

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 209/08

(45) 공고일자 2005년11월22일  
(11) 등록번호 10-0530408  
(24) 등록일자 2005년11월15일

(21) 출원번호	10-2003-7008393	(65) 공개번호	10-2003-0063453
(22) 출원일자	2003년06월20일	(43) 공개일자	2003년07월28일
번역문 제출일자	2003년06월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/014620	(87) 국제공개번호	WO 2002/50041
국제출원일자	2001년12월12일	국제공개일자	2002년06월27일

(30) 우선권주장      00128063.5      2000년12월21일      유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자      에프. 호프만-라 로슈 아게  
    스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124

(72) 발명자      아에비요하네스  
    스위스체하-4051바젤발슈트라세13

    악커만안  
    스위스체하-4125리헨임글뢰글리호프16

    추콜로브스키알렉산더  
    미국캘리포니아주92130샌디에고아몬드우드웨이4978

    템로브헨리에타  
    독일79639그렌차흐-빌렌터슈트라세85

    모랑올리비에  
    프랑스에프-68220에겐에임뤼드비뉴2

    발바움자비네  
    독일73760오스트필테른외니히스베르거슈트라세51

    벨리토마스  
    스위스체하-4102비닌겐훔츨리슈트라세32베

    판다이나렌드라  
    스위스체하-4053바젤귀터슈트라세213

(74) 대리인      김창세

심사관 : 임혜준

(54) 디하이드로인돌 및 테트라하이드로퀴놀린 유도체

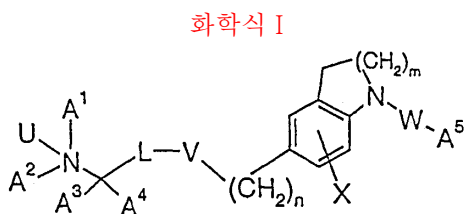
## 요약

본 발명은 화학식 I에서 U, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, L, V, W, X, m 및 n이 명세서 및 청구의 범위에 정의된 바와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르에 관한 것이다. 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질병, 사상균병, 당뇨병, 종양 및/또는 과증식성 장애와 같은 2,3-옥시도스쿠알렌-라노스테롤 사이클라제와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방, 및 손상된 포도당 내성 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 디하이드로인돌 및 테트라하이드로퀴놀린 유도체, 그의 제조 방법 및 그의 약제로서의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르에 관한 것이다:



상기 식에서,

U는 O 또는 고립 전자쌍이고,

V는 a) O, S, NR<sup>1</sup>, 또는 CH<sub>2</sub>이고, L은 저급-알킬렌 또는 저급-알케닐렌이거나, V는 b) -CH=CH- 또는 -C≡C-이고, L은 저급-알킬렌 또는 단일결합이고,

W는 CO, COO, CONR<sup>2</sup>, CSO, CSNR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>이고,

X는 수소이거나 하나 이상의 임의적인 할로젠 및/또는 저급-알킬 치환체이고,

m은 1 또는 2이고,

n은 0 내지 7이고,

A<sup>1</sup>은 하이드록시, 저급-알콕시 또는 티오-저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급-알킬, 저급-알케닐, 또는 수소이고,

A<sup>2</sup>는 하이드록시, 저급-알콕시 또는 티오-저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급 알킬, 저급-알키닐, 저급-알케닐, 사이클로알킬-저급-알킬, 또는 사이클로알킬이고,

A<sup>3</sup> 및 A<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 저급-알킬이거나, 또는

A<sup>1</sup>과 A<sup>2</sup> 또는 A<sup>1</sup>과 A<sup>3</sup>은 서로 결합되어 고리를 형성하고 -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- 또는 -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>-은 R<sup>3</sup>으로 임의적으로 치환된 저급-알킬렌 또는 저급-알케닐린이되, -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- 또는 -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>-중의 하나의 -CH<sub>2</sub>-기는 NR<sup>4</sup>, S, 또는 O로 임의적으로 대체될 수 있고,

A<sup>5</sup>는 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급-알킬, 헤테로사이클로알킬-저급-알킬, 아릴, 아릴-저급-알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급-알킬, 하이드록시 또는 저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급-알킬, 하이드록시로 임의적으로 치환된 알케닐, 또는 하이드록시로 임의적으로 치환된 알카디에닐이고,

R<sup>3</sup>은 하이드록시, 저급-알콕시, 티오-저급-알콕시, N(R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>), 또는 하이드록시로 임의적으로 치환된 저급-알킬이고,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 서로 독립적으로 수소 또는 저급-알킬이다.

