283 mmol) 및 인산이수소나트륨이수화물 2 g(2.61 mmol)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세정한 후 무수황산나트륨으로 건조하였다. 건조물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=50:50→0:100)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 담황색 분말의 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로피온산 710 mg(수율 68%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.96-1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.62-1.91 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.69-4.75 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.90-7.03 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.03 (1H, s).

[1677]

[1678] 실시예 121



[1679]

[1680] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]프로피온아미드의 제조

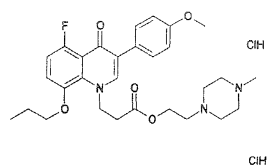
[1681] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1682] 융점 191 내지 192℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.25-1.50 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.50-3.00 (15H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.75-5.00 (2H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.26-7.40 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.88-7.92 (2H, m).

[1683]

[1684] 실시예 122



[1685]

[1686] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로피온산 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸에스테르이염산염의 제조

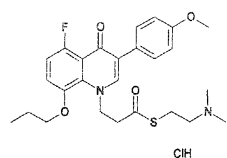
[1687] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로피온산 500 mg(1.25 mmol)의 DMF 용액 (10 ml)에 1-(2-히드록시에틸)-4-메틸피페라진 199 mg(1.38 mmol), 디시클로헥실카르보다이미드 310 mg(1.50 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 168 mg(1.38 mmol)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세정한 후 무수황산나트륨으로 건조하였다. 건조물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(아세트산에틸→디클로로메탄:메탄올=10:1)로 정제하였다. 잔사를 아세트산에틸에 용해하고, 4 N 염화수소아세트산에틸 용액을 가하고 교반한 후, 감압 하에서 농축 건조하여 담황색 분말의 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]프로피온산 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸에스테르이염산염 110 mg(수율 17%)을 얻었다.

[1688] 융점 150 내지 152℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69-1.88 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.87-3.04 (2H, m), 3.10-3.60 (10H, m), 3.77 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.27-4.44 (2H, m), 4.67-4.94 (2H, m), 6.76-7.09 (3H, m), 7.16-7.33 (1H, m), 7.58-7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.07 (1H, s).

[1689]

[1690] 실시예 123



[1691]

[1692] 3-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]티오프로피온산S-(2-디메틸아미노에틸)에스테르염산염의 제조

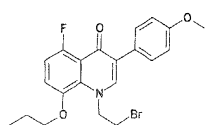
[1693] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 122와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1694] 융점 50 내지 52℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.97-1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.65-1.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.93-3.10 (2H, m), 3.11-3.29 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.68-4.94 (2H, m), 6.90-7.06 (3H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.00 (1H, s), 10.41-10.92 (1H, br).

[1695]

[1696] 실시예 124



[1697]

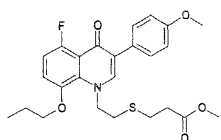
[1698] 1-(2-브로모에틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1699] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 17과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.09-1.15 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 3.67-3.72 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.79-4.85 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.88-7.06 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.63 (2H, m).

[1700]

[1701] 실시예 125



[1702]

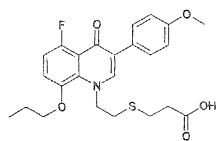
[1703] 3-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸술폰닐}프로피온산메틸에스테르의 제조

[1704] 1-(2-클로로에틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 3.5 g(8.98 mmol), 3-머캅토프로피온산메틸 1.19 g(9.88 mmol), 및 요오드화나트륨 1.48 g(9.88 mmol)을 DMF 30 ml에 가하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 물로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄)으로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 담황색 분말의 3-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸술폰닐}프로피온산메틸에스테르 3.2 g(수율 75%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.70-2.76 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.88-2.93 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.56 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.03-4.09 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.68-4.74 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.85-7.08 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-7.67 (2H, m), 8.06 (1H, s).

[1705]

[1706] 실시예 126



[1707]

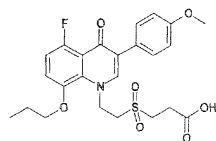
[1708] 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸술폰아닐)프로피온산의 제조

[1709] 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸술폰아닐)프로피온산메틸에스테르 175 mg(0.37 mmol)의 아세트니트릴 용액(10 ml)에 수산화리튬1수화물 31 mg(0.74 mmol) 및 물 5 ml를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 세정한 후, 수층에 2 N 염산을 가하여 산성으로 하고, 생성한 불용물을 분리하고, 수세하고, 건조하여 백색 분말의 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸술폰아닐)프로피온산 140 mg(수율 82%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.96-1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.42-2.47 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.64-2.70 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.85-2.90 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.65-4.70 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.01 (1H, s), 11.35-12.84 (1H, br).

[1710]

[1711] 실시예 127



[1712]

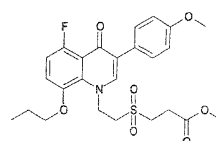
[1713] 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에탄술폰아닐)프로피온산의 제조

[1714] 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에틸술폰아닐)프로피온산 2.26 g(4.92 mmol)을 디클로로메탄 100 ml 및 메탄올 20 ml의 혼합 용매에 용해하고, m-클로로과벤조산(mCPBA)(순도 70%) 2.55 g(10.33 mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어지는 반응액을 빙냉한 후, 반응액에 포화아황산수소나트륨 수용액 50 ml를 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=100:0→100:10)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여 담황색 분말의 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에탄술폰아닐)프로피온산 2.2 g(수율 91%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.97-1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.73-1.96 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.37-3.43 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.66-3.72 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.05-4.11 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.94-4.99 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 8.02 (1H, s).

[1715]

[1716] 실시예 128



[1717]

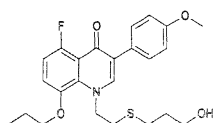
[1718] 3-(2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에탄술폰아닐)프로피온산메틸에스테르의

## 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 127과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-2.03 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.27-3.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.51-3.57 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.05-4.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.95-5.00 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, s).

실시예 129

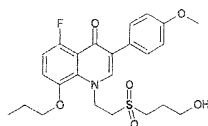


5-플루오로-1-[2-(3-히드록시프로필술팜닐)에틸]-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 125와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.05-4.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.62-4.80 (2H, m), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, s).

실시예 130

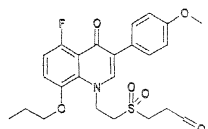


5-플루오로-1-[2-(3-히드록시프로판-1-술포닐)에틸]-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 127과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.66-1.94 (4H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.03-4.14 (4H, m), 4.67-4.70 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.93-4.99 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.01 (1H, s).

실시예 131



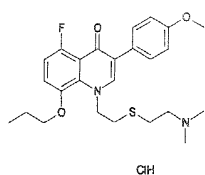
3-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에탄술포닐}프로피온알데히드의 제조

5-플루오로-1-[2-(3-히드록시프로판-1-술포닐)에틸]-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 2.7 g(5.65 mmol)의 디메틸설폭시드(DMSO) 용액(3 ml)에  $\alpha$ -요오트키시벤조산(IBX) 1.9 g(6.78 mmol)을 가하고 실온에서 하

룻밤 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 불용물을 여과분리하였다. 여과액을 분액하고, 유기층을 물로 세정한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=2:1→0:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 백색 분말의 3-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에탄술폰닐}프로피온알데히드 1.8 g(수율 67%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.97-1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.80-3.01 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.03-4.09 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.90-5.10 (2H, m), 6.93-7.06 (3H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.01 (1H, s), 9.67 (1H, s).

실시예 132



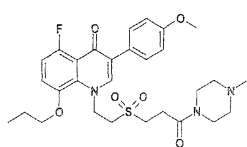
1-[2-(2-디메틸아미노에틸술폰닐)에틸]-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온염산염의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 125와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

용점 93 내지 95°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.99-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69-1.94 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.85-3.04 (4H, m), 3.11-3.28 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.64-4.87 (2H, m), 6.73-7.09 (3H, m), 7.12-7.34 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.14 (1H, s), 10.62-11.04 (1H, br).

실시예 133



5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-[2-{3-[4-메틸피페라진-1-일]-3-옥소-프로판-1-술폰닐}에틸]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

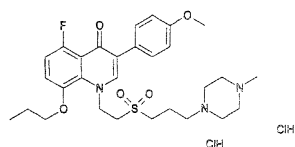
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

용점 85 내지 88°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.97-1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.78-1.96 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29-2.45 (4H, m), 2.75-2.80 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.30-3.50 (6H, m), 3.65-3.70 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.05-4.11 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.95-5.00 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.91-7.06 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.03 (1H, s).



[1748] 실시예 134



[1749]

[1750] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-{2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-술포닐]에틸}-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온이염산염의 제조

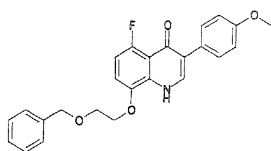
[1751] 3-{2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]에탄술포닐}프로피온알데히드 1.8 g(3.79 mmol)의 메탄올 용액(20 ml)에 빙냉 하에서, N-메틸피페라진 0.455 mg(4.54 mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물에 수소화시아노붕소나트륨 0.238 g(3.79 mmol) 및 아세트산 2 ml를 가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 포화탄산수소나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=100:0→10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사의 아세트산에틸 용액에 4 N 염화수소아세트산에틸 용액을 첨가하고, 생성한 불용물을 분리하여 황색 분말의 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1-{2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-술포닐]에틸}-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온이염산염 360 mg(수율 15%)을 얻었다.

[1752] 융점 72 내지 74℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 0.98-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.96 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.00-3.75 (14H, m), 3.77 (3H, s), 4.06-4.12 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.98-5.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.94-7.07 (3H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

[1753]

[1754] 실시예 135



[1755]

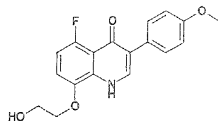
[1756] 8-(2-벤질옥시에톡시)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1757] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 3.77 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, t, J=4.3 Hz), 4.35-4.38 (2H, t, J=4.3 Hz), 4.58 (2H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.10-7.32 (6H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.79-7.82 (1H, d, J=6.2 Hz), 11.49 (1H, d, J=5.2 Hz).

[1758]

[1759] 실시예 136



[1760]

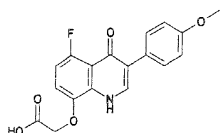
[1761] 5-플루오로-8-(2-히드록시에톡시)-3-(4-메톡시페닐)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1762] 8-(2-벤질옥시에톡시)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-1H-퀴놀린-4-온 6.3 g(15.0 mmol)의 에탄올 용액(50 ml)에 20% 수산화팔라듐/탄소(5.0 g)를 가하고, 수소 치환하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=100:0→20:

1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 담황색 분말의 5-플루오로-8-(2-히드록시에톡시)-3-(4-메톡시페닐)-1H-퀴놀린-4-온 5.2 g(수율 99%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 3.77 (3H, s), 3.79-3.83 (2H, t,  $J=4.7$  Hz), 4.12-4.16 (2H, t,  $J=4.7$  Hz), 6.84-6.96 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.85 (1H, s).

실시예 137

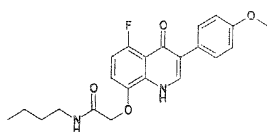


[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]아세트산의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 120와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 3.80 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.85-6.92 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80-7.82 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 11.46-11.49 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 13.10-13.30 (1H, br).

실시예 138



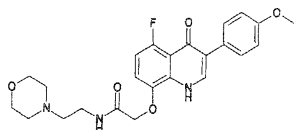
N-부틸-2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]아세트아미드의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

담갈색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.84-0.90 (7.2 Hz), 1.10-1.60 (4H, m), 3.15-3.23 (2H, q,  $J=6.5$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.87-6.96 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.55-7.59 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.31-8.35 (1H, t, 5.8 Hz), 11.68 (1H, brs).

실시예 139



2-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

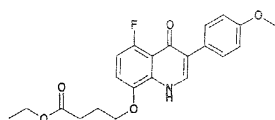
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1779] 융점 180 내지 182℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.40-2.50 (2H, m), 3.10-3.14 (2H, m), 4.45 (2H, s), 3.28-3.54 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-4.21 (4H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20-8.50 (1H, m).

[1780]

[1781] 실시예 140



[1782]

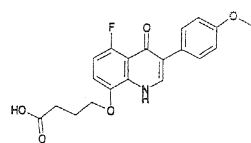
[1783] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]부티르산에틸에스테르의 제조

[1784] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.22-1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.16-2.26 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.10-4.20 (4H, m), 6.75-6.94 (4H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 9.49-9.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz).

[1785]

[1786] 실시예 141



[1787]

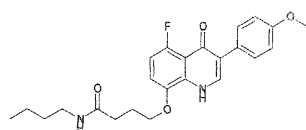
[1788] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]부티르산의 제조

[1789] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.89-2.01 (2H, m), 2.42-2.45 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 6.76-6.89 (3H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.71-7.73 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.21-11.23 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.6-12.5 (1H, br).

[1790]

[1791] 실시예 142



[1792]

[1793] N-부틸-4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]부틸아미드의 제조

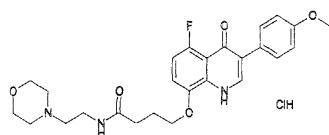
[1794] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1795] 백색 비정질

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.79-0.86 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.15-1.40 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.29-2.35 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.99-3.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.70-7.85 (2H, m), 11.27 (1H, brs).

[1796]

[1797] 실시예 143



[1798]

[1799] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-8-일옥시]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)부틸아미드염산염의 제조

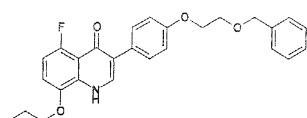
[1800] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1801] 융점 180 내지 182°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.02-2.07 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 2.94-3.26 (6H, m), 3.28-3.54 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-4.21 (4H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20-8.50 (1H, m), 10.60-11.10 (1H, br).

[1802]

[1803] 실시예 144



[1804]

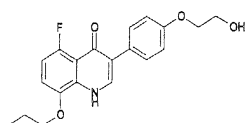
[1805] 3-[4-(2-벤질옥시에톡시)페닐]-5-플루오로-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1806] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03-1.09 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.63 (2H, s), 6.79-6.93 (4H, m), 7.30-7.37 (5H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 9.05-9.08 (1H, d,  $J=5.7$  Hz).

[1807]

[1808] 실시예 145



[1809]

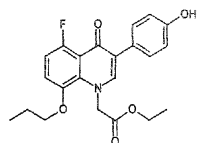
[1810] 5-플루오로-3-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1811] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 136과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06-1.09 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.80-4.93 (1H, m), 6.86-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79-7.87 (1H, m), 11.0-11.5 (1H, m).

[1812]

[1813] 실시예 146



[1814]

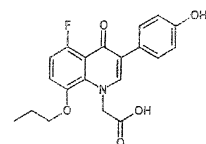
[1815] [5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산에틸에스테르의 제조

[1816] [5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산에틸에스테르 4.0 g(9.6 mmol)을 디클로로메탄(20 ml)에 용해하고,  $-10^\circ\text{C}$ 에서 이것에 1 M-삼브롬화붕소디클로로메탄 용액 35 ml(35 mmol)을 적하하였다. 동일 온도에서 2시간 교반한 후, 반응액에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=50:1→15:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축 건조하여 황색 분말의 [5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산에틸에스테르 2.7 g(수율 57%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.19 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.69-1.77 (2H, m), 3.95 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.29 (2H, s), 6.76 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz, 11.7 Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 9.41 (1H, s).

[1817]

[1818] 실시예 147



[1819]

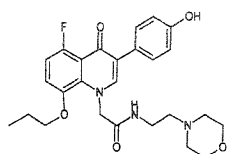
[1820] [5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산의 제조

[1821] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.73-1.82 (2H, m), 3.95 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.76 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz, 11.6 Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

[1822]

[1823] 실시예 148



[1824]

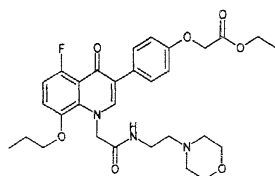
[1825] 2-[5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

[1826] [5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]아세트산 500 mg(1.34 mmol)의 DMF 용액(7 ml)에 4-(2-아미노에틸)모르폴린 184 mg(1.41 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드염산염(WSC) 295 mg(1.54 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT) 215 mg(1.41 mmol)을 가하고, 실온에서 23시간 교반하였다. 반응액에 물 및 트리에틸아민을 가하여 염기성으로 하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압 하에서 농축하여 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=30:1→10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸로부터 재결정하여 백색 분말의 2-[5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드 157 mg(수율 24%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 2.29-2.33 (6H, m), 3.17 (2H, q,  $J=6.3$  Hz), 3.44-3.52 (4H, m), 3.92 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.75 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=8.9$  Hz, 11.6 Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 9.50 (1H, s).

[1827]

[1828] 실시예 149



[1829]

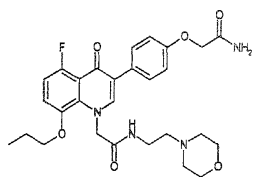
[1830] (4-{5-플루오로-1-[(2-모르폴린-4-일-에틸)카르바모일]메틸}-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시)아세트산에틸에스테르의 제조

[1831] 2-[5-플루오로-3-(4-히드록시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일]-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드 300 mg(0.62 mmol)의 DMF 용액(4 ml)에 탄산칼륨 129 mg(0.93 mmol) 및 브로모아세트산에틸 114 mg(0.68 mmol)을 가하고, 얻어지는 혼합물을 실온에서 87시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세트산에틸을 가하고, 분액하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=50:1→20:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 미황색 유상물의 [(4-{5-플루오로-1-[(2-모르폴린-4-일-에틸)카르바모일]메틸}-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시)아세트산에틸에스테르 306 mg(수율 87%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.02 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.30-2.43 (6H, m), 3.35 (2H, q,  $J=6.0$  Hz), 3.48-3.52 (4H, m), 3.91 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.59 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.76-6.96 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1832]

[1833] 실시예 150



[1834]

[1835] 2-(4-{5-플루오로-1-[(2-모르폴린-4-일)에틸)카르바모일]메틸}-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시

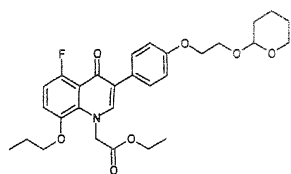
시)아세트아미드의 제조

- [1836] (4-{5-플루오로-1-[(2-모르폴린-4-일-에틸카르바모일)메틸]-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일}페녹시)아세트산에틸에스테르 300 mg를 7 N 암모니아-메탄올 용액 15 ml에 가하고, 70℃에서 43시간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 감압 하에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=50:1→9:1→아세트산:에틸:메탄올=10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여 담황색 분말의 2-(4-{5-플루오로-1-[(2-모르폴린-4-일-에틸카르바모일)메틸]-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일}페녹시)아세트아미드 100 mg(수율 35%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.72-1.81 (2H, m), 2.32-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q,  $J=6.5$  Hz), 3.50-3.54 (4H, m), 3.94 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.43 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.92-7.00 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.91-7.93 (2H, brs).

[1837]

[1838] 실시예 151



[1839]

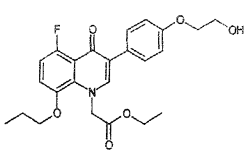
[1840] (5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-3-{4-[2-(테트라히드로피란-2-일옥시)에톡시]페닐}-4H-퀴놀린-1-일)아세트산에틸에스테르의 제조

[1841] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 149와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.05 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.53-1.74 (6H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.95 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.03-4.08 (1H, m), 4.16-4.28 (4H, m), 4.72 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[1842]

[1843] 실시예 152



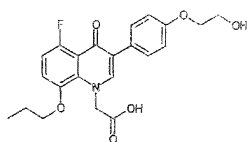
[1844]

[1845] {5-플루오로-3-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일}아세트산에틸에스테르의 제조

[1846] (5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-3-{4-[2-(테트라히드로피란-2-일옥시)에톡시]페닐}-4H-퀴놀린-1-일)아세트산에틸에스테르 840 mg(1.59 mmol)의 에탄올 용액(20 ml)에 2 N 염산 6.3 ml를 가하고, 50℃에서 2시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 아세트산에틸과 물을 가하여 분액하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=30:1→15:1)로 정제하였다. 정제물을 감압 하에서 농축하여 담황색 유상물의 {5-플루오로-3-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일}아세트산에틸에스테르 627 mg(수율 89%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.79-1.88 (3H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.24 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

실시예 153

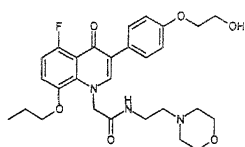


{5-플루오로-3-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일}아세트산의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.71-1.85 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 4.87 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

실시예 154

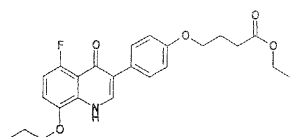


2-(5-플루오로-3-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 148과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 2.30-2.40 (6H, m), 3.18 (2H, q,  $J=5.9$  Hz), 3.50-3.53 (4H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.91-4.00 (4H, m), 4.91 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.90-7.93 (2H, brs).

실시예 155



4-[4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시]부티르산에틸에스테르의 제조

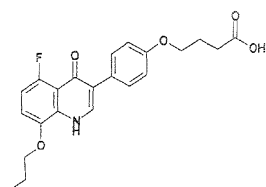


[1861] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.07-1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.25-1.31 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.87-1.98 (2H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.51-2.57 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.00-4.21 (6H, m), 6.83-6.93 (4H, m), 7.55-7.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.72-7.75 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.93 (1H, brs).