## 배경기술

본 발명의 화합물은 콜레스테롤, 에르고스테롤 및 다른 스테롤의 생합성에 요구되는 2,3-옥시도스쿠알렌-라노스테롤 사이클라제(EC 5.4.99.)를 억제한다. 관상 및 말초 죽상경화증의 발현을 직접 촉진시키는 원인성 위험 인자는 상승된 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C), 낮은 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C), 고혈압, 흡연 및 당뇨병을 포함한다. 다른 상승작용성 위험 인자는 상승된 농도의 트리글리세라이드(TG)-부화 지질단백질, 작고 밀집한 저밀도 지질단백질 입자, 지질단백질(a)(Lp(a)), 및 호모시스테인을 포함한다. 소인성 위험 인자는 원인성 또는 조건 위험 인자를 변경하여 간접적으로 죽상경화증에 영향을 준다. 소인성 위험 인자는 비만, 육체적 무기력, 조기 CVD의 가족 병력, 및 남성이다. 관상 심장 질환(CHD)과 혈장중의 높은 LDL-C 수준의 강한 연관성 및 상승된 LDL-C 수준을 저하시키는 것의 치료적인 이점은 현재 잘 확증되어 있다(문헌[Gotto et al., Circulation 81, 1990, 1721-1733; Stein et al., Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2, 1992, 113-156; Illingworth, Med. Clin. North. Am. 84, 2000, 23-42] 참조). 콜레스테롤-부화된, 종종 불안정한 죽상경화증성 반(plaque)은 혈관의 폐색을 유발하여 국소 빈혈 또는 경색을 야기한다. 1차 예방에 관한 연구로, 혈장중의 혈장 LDL-C 수준을 저하시킴에 의해 전체 질병률은 변하지 않고 유지되는 반면 CHD의 비치명성 발작 빈도가 감소된다는 것이 밝혀졌다. 미리 확립된 CHD(2차 개입)로 환자의 혈장 LDL-C 수준을 저하시킴에 의해 CHD 치사율 및 질병률이 감소되고; 다른 연구들을 후분석(meta-analysis)한 결과 이러한 감소는 LDL-C의 감소에 비례하는 것으로 밝혀졌다(문헌[Ross et al., Arch. Intern. Med. 159, 1999, 1793-1802] 참조).

콜레스테롤 저하의 임상적 이점은 고콜레스테롤혈증을 갖는 무징후의 인간에게보다는 예비-확립된 CHD를 갖는 환자에게 더욱 크다. 현재의 지침에 따르면, 콜레스테롤 저하 처리는 심근 경색에서 생존한 환자 또는 협심증 또는 다른 죽상경화증성 질병을 앓는 환자에게 요구되며, 목표 LDL-C 수준은 100mg/dl이다.

담즙산 격리제(sequestrant), 피브레이트, 니코틴산, 프로부콜 및 스타틴, 즉 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 예컨대 심바스타틴 및 아토르바스타틴과 같은 제제가 통상적인 표준 요법에 사용된다. 최선의 스타틴은 혈장 LDL-C를 효과적으로 40% 이상 감소시키고, 또한 혈장 트리글리세라이드, 상승작용성 위험 인자도 감소시키나, 덜 효과적이다. 대조적으로, 피브레이트는 혈장 글리세라이드를 효과적으로 감소시키지만 LDL-C는 그렇지 않다. 스타틴과 피브레이트의 조합물은 LDL-C 및 트리글리세라이드를 저하시키는데 매우 효과적인 것으로 증명되었으나(문헌[Ellen and McPherson, J. Cardiol. 81, 1998, 60B-65B] 참조), 상기 조합물의 안전성은 여전히 논란의 대상이다(문헌[Shepherd, Eur. Heart J. 16, 1995, 5-13] 참조). LDL-C 및 트리글리세라이드 둘다를 저하시키는데 효과적인 혼합된 프로필 조합을 갖는 단일 약물은 무징후성 및 징후성 환자에게 추가적인 임상적 이점을 제공한다.

인간에게, 스타틴은 표준 투여량에서는 내성이 있으나, 고투여량에서는 이소프레노이드 및 조효소 Q와 같은 콜레스테롤 합성 경로의 비-스테롤 중간체의 감소가 불리한 임상적 사건과 연관될 수 있다(문헌[Davignon et al., Can. J. Cardiol. 8, 1992, 843-864; Pederson and Tobert, Drug Safety 14, 1996, 11-24] 참조).

이로 인해, 콜레스테롤 생합성을 억제하나 상기 중요한 비-스테롤 중간체의 합성에는 원위 작용하는 화합물에 대한 탐색 및 개발이 촉발되었다. 마이크로소성 효소인 2,3-옥시도스쿠알렌-라노스테롤 사이클라제(OSC)는 콜레스테롤-저하 약물을 위한 독특한 표적을 대표한다(문헌[Morand et al., J.Lipid Res., 38, 1997, 373-390; Mark et al., J.Lipid Res. 37, 1996, 148-158] 참조). OSC는 이소프레노이드 및 조효소 Q의 합성 너머의 파네실-피로포스페이트의 하부스트림이다. 햄스터에서, OSC 억제제의 약학적 활성 투여로 불리한 부작용이 나타나지 않았으며, 이는 음식 섭취량 및 체중을 감소시키고 혈장 빌리루빈, 간 중량 및 간 트리글리세라이드 함량을 증가시키는 스타틴과는 대조적이다(문헌[Morand et al., J. Lipid Res., 38, 1997, 373-390] 참조). OSC를 억제하고 혈장의 총 콜레스테롤을 낮추는 유럽 특허출원 제636367호에 기술된 화합물은 상기 물질에 속한다.