[1862]

[1863] 실시예 156



[1864]

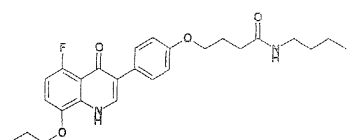
[1865] 4-[4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)-페녹시]부티르산의 제조

[1866] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.93-1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.28-2.34 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.89-3.94 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.00-4.05 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.67-6.87 (3H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.43-7.47 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.71-7.73 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 11.18-11.20 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 11.5-12.2 (1H, br).

[1867]

[1868] 실시예 157



[1869]

[1870] N-부틸-4-[4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시]부틸아미드의 제조

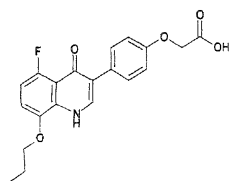
[1871] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1872] 백색 비정질

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.81-0.87 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.01-1.08 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.19-2.25 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.00-3.40 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.07-4.13 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.82 (2H, m), 11.24 (1H, brs).

[1873]

[1874] 실시예 158



[1875]

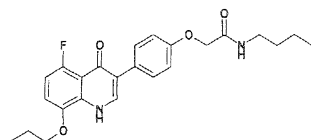
[1876] 4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시]아세트산의 제조

[1877] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.03-1.09 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.70 (2H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80-7.83 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 11.27-11.29 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 12.99 (1H, brs).

[1878]

[1879] 실시예 159



[1880]

[1881] N-부틸-2-[4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시]아세트아미드의 제조

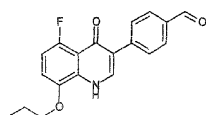
[1882] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1883] 백색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.83-0.88 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.02-1.08 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.23-1.50 (4H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.47 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.56 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.03-8.08 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 11.24 (1H, brs).

[1884]

[1885] 실시예 160



[1886]

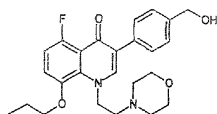
[1887] 4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)벤즈알데히드의 제조

[1888] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.11 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.84-7.93 (5H, m), 8.90 (1H, brs), 10.02 (1H, s).

[1889]

[1890] 실시예 161



[1891]

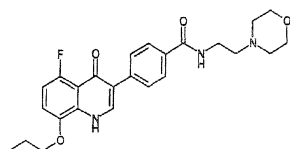
[1892] 5-플루오로-3-[4-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-카르보닐)페닐]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1893] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 106과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.01 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.74-1.86 (2H, m), 2.32-2.35 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.51-3.54 (4H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.50 (2H, d,  $J=4.5$  Hz), 4.66 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 5.22 (1H, brs), 6.99 (1H, dd,  $J=8.9$  Hz, 11.6 Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.97 (1H, s).

[1894]

[1895] 실시예 162



[1896]

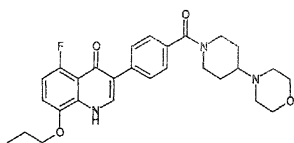
[1897] 4-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)벤즈아미드의 제조

[1898] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 73과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.02 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 2.38-2.50 (6H, m), 3.38 (2H, q,  $J=6.3$  Hz), 3.53-3.61 (4H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=8.7$  Hz, 12.0 Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 8.8 Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.94 (1H, s), 8.41 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 11.46 (1H, brs).

[1899]

[1900] 실시예 163



[1901]

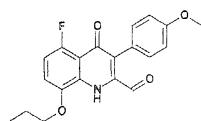
[1902] 5-플루오로-3-[4-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-카르보닐)페닐]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1903] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 73과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.02 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30-1.38 (2H, m), 1.75-1.89 (4H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.79-3.02 (2H, m), 3.61-3.69 (6H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.42 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 12.0 Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 8.8 Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.92 (1H, s), 11.45 (1H, brs).

[1904]

[1905] 실시예 164



[1906]

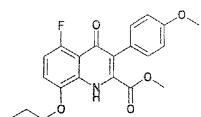
[1907] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르발데히드의 제조

[1908] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10-1.16 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.72-6.91 (1H, m), 6.92-7.05 (3H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 9.25 (1H, brs), 9.77 (1H, s).

[1909]

[1910] 실시예 165



[1911]

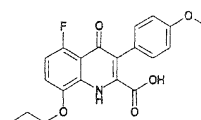
[1912] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산메틸에스테르의 제조

[1913] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10-1.16 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.75-6.99 (4H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 9.36 (1H, brs).

[1914]

[1915] 실시예 166



[1916]

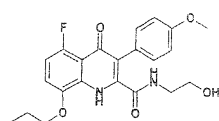
[1917] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산의 제조

[1918] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.00-1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69-1.92 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 10.78 (1H, brs), 13.00-15.00 (1H, br).

[1919]

[1920] 실시예 167



[1921]

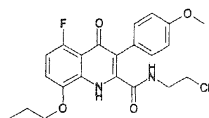
[1922] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산(2-히드록시에틸)아미드의 제조

[1923] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산메틸에스테르 3.2 g(7.78 mmol)에 에탄올아민 10 ml를 가하고, 100 °C에서 3시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 실온까지 냉각하여, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=100:0→20:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축 건조하여, 담황색 무정형 고체인 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실산(2-히드록시에틸)아미드 3.0 g(수율 93%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.99-1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69-1.95 (2H, m), 2.92-3.17 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.32-4.57 (1H, m), 6.86-6.93 (3H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 8.13-8.33 (1H, m), 11.09 (1H, brs).

[1924]

[1925] 실시예 168



[1926]

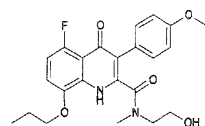
[1927] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-(2-클로로에틸)아미드의 제조

[1928] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-(2-히드록시에틸)아미드 3.0 g(7.24 mmol)의 THF 용액(30 ml)에 트리페닐포스핀 2.47 g(9.8 mmol) 및 사염화탄소 1.4 g(9.1 mmol)을 가하여, 2시간 동안 환류하 가열하였다. 얻어지는 혼합물을 실온까지 냉각하고, 반응액에 물을 가하여 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 이어서 감압하에서 농축하여, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=100:0→20:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축 건조하여, 백색 분말의 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-(2-클로로에틸)아미드 1.8 g(수율 58%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.99-1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.86-6.95 (3H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 8.64-8.69 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 11.14 (1H, s).

[1929]

[1930] 실시예 169



[1931]

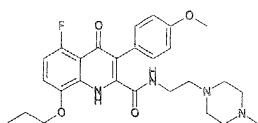
[1932] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-(2-히드록시에틸)메틸아미드의 제조

[1933] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 167과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ ppm: 1.00-1.10 (3H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 3.42-3.54 (5H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.80 (1.2H, s), 3.82 (1.8H, s), 3.99-4.00 (0.8H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.06-4.12 (1.2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 8.89 (0.6H, brs), 9.31 (0.4H, brs).

[1934]

[1935] 실시예 170



[1936]

[1937] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미드의 제조

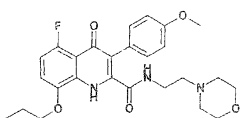
[1938] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-(2-클로로에틸)아미드 600 mg(1.38 mmol)의 DMF 용액(8 ml)에, N-메틸피페라진 276 mg(2.76 mmol), 요오드화나트륨 440 mg(2.9 mmol) 및 탄산칼륨 572 mg(4.14 mmol)을 가하여, 80 °C에서 하룻밤 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 실온까지 냉각하고, 반응액에 물을 가하여 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 감압하에서 농축하고, 잔사를 중압 액체 크로마토그래피(NH 실리카 겔, 디클로로메탄:메탄올=100:0→10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축하여, 백색 분말의 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미드 100 mg(수율 14%)을 얻었다.

[1939] 융점 106 내지 107 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10-1.16 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.90-1.99 (2H, m), 2.21-2.80 (13H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.25-6.50 (1H, brs), 6.79-7.05 (4H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 9.77-10.1 (1H, br).

[1940]

[1941] 실시예 171



[1942]

[1943] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복시-(2-모르폴린-4-일에틸)아미드의 제조

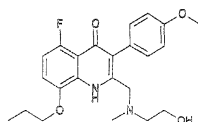
[1944] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 170과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1945] 융점 111 내지 112 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10-1.16 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.88-2.00 (2H, m), 2.17-2.25 (6H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.54-3.58 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.35-6.50 (1H, m), 6.79-7.05 (4H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 9.96 (1H, s).

[1946]

[1947] 실시예 172



[1948]

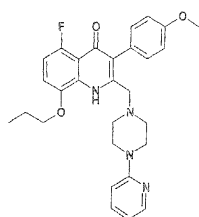
[1949] 5-플루오로-2-([(2-히드록시에틸)메틸아미노]메틸)-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1950] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 134와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.07-1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.61-2.65 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.75-3.80 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.04-4.12 (3H, m), 6.72-6.94 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 10.03 (1H, brs).

[1951]

[1952] 실시예 173



[1953]

[1954] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-2-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일메틸)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

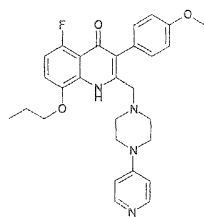
[1955] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르발데히드 800 mg(2.25 mmol)의 1,2-디클로로메탄 용액(20 ml)에 1-(2-피리딜)피페라진 551 mg(3.38 mmol)을 가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물에 수소화트리아세톡시붕소나트륨 670 mg(3.16 mmol)을 가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액에 디클로로메탄을 가하여 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=1:1)로 정제하였다. 감압하에서 용매를 증류 제거하고, 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여 백색 분말의 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-2-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일메틸)-1H-퀴놀린-4-온 400 mg(수율 35%)을 얻었다.

[1956] 융점 211 내지 212  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.06-1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.84-1.93 (2H, m), 2.63-2.67 (4H, m), 3.50-3.65 (6H, m), 3.89 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.93-6.68 (2H, m), 6.76-6.98 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.45-7.56 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, brs).

[1957]

[1958] 실시예 174



[1959]

[1960] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-2-(4-피리딘-4-일피페라진-1-일메틸)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

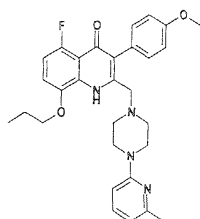
[1961] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1962] 융점 210 내지 211 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05-1.11 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 2.66-2.70 (4H, m), 3.38-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.66-6.69 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.76-6.97 (4H, m), 7.15-7.19 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.28-8.30 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 9.90-10.2 (1H, brs).

[1963]

[1964] 실시예 175



[1965]

[1966] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-[4-(6-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-일메틸]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

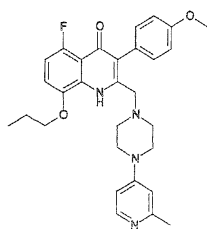
[1967] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1968] 융점 205 내지 206 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06-1.12 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.85-1.93 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.62-2.64 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.41-6.44 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.50-6.53 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 10.2 (1H, s).

[1969]

[1970] 실시예 176



[1971]

[1972] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-[4-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일메틸]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1973] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

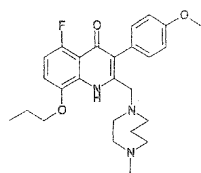
[1974] 융점 205 내지 207 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05-1.11 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.60-2.70 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.45-6.55 (2H, m), 6.74-6.95 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.17-8.19 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 10.04 (1H, s).

[1975]



[1976] 실시예 177



[1977]

[1978] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-(4-메틸-[1,4]디아제팜-1-일메틸)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

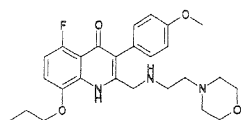
[1979] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1980] 융점 243 내지 244 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.13-1.20 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 2.30-2.60 (3H, m), 2.70-2.90 (6H, m), 3.40-3.77 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.76-6.96 (4H, m), 7.08-7.12 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.60 (1H, s).

[1981]

[1982] 실시예 178



[1983]

[1984] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-[(2-모르폴린-4-일에틸아미노)메틸]-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

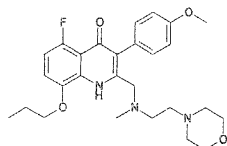
[1985] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1986] 융점 135 내지 137 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.11-1.17 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.87-2.15 (3H, m), 2.39-2.42 (4H, m), 2.46-2.51 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.64-2.68 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.65-3.68 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 3.74 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.07-4.12 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.74-6.96 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 10.35 (1H, s).

[1987]

[1988] 실시예 179



[1989]

[1990] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]메틸-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1991] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[1992]

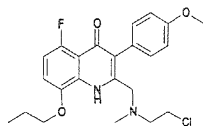
융점 127 내지 128 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.10-1.17 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 2.30-2.42 (7H, m), 2.46-2.52 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.52-3.63 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.13-7.18 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.11 (1H, s).

[1993]

[1994]

실시예 180



[1995]

[1996]

2-[(2-클로로에틸)메틸아미노]메틸-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[1997]

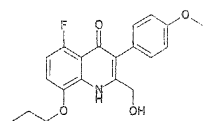
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 168과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00-1.10 (3H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 8.89 (0.6H, brs), 9.31 (0.4H, brs).

[1998]

[1999]

실시예 181



[2000]

[2001]

5-플루오로-2-히드록시메틸-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2002]

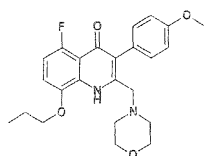
5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-카복실산메틸에스테르 5.0 g(13 mmol)의 디클로로메탄 용액(30 ml)을 -78 °C로 냉각하여, 질소 분위기하 수소화디이소부틸알루미늄(DIBAL-H)(1M 톨루엔 용액) 30 ml를 적하하였다. 적하 종료 후, 동 온도에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 승온하고, 5 N 수산화나트륨을 가하여 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고, 이어서 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축 건조하여 황색 무정형 고체의 5-플루오로-2-히드록시메틸-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 4.8 g(수율 85%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.04-1.10 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.39 (2H, s), 4.67 (1H, brs), 6.71-6.83 (4H, m), 6.95-6.98 (2H, m), 9.82 (1H, s).

[2003]

[2004]

실시예 182



[2005]

[2006]

5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-모르폴린-4-일메틸-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

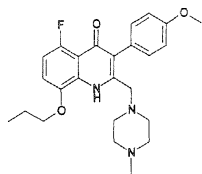
[2007] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2008] 융점 175 내지 176 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.09-1.14 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.78-1.94 (2H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55-3.68 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.12-4.16 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.79-7.00 (3H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 10.21 (1H, brs).

[2009]

[2010] 실시예 183



[2011]

[2012] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

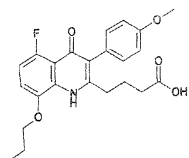
[2013] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 173과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2014] 융점 204 내지 205 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.18-1.24 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.86-2.08 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.36-2.79 (8H, m), 3.49 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.68-7.00 (4H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 10.21 (1H, brs).

[2015]

[2016] 실시예 184



[2017]

[2018] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-일]부티르산의 제조

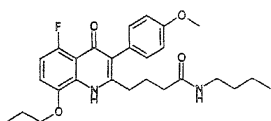
[2019] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2020] 융점 154 내지 156 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.65-1.71 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.09 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=4.0$  Hz, 8.8 Hz), 10.40 (1H, brs).

[2021]

[2022] 실시예 185



[2023]

[2024] N-부틸-4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-일]부틸아미드의 제조

[2025] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

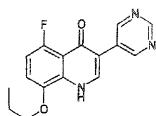
[2026] 담황색 분말(디에틸에테르)

[2027] 융점 134 내지 136 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.82 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.19-1.30 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.84 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 1.98-2.03 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.81-6.93 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.82 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 10.97 (1H, brs).

[2028]

[2029] 실시예 186



[2030]

[2031] 5-플루오로-8-프로폭시-3-피리미딘-5-일-1H-퀴놀린-4-온의 제조

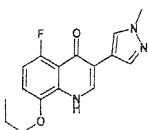
[2032] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2033] 융점 >250 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-2.00 (2H, m), 4.14 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J=8.8, 12.0$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=3.9, 8.8$  Hz), 8.12 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.10 (1H, s), 11.68 (1H, s).

[2034]

[2035] 실시예 187



[2036]

[2037] 5-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

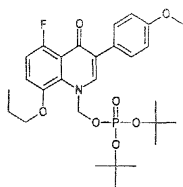
[2038] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2039] 융점 223 내지 225 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J=8.7, 12.0$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=3.9, 8.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.37 (1H, s), 11.36 (1H, d,  $J=5.4$  Hz).

[2040]

[2041] 실시예 188



[2042]

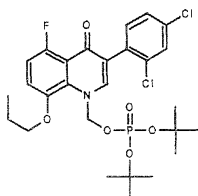
[2043] 인산디-tert-부틸에스테르5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2044] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.11 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.32 (2H, d,  $J=13.0$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (1H, s).

[2045]

[2046] 실시예 189



[2047]

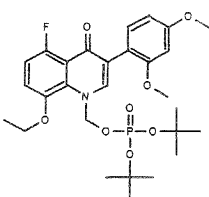
[2048] 인산디-tert-부틸에스테르3-(2,4-디클로로페닐)-5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2049] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.11 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.37 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.30 (2H, d,  $J=12.6$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J=9.0, 10.7$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=4.4, 9.0$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=2.1, 8.3$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.75 (1H, s).

[2050]

[2051] 실시예 190



[2052]

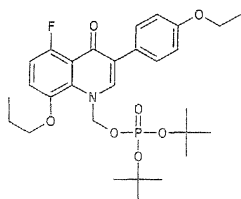
[2053] 인산디-tert-부틸에스테르3-(2,4-디메톡시페닐)-8-에톡시-5-플루오로-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2054] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.37 (18H, s), 1.54 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.28 (2H, d,  $J=11.9$  Hz), 6.50-6.60 (2H, m), 6.93 (1H, dd,  $J=9.0, 10.9$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.72 (1H, s).

[2055]

[2056] 실시예 191



[2057]

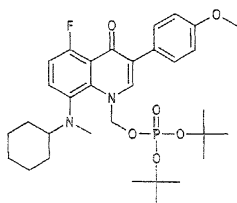
[2058] 인산디-tert-부틸에스테르3-(4-에톡시페닐)-5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2059] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.11 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.36 (18H, s), 1.42 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.32 (2H, d,  $J=13.0$  Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.61 (2H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.78 (1H, s).

[2060]

[2061] 실시예 192



[2062]

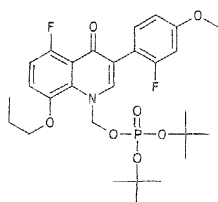
[2063] 인산디-tert-부틸에스테르8-(시클로헥실메틸아미노)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2064] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.02-1.90 (28H, m), 2.50-2.75 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.97 (1H, dd,  $J=9.4, 10.7$  Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=5.1, 8.8$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=9.4, 12.1$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, s).

[2065]

[2066] 실시예 193



[2067]

[2068] 인산디-tert-부틸에스테르5-플루오로-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스

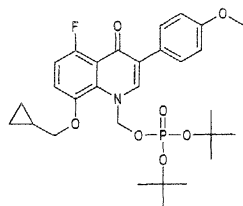
테르의 제조

[2069] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.11 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.30 (2H, d,  $J=12.6$  Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.96 (1H, dd,  $J=9.0, 10.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.79 (1H, s).

[2070]

[2071] 실시예 194



[2072]

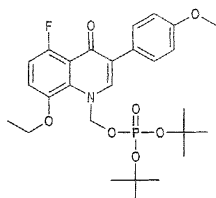
[2073] 인산디-tert-부틸에스테르-8-시클로프로필메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2074] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.35-0.50 (2H, m), 0.60-0.75 (2H, m), 1.25-1.45 (19H, m), 3.83 (3H, s), 3.95 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 6.40 (2H, d,  $J=13.1$  Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=4.6, 9.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (1H, s).

[2075]

[2076] 실시예 195



[2077]

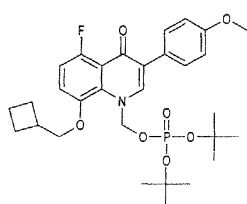
[2078] 인산디-tert-부틸에스테르-8-메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2079] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.36 (18H, s), 1.55 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.33 (2H, d,  $J=12.8$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (1H, s).

[2080]

[2081] 실시예 196



[2082]

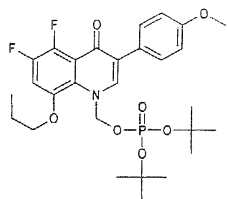
[2083] 인산디-tert-부틸에스테르8-시클로부틸메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2084] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.36 (18H, s), 1.85-2.10 (4H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 6.30 (2H, d,  $J=13.2$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (1H, s).

[2085]

[2086] 실시예 197



[2087]

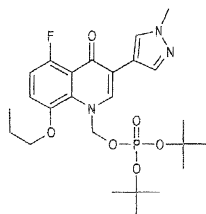
[2088] 인산디-tert-부틸에스테르5,6-디플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2089] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.12 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.36 (18H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.28 (2H, d,  $J=13.2$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=6.8, 11.6$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.78 (1H, s).

[2090]

[2091] 실시예 198



[2092]

[2093] 인산디-tert-부틸에스테르5-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

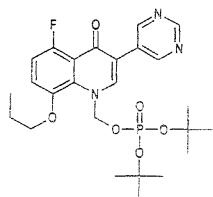
[2094] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.11 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.37 (18H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.34 (2H, d,  $J=13.1$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=9.0, 11.1$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.81 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, s).

[2095]



[2096] 실시예 199



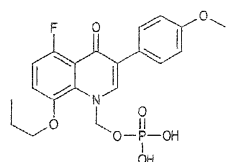
[2097]

[2098] 인산디-tert-부틸에스테르5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-3-피리미딘-5-일-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조  
[2099] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.13 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.36 (18H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 4.10 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.36 (2H, d,  $J=13.8$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=9.0, 10.9$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.96 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.15 (1H, s).

[2100]

[2101] 실시예 200



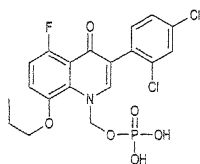
[2102]

[2103] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조  
[2104] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.26 (2H, d,  $J=11.2$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=9.1, 11.6$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=4.5, 9.1$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.00 (1H, s).

[2105]

[2106] 실시예 201



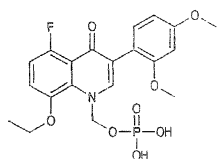
[2107]

[2108] 인산모노-[3-(2,4-디클로로-페닐)-5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조  
[2109] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 4.10 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.24 (2H, d,  $J=11.2$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=9.0, 11.4$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=4.6, 9.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=2.1, 8.2$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.97 (1H, s).

[2110]

[2111] 실시예 202



[2112]

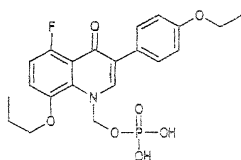
[2113] 인산모노-[3-(2,4-디메톡시페닐)-8-에톡시-5-플루오로-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2114] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.45 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.69 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 6.20 (2H, d,  $J=9.7$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 8.2$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=9.0, 11.5$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.80 (1H, s).

[2115]

[2116] 실시예 203



[2117]

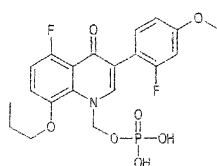
[2118] 인산모노-[3-(4-에톡시페닐)-5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2119] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.28 (2H, d,  $J=11.2$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=9.0, 11.6$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.03 (1H, s).

[2120]

[2121] 실시예 204



[2122]

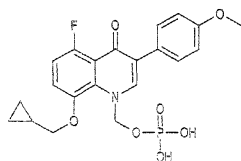
[2123] 인산모노-[5-플루오로-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2124] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 6.24 (2H, d,  $J=10.9$  Hz), 6.75-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=9.0, 11.4$  Hz), 7.24-7.50 (2H, m), 7.95 (1H, s).

[2125]

[2126] 실시예 205



[2127]

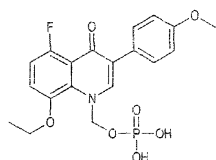
[2128] 인산모노-[8-시클로프로필메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2129] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.35-0.45 (2H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.36 (2H, d,  $J=11.2$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=9.0, 11.6$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.03 (1H, s).

[2130]

[2131] 실시예 206



[2132]

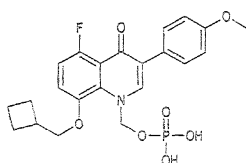
[2133] 인산모노-[8-에톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2134] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.45 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.79 (3H, s), 4.19 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 6.28 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=9.0, 11.6$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.03 (1H, s).

[2135]

[2136] 실시예 207



[2137]

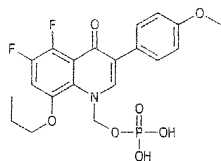
[2138] 인산모노-[8-시클로부틸메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2139] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.60-2.20 (6H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 6.25 (2H, d,  $J=11.5$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=9.0, 11.5$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.02 (1H, s).

[2140]

[2141] 실시예 208



[2142]

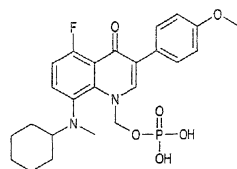
[2143] 인산모노-[5,6-디플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2144] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.705-2.00 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.25 (2H, d,  $J=11.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50-7.70 (3H, m), 8.07 (1H, s).

[2145]

[2146] 실시예 209



[2147]

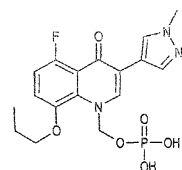
[2148] 인산모노-[8-(시클로헥실메틸아미노)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2149] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.75-2.00 (10H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.90-4.60 (1H, m), 5.85 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=8.6, 11.6$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=3.2, 8.6$  Hz), 8.22 (1H, s).

[2150]

[2151] 실시예 210



[2152]

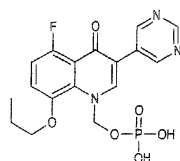
[2153] 인산모노-[5-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르의 제조

[2154] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.04 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.80-4.15 (5H, m), 6.29 (2H, d,  $J=10.5$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=9.0, 11.6$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.32 (1H, s).

[2155]

[2156] 실시예 211



[2157]

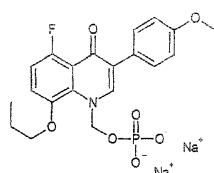
[2158] 인산모노-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-3-피리미딘-5-일-4H-퀴놀린-1-일메틸)에스테르의 제조

[2159] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 24와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.05 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.11 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.32 (2H, d,  $J=12.0$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=9.1, 11.4$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=4.5, 9.1$  Hz), 8.39 (1H, s), 9.10 (2H, s), 9.13 (1H, s).

[2160]

[2161] 실시예 212



[2162]

[2163] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

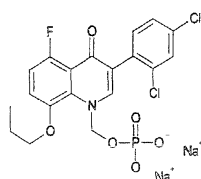
[2164] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2165] 융점 204 내지 206 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm: 0.97 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.00 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.04 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.6, 9.1$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.14 (1H, s).

[2166]

[2167] 실시예 213



[2168]

[2169] 인산모노-[3-(2,4-디클로로페닐)-5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

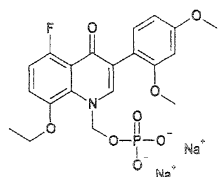
[2170] 융점 208 내지 210 °C

[2171] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm: 0.96 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.07 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=9.1, 12.2$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=4.7, 9.1$  Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.21 (1H, s).

[2172]

[2173] 실시예 214



[2174]

[2175] 인산모노-[3-(2,4-디메톡시페닐)-8-에톡시-5-플루오로-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

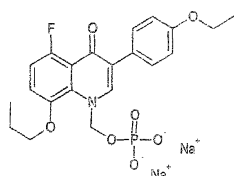
[2176] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2177] 융점 205 내지 207 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.40 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.03 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 7.02 (1H, dd,  $J=9.0$ , 12.3 Hz), 7.17 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=4.7$ , 9.0 Hz), 8.09 (1H, s).

[2178]

[2179] 실시예 215



[2180]

[2181] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-에톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

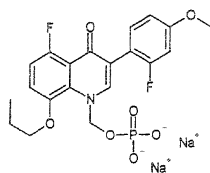
[2182] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2183] 융점 200 내지 202 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.27 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.95-4.10 (4H, m), 6.03 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=4.6$ , 9.1 Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.15 (1H, s).

[2184]

[2185] 실시예 216



[2186]

[2187] 인산모노-[5-플루오로-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

[2188] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2189]

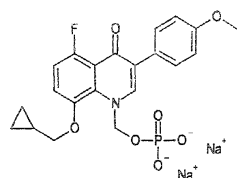
용점 208 내지 210 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.57 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.96 (2H, d,  $J=6.7$  Hz), 5.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95 (1H, dd,  $J=8.4$ , 12.2 Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 8.12 (1H, s).

[2190]

[2191]

실시예 217



[2192]

[2193]

인산모노-[8-시클로프로필메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

[2194]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2195]

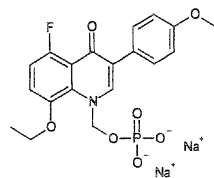
용점 202 내지 204 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.20-0.35 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.20-1.45 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.09 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=4.7$ , 9.0 Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.15 (1H, s).

[2196]

[2197]

실시예 218



[2198]

[2199]

인산모노-[8-에톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

[2200]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2201]

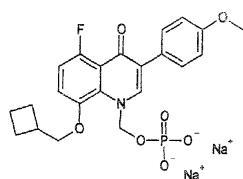
용점 206 내지 208 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.73 (3H, s), 4.10 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.01 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=4.6$ , 8.9 Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.13 (1H, s).

[2202]

[2203]

실시예 219



[2204]

[2205]

인산모노-[8-시클로부틸메톡시-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의

제조

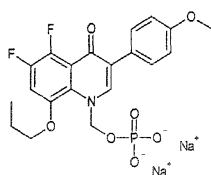
[2206] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2207] 융점 205 내지 207 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.63-2.10 (6H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 5.99 (2H, d,  $J=9.8$  Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=4.7, 9.1$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.14 (1H, s).

[2208]

[2209] 실시예 220



[2210]

[2211] 인산모노-[5,6-디플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

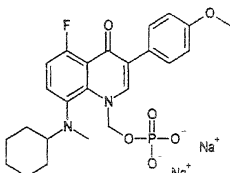
[2212] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2213] 융점 205 내지 206 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94 (3H, d,  $J=7.5$  Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.02 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 6.90-7.50 (5H, m), 8.16 (1H, s).

[2214]

[2215] 실시예 221



[2216]

[2217] 인산모노-[8-(시클로헥실메틸아미노)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

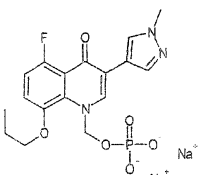
[2218] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2219] 융점 196 내지 198 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.60-1.75 (10H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.80 (1H, dd,  $J=7.7, 7.8$  Hz), 6.80-7.05 (4H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 8.18 (1H, s).

[2220]

[2221] 실시예 222



[2222]



[2223] 인산모노-[5-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이 나트륨염의 제조

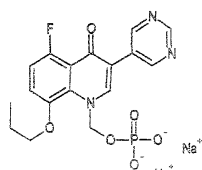
[2224] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2225] 융점 212 내지 214 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.94 (3H, d,  $J=7.5$  Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.99 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=9.0, 12.3$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=4.7, 9.0$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, s).

[2226]

[2227] 실시예 223



[2228]

[2229] 인산모노-(5-플루오로-4-옥소-8-프로폭시-3-피리미딘-5-일-4H-퀴놀린-1-일메틸)에스테르이 나트륨염의 제조

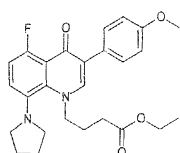
[2230] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2231] 융점 205 내지 207 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.96 (3H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 4.06 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.10 (2H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=8.9, 12.1$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=4.4, 8.9$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.94 (2H, s), 8.96 (1H, s).

[2232]

[2233] 실시예 224



[2234]

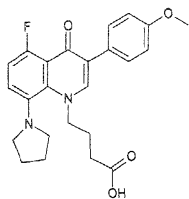
[2235] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-4H-퀴놀린-1-일]부티르산에틸에스테르의 제조

[2236] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 31과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.23-1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 1.91-2.15 (6H, m), 2.52-2.87 (2H, m), 3.14-3.44 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, q,  $J=6.1$  Hz), 4.59-4.64 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.87-7.03 (3H, m), 7.14-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.55-7.73 (2H, m).

[2237]

[2238] 실시예 225



[2239]

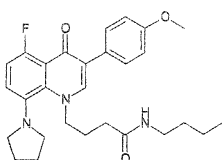
[2240] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-4H-퀴놀린-1-일]부티르산의 제조

[2241] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.63-1.81 (2H, m), 1.87-2.14 (6H, m), 2.57-2.81 (2H, m), 3.14-3.39 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.61-4.66 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.84-7.01 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-7.63 (3H, m).

[2242]

[2243] 실시예 226



[2244]

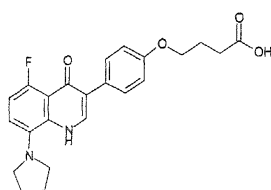
[2245] N-부틸-4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-4H-퀴놀린-1-일]부틸아미드의 제조

[2246] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.82-0.88 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.21-1.31 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.89-2.10 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.58-4.63 (2H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m).

[2247]

[2248] 실시예 227



[2249]

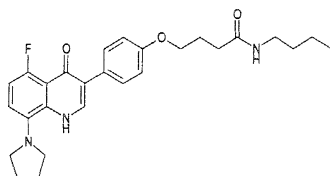
[2250] 4-[4-(5-플루오로-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시]부티르산의 제조

[2251] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 32와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.80-2.00 (6H, m), 2.33-2.39 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.00-3.05 (4H, m), 3.96-4.01 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.50-7.53 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, s), 10.95 (1H, s), 11.80-12.20 (1H, brs).

[2252]

[2253] 실시예 228



[2254]

[2255] N-부틸-4-[4-(5-플루오로-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-1,4-디히드로퀴놀린-3-일)페녹시]부틸아미드의 제조

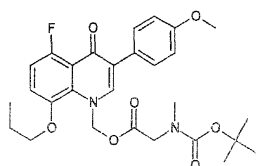
[2256] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 33과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2257] 담황색 분말

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 0.81-0.87 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.19-1.40 (4H, m), 1.85-1.95 (6H, m), 2.19-2.25 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.97-3.10 (6H, m), 3.93-3.98 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75-7.83 (2H, m), 10.97 (1H, brs).

[2258]

[2259] 실시예 229



[2260]

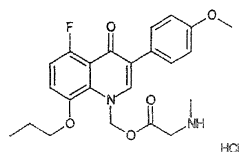
[2261] (tert-부톡시카르보닐메틸아미노)아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸 에스테르의 제조

[2262] 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 1.0 g(3.0 mmol)의 DMF 용액(15 ml)에 요오드화나트륨 1.4 g(0.9 mmol) 및 수소화나트륨(60% 유성) 220 mg(5.5 mmol)을 가하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하, (tert-부톡시카르보닐메틸아미노)아세트산클로로메틸에스테르 2.52 g(10.6 mmol)을 가하고 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=2:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축 건조하여 담황색 무정형 고체의 (tert-부톡시카르보닐메틸아미노)아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 290 mg(수율 18%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 100-1.15 (3H, m), 1.29-1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.88-2.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90-4.15 (4H, m), 6.46-6.51 (2H, s), 6.90-7.15 (4H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.74-7.79 (1H, s).

[2263]

[2264] 실시예 230



[2265]

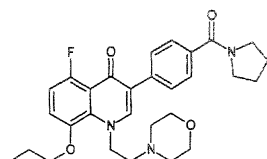
[2266] 메틸아미노아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르염산염의 제조

[2267] (tert-부톡시카르보닐메틸아미노)아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸

에스테르 100 mg(0.19 mmol)의 아세트산에틸 용액(2 ml)에 4 N 염화수소아세트산에틸 용액 1 ml를 가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 석출한 불용물을 여과 취득하고, 아세톤으로 세정 후, 건조하여 백색 분말의 메틸아미노아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르염산염 78.3 mg(수율 88%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.45-2.60 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.61 (2H, s), 6.99 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=9.1, 11.5$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=4.5, 9.1$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.17 (1H, s), 9.14 (2H, br).

실시예 231

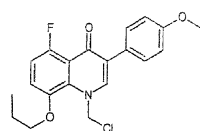


5-플루오로-1-(2-모르폴린-4-일에틸)-8-프로폭시-3-[4-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐]-4H-퀴놀린-4-온의 제조

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 106과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.77-1.88 (6H, m), 2.31-2.34 (4H, m), 2.58 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.37-3.44 (8H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.67 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz, 11.6 Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.0 Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.05 (1H, s).

실시예 232

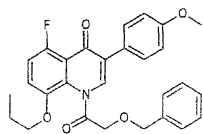


1-클로로메틸-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-4H-퀴놀린-4-온의 제조

인산디-tert-부틸에스테르5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 300 mg(0.55 mmol)의 아세트산에틸 용액(3 ml)에 병냉하, 4 N 염화수소아세트산에틸 용액 2 ml를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 석출한 불용물을 여과 취득하고, 건조하여 백색 분말의 1-클로로메틸-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-4H-퀴놀린-4-온 18 mg(수율 92%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.13 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.70-2.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.11 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.40 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[2279] 실시예 233



[2280]

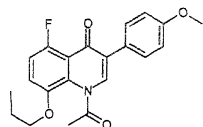
[2281] 1-(2-벤질옥시아세틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2282] 4-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시퀴놀린 1.5 g(3.4 mmol)의 디클로로메탄 용액(50 ml)에 병냉하, 벤질옥시아세틸클로라이드 1.9 ml(3 당량)를 가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=2:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축하여 무색 유상물의 1-(2-벤질옥시아세틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 250 mg(수율 15%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.38 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.95-7.40 (7H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.92 (1H, s).

[2283]

[2284] 실시예 234



[2285]

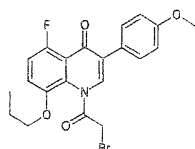
[2286] 1-아세틸-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2287] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 233과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.05 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.02 (1H, s).

[2288]

[2289] 실시예 235



[2290]

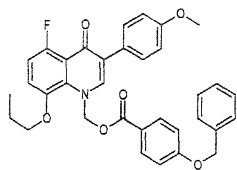
[2291] 1-(2-브로모아세틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2292] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 233과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.95-1.15 (3H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 3.80-4.20 (7H, m), 6.50-8.00 (7H, m).

[2293]

[2294] 실시예 236



[2295]

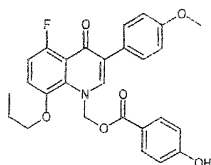
[2296] 4-벤질옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2297] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 229와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.62 (2H, s), 6.90-7.15 (6H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (2H, d,  $J=8.9$  Hz).

[2298]

[2299] 실시예 237



[2300]

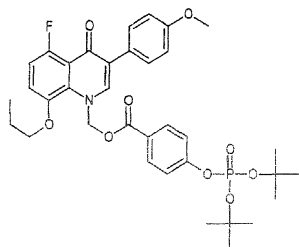
[2301] 4-히드록시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2302] 4-벤질옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 2.6 g(4.6 mmol)의 THF(30 ml)와 에탄올(15 ml) 용액에 10% 팔라듐/탄소 260 mg을 가하고, 수소 치환하여, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 여과하여 촉매를 제거하고, 감압하에서 농축 건조하여 담황색 분말의 4-히드록시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 2.22 g(수율 90%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.63 (2H, s), 6.42 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=4.4, 9.0$  Hz), 7.22 (1H, br), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.88 (1H, s).

[2303]

[2304] 실시예 238



[2305]

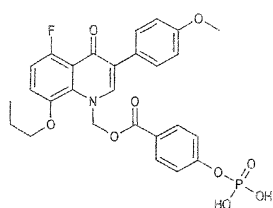
[2306] 4-(di-tert-부틸포스포노옥시)벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2307] 4-히드록시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 2.2 g(4.6 mmol)을 아세톤 50 ml에 현탁하고, 테트라졸 420 mg 및 di-tert-부틸디이소프로필포스포라미디트 1.9 ml를 가하여, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 냉각하고, 30% 과산화수소수 2.9 ml를 가하여 동 온도에서 2시간 교반

하였다. 반응액에 티오황산나트륨 수용액 및 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 교반 후, 감압하에서 농축하였다. 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고, 이어서 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:아세트산에틸=100:1→2:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축 건조하여 백색 무정형 고체의 4-(디-tert-부틸포스포옥시)벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 2.51 g(수율 81%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.50 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.63 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=4.4$ , 9.0 Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.97 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

실시예 239

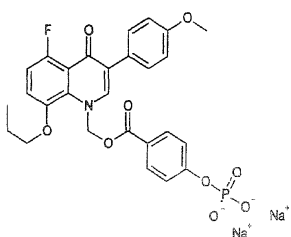


4-포스포노옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

4-(디-tert-부틸포스포노옥시)벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 500 mg의 디클로로메탄 용액(10 ml)에 병냉하, 트리플루오로아세트산 2 ml를 가하고 동 온도에서 1시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물을 욕온 30 °C 이하에서 감압하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로부터 재결정하여, 담황색 분말의 4-포스포노옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 406.7 mg(수율 98%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.64 (2H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=9.1$ , 11.5 Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=4.4$ , 9.1 Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.38 (1H, s).

실시예 240



4-포스포노옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르이 나트륨염의 제조

4-포스포노옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르 397 mg을 이소프로필알코올 10 ml에 현탁하고, 병냉하, 1 N 수산화나트륨 수용액 1.5 ml를 가하여, 동 온도에서 1시간 교반하였다. 석출한 불용물을 여과 취득하고, 아세톤-물로부터 재결정하여 백색 분말의 4-포스포노옥시벤조산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르이 나트륨염 338.6 mg을 얻었다.

[2318]

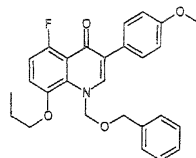
용점 205 내지 207 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.81 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.50-2.00 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.30 (2H, s), 6.68 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=9.1, 12.1$  Hz), 7.05-7.20 (5H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (1H, s).

[2319]

[2320]

실시예 241



[2321]

[2322]

1-벤질옥시메틸-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2323]

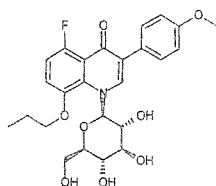
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 229와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.75-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.44 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.90-7.40 (9H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, s).

[2324]

[2325]

실시예 242



[2326]

[2327]

5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-히드록시메틸-테트라히드로피란-2-일)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2328]

5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온 6.75 g(20.6 mmol)의 클로로포름 용액(90 ml)에 1-브로모-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-알파-D-글루코피라노실 17.0 g(41.3 mmol), 벤질트리-n-부틸암모늄브로마이드 1.3 g(4.16 mmol), 탄산칼륨 14.37 g(104 mmol) 및 물 0.45 ml의 순으로 가하고, 클로로포름 27 ml를 추가하여 실온에서 39시간 교반하였다. 얻어지는 혼합물에 빙냉하 2 N 염산 80 ml를 가하여, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정 후, 감압하에서 농축하여, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:아세트산에틸=30:1→4:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축하여, 잔사를 에탄올 100 ml에 용해하고, 수산화칼륨 5.44 g의 수용액(8.16 ml)을 가하여, 실온에서 3시간 교반하였다. 얻어지는 반응액을 감압하에서 농축하고, 잔사에 2 N 염산 20.4 ml를 가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정 후, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=50:1→20:1→아세트산에틸:메탄올=30:1)로 정제하였다. 정제물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 아세트산에틸로부터 재결정하여 백색 분말의 5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-히드록시메틸테트라히드로피란-2-일)-1H-퀴놀린-4-온 0.38 g을 얻었다.

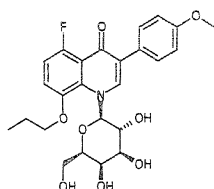


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.24-3.41 (3H, m), 3.54-3.70 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.96-4.11 (2H, m), 4.69 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.14-5.16 (2H, m), 5.33 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.94-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (1H, s).

[2329]

[2330]

실시예 243



[2331]

[2332]

5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-히드록시메틸테트라히드로피란-2-일)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2333]

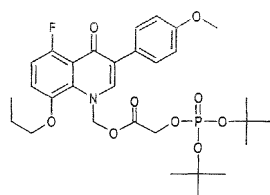
적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 242와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.03 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.57-3.58 (3H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 4.91 (1H, d,  $J=5.7$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96-7.05 (3H, m), 7.28 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 9.1 Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.05 (1H, s).

[2334]

[2335]

실시예 244



[2336]

[2337]

(di-tert-부틸포스포노옥시)아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

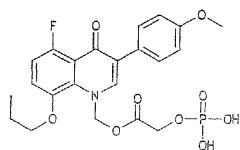
[2338]

적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 23과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.09 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.44 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.53 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.51 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=4.5$ , 9.0 Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.73 (1H, s).

[2339]

[2340] 실시예 245



[2341]

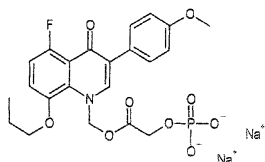
[2342] 포스포노옥시아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2343] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 239와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 1.00 (3H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.65-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.45 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.49 (2H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=9.1, 11.5$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=4.4, 9.1$  Hz), (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.16 (1H, s).

[2344]

[2345] 실시예 246



[2346]

[2347] 포스포노옥시아세트산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르이 나트륨염의 제조

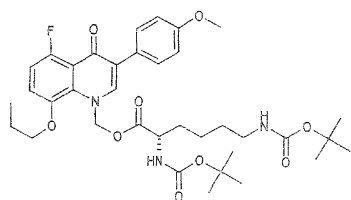
[2348] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 25와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

[2349] 융점 160 내지 162 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm: 0.84 (3H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.25 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 6.26 (2H, s), 6.73 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J=9.2, 12.1$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=4.5, 9.2$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.78 (1H, s).

[2350]

[2351] 실시예 247



[2352]

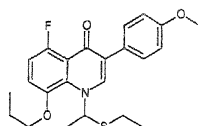
[2353] (S)-2,6-비스-tert-부톡시카르보닐아미노헵산5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸에스테르의 제조

[2354] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 229와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.10 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.20-1.75 (24H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.48 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.74 (1H, s).

[2355]

[2356] 실시예 248



[2357]

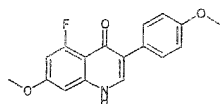
[2358] 1-(1-에틸술폰과닐에틸)-5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-8-프로폭시-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2359] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 229와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 1.08 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.12 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.79 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.30 (1H, q,  $J=7.3$  Hz), 2.33 (1H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.85 (3H, s), 4.00 (1H, td,  $J=6.7, 8.9$  Hz), 4.12 (1H, td,  $J=6.7, 8.9$  Hz), 6.80-7.10 (5H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.29 (1H, s).

[2360]

[2361] 실시예 249



[2362]

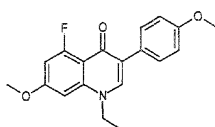
[2363] 5-플루오로-7-메톡시-3-(4-메톡시페닐)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2364] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 1과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 6.76 (1H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 11.75 (1H, brs).

[2365]

[2366] 실시예 250



[2367]

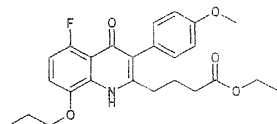
[2368] 1-에틸-5-플루오로-7-메톡시-3-(4-메톡시페닐)-1H-퀴놀린-4-온의 제조

[2369] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 3과 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.33 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.75 (3H s), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.04 (1H, s).

[2370]

[2371] 실시예 251



[2372]

[2373] 4-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-1,4-디히드로퀴놀린-2-일]부티르산에틸에스테르의 제조

[2374] 적당한 출발 원료를 이용하고, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 화합물을 제조하였다.

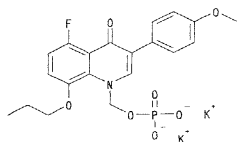
[2375] 백색 분말(아세트산에틸)

[2376] 융점 177 내지 179 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.00 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.67-1.88 (4H, m), 2.16 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.58 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=4.0$  Hz, 8.8 Hz), 10.40 (1H, brs).

[2377]

[2378] 실시예 252



[2379]

[2380] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이칼륨염의 제조

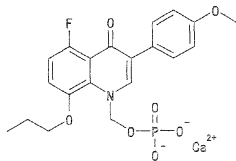
[2381] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르 800 mg(1.83 mmol)을 이소프로필 알코올 30 ml에 현탁시켰다. 1 N 수산화칼륨 수용액 3.66 ml(3.66 mmol)을 0°C에서 이것에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1.5시간 동안 0°C에서 교반하였다. 생성한 불용물을 여과취득하고, 아세톤-물로부터 재결정하고, 이후 건조하여, 백색 분말의 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이칼륨염 445 mg(수율 47%)을 얻었다.

[2382] 융점 184 내지 186°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 0.97 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.79-1.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.05 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 6.93-7.01 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=4.6, 9.1\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, s).

[2383]

[2384] 실시예 253



[2385]

[2386] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르칼슘염의 제조

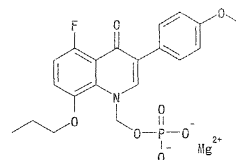
[2387] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이온트륨염 800 mg(1.66 mmol)을 물 4 ml에 용해시켰다. 염화칼슘 202 mg(1.82 mmol) 수용액 1 ml를 실온에서 이것에 가하였다. 침전된 고체를 여과 취득하고, 물과 아세톤으로 세정하고, 이후 건조하여, 백색 분말의 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르칼슘염 690 mg(수율 87%)을 얻었다.

[2388] 융점 255 내지 258 °C(분해)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) δppm: 0.79-0.89 (3H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.91-4.01 (2H, m), 6.09-6.16 (2H, m), 6.74-6.90 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.40-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, s).

[2389]

[2390] 실시예 254



[2391]

[2392] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르마그네슘염

[2393] 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르이온트륨염 1.0 g(2.07 mmol)을 메탄올 10 ml에 현탁하였다. 염화마그네슘 198 mg(2.08 mmol)의 메탄올 용액 4.3 ml를 이것에 실온에서 가하였다. 얻어진 혼합물을 20분 동안 실온으로 교반하였다. 농축후 침전된 고체를 여과취득하고, 물과 아세톤으로 세정하고, 이후 건조하여, 백색 분말의 인산모노-[5-플루오로-3-(4-메톡시페닐)-4-옥소-8-프로폭시-4H-퀴놀린-1-일메틸]에스테르마그네슘염 845 mg(수율 88%)을 얻었다.

[2394] 융점 265 내지 269 °C(분해)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5Hz), 6.09 (2H, d, J=10.4Hz), 6.80-6.98 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.6, 8.6Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7Hz), 8.00 (1H, s).

[2395]

[2396] 약리 시험예 1

[2397] 1-메틸-4-페닐피리디늄(MPP<sup>+</sup>) 처치 인간 신경 아세포종주 SH-SY5Y를 이용한 미토콘드리아 장해 개선 작용의 평가

[2398] MPP<sup>+</sup> 처치에 의해 미토콘드리아 기능이 장해된 인간 신경 아세포종주 SH-SY5Y(문헌[Bollimuntha S. 등, J Biol Chem, 280, 2132-2140(2005)] 및 [Shang T. 등, J Biol Chem, 280, 34644-34653(2005)]에 있어서, 화합물 첨가 후의 알라머 블루 형광 색소를 이용한 미토콘드리아 산화 환원 활성 측정값을 지표(문헌[Nakai M. 등 Exp Neurol, 179, 103-110(2003)])로 미토콘드리아 장해 개선 작용을 평가하였다.

[2399] 인간 신경 아세포종주 SH-SY5Y는 10% 소태아 혈청을 포함하는 돌베코 변법 이글 배지(DMEM, 항생 물질로서 50 units/ml 페니실린 및 50 µg/ml 스트렙토마이신 함유)를 이용하여 37 °C, 5% 이산화탄소 조건하에서 배양하였다. 세포를 폴리-D-리신 도포된 96웰 흑색 플레이트에 3 내지 6 x 10<sup>4</sup> 세포/cm<sup>2</sup>의 농도(배지량 100 µl/웰)로

과중하고, 상기 배지에서 2일간 배양하였다. 또한 1% N2 서플리먼트를 포함하는 DMEM(N2-DMEM) 또는 1.5 mM  $MPP^+$ 를 용해시킨 동일한 배지로 교환(100  $\mu$ l/웰)하여 39 내지 48시간 배양 후, 미토콘드리아 산화 환원 활성 측정계에 적용시켰다. 미리 디메틸설폭시드(DMSO)에 용해시켜 둔 시험 화합물을 N2-DMEM으로 희석하고, 활성 측정 24시간 전에 10  $\mu$ l/웰의 용량으로 첨가하였다(최종 화합물 농도 0.01 내지 1  $\mu$ g/ml).

[2400]

배지를 흡인 제거 후에 10% 알라머 블루를 포함하는 평형 염류 용액(154 mM 염화나트륨, 5.6 mM 염화칼륨, 2.3 mM 염화칼슘, 1.0 mM 염화마그네슘, 3.6 mM 탄산수소나트륨, 5 mM 글루코오스, 5 mM 헤페스(HEPES), pH 7.2)을 100  $\mu$ l/웰의 용량으로 첨가하고, 37 °C의 항온조에서 1시간 반응시킨 후, 형광 검출기(하마마쓰 포토닉스사 제조, 여기 파장 530 nm, 측정 파장 580 nm)로 형광 강도를 검출함으로써 미토콘드리아 산화 환원 활성을 측정하였다.

[2401]

DMSO만을 포함하는 (최종 농도 0.1%) 배지 중에서 배양한 세포의 웰에서의 형광 강도를 100%로 하고,  $MPP^+$  및 각 시험 화합물을 포함하는 배지 중에서 배양한 세포의 웰의 형광 강도를 상대적으로 평가하였다.  $MPP^+$  처리 세포군이 DMSO만으로 배양한 세포군보다 높은 형광 강도를 나타내는 시험 화합물에 대하여, 미토콘드리아 장애 개선 작용이 있는 것으로 판단하였다.

## 표 1

1-메틸-4-페닐피리디늄(MPP+) 처리 인간 신경 아세포종주 SH-SY5Y를 이용한 미토콘드리아 장애 개선 작용 평가

시험 화합물	형광 강도(%)					
농도 ( $\mu$ g/ml)	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
실시에 7의 화합물	51	66	71	78	80	75
실시에 12의 화합물	48	80	74	83	82	68
실시에 36의 화합물	46	69	67	86	90	89
실시에 48의 화합물	46	60	81	92	93	80
실시에 57의 화합물	59	64	65	68	74	65
실시에 69의 화합물	48	78	64	68	67	65
실시에 139의 화합물	45	53	58	57	60	55
실시에 161의 화합물	41	59	55	67	71	66
실시에 163의 화합물	43	61	61	63	60	63
실시에 171의 화합물	49	61	61	65	67	68
실시에 212의 화합물	36	46	62	63	70	72
실시에 222의 화합물	46	59	64	66	62	73

[2402]

[2403]

약리 시험예 2

[2404]

1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라히드로피리딘(MPTP) 처리 C57BL/6 마우스를 이용한 도파민으로 활성화되는 신경 세포 보호 활성의 평가

[2405]

MPTP-유발된 도파민으로 활성화되는 신경 세포를 갖는 마우스(문헌[Chan P. 등, J Neurochem, 57, 348-351(1991)])를 이용하여, 도파민 신경 세포 보호 활성을 화합물 투여 후 뇌 선조체 영역에서 티로신 히드록실라제(TH) 및 도파민 전달체(DAT)(즉, 도파민으로 활성화되는 신경학적 단백 표식자)의 도파민 함량 및 단백질 수준에 기초하여 평가하였다(문헌[Mori A. 등, Neurosci Res, 51, 265-274(2005)]). 수컷 C57BL/6 마우스(닛폰 찰스 리버사(Japan Charles River Inc.)에 의해 제공, 10 내지 12주령)를 시험 동물로서 이용하였다. MPTP를

생리적 염류 용액에 용해시켜 농도가 4 mg/ml가 되게 하고, 이후 마우스 피하에 10 ml/kg의 양으로 투여하였다. 시험 화합물을 5% 아라비아 검/생리적 염류 용액 (w/v)으로 현탁하여 1 mg/ml의 농도를 갖는 화합물을 얻었다. 각각의 시험 화합물 또는 그의 용매를 MPTP 투여 30분, 24시간 및 48시간 후에 마우스에 경구 투여하였다. 마우스를 MPTP 투여 72시간 후 참수시키고, 뇌를 제거하고, 선조체의 각각의 면을 절개하였다.

[2406]

좌 선조체를 샘플로서 이용하여 웨스턴 블롯 분석으로 단백질 수준을 검출하였다. 각각의 조직을 HEPES 완충 수크로스 용액(0.32 M 수크로스, 4 µg/ml 펩스타틴, 5 µg/ml 아프로티닌, 20 µg/ml 트립신 억제제, 4 µg/ml 류페틴, 0.2 mM 페닐메탄술폰닐 플루오라이드, 2 mM 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 2 mM 에틸렌글리콜 비스(β-아미노에틸에테르)테트라아세트산, 20 mM HEPES, pH 7.2)에서 균질화하고, 단백질 정량분석을 위한 BCA(bicinchoninic acid) 키트(피어사사(Pierce Corporation)에 의해 제공)를 이용하여 단백질을 분석하였다. 램나이(Laemmli) 샘플 완충 용액에 용해된 동량의 단백질을 갖는 각각의 균질화된 샘플을 나트륨 도데실 술포레이트 폴리아크릴아미드 겔을 통해 전기영동시켰다. 전기영동에 의해 분리된 단백질을 전기적으로 플루오로화폴리비닐막으로 전기적으로 이동시켰다. 막을 TH, DAT 및 하우스킵핑 단백질에 대한 특정 주요 항체, 즉  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 및 액틴의 α1 서브유닛( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, 업스테이트 바이오테크놀로지사(UpState Biotechnology Inc.)의 제품; 이외에는 케미-콘사(Chemi-Con Corporation)의 제품)와 반응시켰다. 후속으로, 각각의 주요 항체에 대한 양고추냉이 과산화효소-표지된 2차 항체(아머샴사(Amersham K.K.)의 제품)를 고정하고, 과산화효소의 효소 활성과 연관된 화학발광을 X선 필름을 이용하여 검출하였다. 필름 상의 단백질 밴드의 밀도를 밀도계(바이오-라드 래버러토리스(Bio-rad Laboratories Inc.)의 제품)를 이용하여 분석하여,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase에 대한 TH 값 및 액틴에 대한 DAT 값을 얻었다.

[2407]

절개 후 즉시 측정된 조직 중량의 우 선조체를 도파민 함량을 측정하기 위한 분석 샘플로서 이용하였다. 각각의 조직을 얼음으로 냉각하면서 초음파 균질기를 이용하여 측정의 내부 표준 물질로서 이소프로테레놀을 함유한 0.1 N 과염소산 용액 중에 균질화하였다. 15분 동안 4°C에서 원심분리된 20,000 g의 균질액으로부터 얻어지는 상청액을 역상 컬럼(에이콤사(Eicom Corporation)의 제품)으로 고성능 액체 크로마토그래피 하였다. 이동상 15% 메탄올 0.1 M 시트르산/0.1 M 나트륨 아세테이트 완충 용액(190 mg/L 1-나트륨 옥탄 술포네이트, 5 mg/L EDTA, pH 3.5 함유)을 0.5 ml/분의 속도로 공급하고, 전자화학 검출기를 이용하여 각각의 샘플의 도파민 피크를 검출하였다(인가 전압 +750 mV vs. Ag/AgCl, 에이콤사의 제품). 동정된 도파민 피크와 관련하여, 분석 소프트웨어(길슨사(Gilson Inc.)의 제품)를 이용하여 각각의 샘플에서의 조직 중량당 도파민 함량을 계산하였다. 양쪽 분석에서, 시험 화합물 또는 용매만을 투여한 샘플의 MPTP-유발된 마우스로부터 유래되는 샘플의 값을 MPTP 처리하지 않은 마우스로부터 유래된 샘플의 값에 대해 나타냈다(100%). 상기 값들은 비임상 통계 분석 시스템을 이용하여 통계적으로 분석하였다. 유의 확률의 값<0.05을 통계학적으로 유의하다고 정의하였다. MPTP-유발된 마우스에서, 시험 약물 군이 용매 군에 비해 단백질 수준 증가를 나타낸 경우, 및 t-검정에서 이들 군 사이에 유의차를 나타낸 경우에, 시험 약물이 도파민 신경 세포 보호 활성을 갖는 것으로 판단하였다.

[2408]

약리 시험에 3

[2409]

랫트 중간 대뇌 동맥 폐색-재관류 모델에서의 신경 세포 보호 작용의 평가

[2410]

실험 화합물의 신경 세포 보호 작용을, 지표로서 뇌경색부 부피(문헌 [Kitagawa H. 등, Neurol Res, 24, 317-323 (2002)])를 이용하여, 뇌졸중의 중간 대뇌 동맥(MCA) 폐색-재관류 랫트 모델에서 평가하였다(문헌[Koizumi J. 등, Jpn J Stroke, 8, 1-8 (1986)]).

[2411]

수컷 위스타트 랫트(12 내지 16주령, 닛폰 에스엘씨사(Japan SLC, Inc.))를 실험 동물로 이용하였다. 각각의 랫트를 이소플루란 마취 하에 37°C로 유지하고, 자발적으로 호흡시키면서 누운 자세로 고정시켰다. 각각의 랫트를 경부에서 중앙 절개하고, 우 총경동맥(CCA), 우 외경동맥(ECA) 및 우 내경동맥(ICA)를 미주 신경의 손상 없이 노출시켰다. 후속으로, 우 CCA 및 우 ECA를 결찰하고, 우 ICA를 그의 시작부에서 봉합으로 제어하고, 우 CCA에 작은 절개를 만들었다. 직경 0.30 내지 0.35 mm 및 길이 약 17 mm인 실리콘 코팅 No. 4-0 나일론 필라멘트를 ICA로 삽입하여 그의 시작부에 있는 우 MCA를 폐색하였다. 우 ICA를 필라멘트와 함께 결찰하고, 피부를 일시적으로 봉합하고, 랫트를 우리로 돌려보냈다. 폐색 1.5시간 후, 경부 상처를 이소플루란 마취 하에서 다시 열고, 필라멘트를 살짝 끌어당겨 재관류시켰다. 경부 상처를 닫고, 랫트를 우리로 돌려보냈다. 실험 화합물을 트리스 완충 용액 또는 생리식염수에 용해시켜, 농도 1.5 내지 15 mg/ml로 제조하고, 제조된 용액 또는 담체를 관내 폐색 및 재관류 후 즉시 2 ml/kg의 양으로 정맥 투여하였다.

[2412]

재관류 24시간 후, 랫트 전체 뇌를 제거하고 전뇌 두정 부분을 대뇌 및 소뇌의 경계로부터 2 mm 두께로 제조하

였다. 슬라이스를 30분 동안 37℃로 1% 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드(TTC) 용액에서 인큐베이팅하고, 10% 중화된 포르말린에 침지하여 고정하였다. 슬라이스의 영상을 스캔하고, 표면의 TTC 비염색 부분의 영역을 영상-분석 소프트웨어(윈 루프 버전 5.6(Win ROOF Ver.5.6), 미타니사(Mitani Corporation))로 측정하였다. 측정된 영역 값을 2 mm의 두께로 증대시켜 각각의 슬라이스의 부피를 결정하고, 이렇게 얻어진 부피의 총합을 뇌경색부 총 부피로 정의하였다.

[2413]

담체 투여군(대조군)과 화합물 투여군 간의 뇌경색부 부피의 통계적 차이를 비임상 통계 분석 시스템을 이용하여 t-검정(양방적)에 의해 분석하였다. 0.05 미만의 확률을 통계상 유의차로서 정의하였다. 뇌경색부 부피에서 통계상 유의한 감소가 대조군에 비해 화합물 투여군에서 관찰되는 경우, 실험 화합물이 신경 세포 보호 효과를 가지는 것으로 결정하였다.