OSC 억제제는 24(S),25-에폭시콜레스테롤의 생성에 관계된 간접 음성 피드백 조절 기작의 과발현을 촉발하지 않는다(문헌[Peffley et al., Biochem. Pharmacol. 56, 1998, 439-449; Nelson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 1067-1068; Spencer et al., J. Biol. Chem. 260, 1985, 13391-13394; Panini et al., J. Lipid Res. 27, 1986, 1190-1204; Ness et al., Arch. Biochem. Biophys. 308, 1994, 420-425] 참조). 이 음성 피드백 조절 기작은 OSC 억제제의 개념에 기본적인데, 그 이유는 (i) HMGCR의 간접 하향-조절로 1차 억제 효과를 상승작용적으로 가능하게 하고, (ii) 간에서 전구체 모노옥시도 스쿠알렌의 다량 축적을 예방하기 때문이다. 게다가, 24(S),25-에폭시콜레스테롤은 핵 수용체 LXR의 가장 잠재적인 주동제 중 하나로 밝혀졌다(문헌[Janowski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 1999, 266-271] 참조). 24(S),25-에폭시콜레스테롤이 OSC 억제제의 부산물인 점을 감안하면, 본 발명의 OSC 억제제가 (i) 담즙산 루트를 통한 콜레스테롤 소비 증가를 위한 콜레스테롤-7 $\alpha$ -하이드록실라제, (ii) 역방향 콜레스테롤 수송을 자극하고 혈장 HDL-C 수준을 증가시키고/시키거나(문헌[Venkateswaran et al., J. Biol. Chem. 275, 2000, 14700-14707; Costet et al., J. Biol. Chem. June 2000, in press; Ordoas, Nutr Rev 58, 2000, 76-79, Schmitz and Kaminsky, Front Biosci 6, 2001, D505-D514] 참조) 장 콜레스테롤 흡수를 억제할(문헌[Mangelsdorf, XIIth International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, June 2000] 참조) 잠재성을 갖는 ABC 단백질의 발현과 같은 LXR-의존 경로를 또한 간접적으로 활성화시킬 수 있다는 가설이 있다. 게다가, 간 LXR에 의해 매개되는 지방산 순환과 콜레스테롤 순환과의 교차 대화가 가능하다는 가설이 있다(문헌[Tobin et al., Mol. Endocrinol. 14, 2000, 741-752] 참조).

본 발명의 화학식 I의 화합물은 OSC를 억제하고, 따라서 콜레스테롤, 에르고스테롤 및 다른 스테롤의 생합성을 억제하며 혈장 콜레스테롤 수준을 감소시킨다. 따라서, 상기 화합물은 일반적으로 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증 및 혈관 질환의 치료 및 예방에 사용할 수 있다. 게다가, 상기 화합물은 사상균병, 기생생물 감염, 담석증, 담즙울체성 간 장애, 중양 및 과증식성 장애, 예컨대 과증식성 피부 및 혈관 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물이 또한 당뇨병과 같은 관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 포도당 내성을 개선시키는데 치료적으로 사용될 수 있다는 것이 예기치 않게 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 또한 공지된 화합물에 비해 개선된 약학적 특성을 나타낸다.

### 발명의 상세한 설명

달리 지시되지 않은 한, 하기 정의는 본원에서 본 발명을 기술하는데 사용되는 여러 용어의 의미 및 범위를 예시하고 정의하기 위해 제시된다.

본원에서 "저급"이란 용어는 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4의 기를 의미한다.

"고립 전자쌍"이란 용어는 결합되지 않은 전자쌍, 특히 예를 들어 아민에서 질소 원자의 결합되지 않은 전자쌍을 지칭한다.

"할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭하고, 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.

"보호기"란 용어는 아실, 아조일, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐 또는 실릴과 같은 기를 지칭한다. 예는 아미노 기의 보호에 사용될 수 있는 예컨대 t-부틸옥시카보닐, 벤질옥시카보닐 또는 플루오레닐메틸옥시카보닐, 또는 하이드록시 기의 보호에 사용될 수 있는 트리메틸실릴, 디메틸-tert-부틸-실릴 또는 디-tert-부틸-디페닐-실릴, 황을 위한 트리틸 또는 p-메톡시벤질, 페놀 유도체의 보호를 위한 메틸 또는 벤질, 티오펜 유도체의 보호를 위한 메틸, 에틸 또는 tert-부틸이다.

"알킬"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 16, 더욱 바람직하게는 1 내지 10의 분지형 또는 직쇄형 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 또한 하기의 저급-알킬 기도 바람직한 알킬 기이다. 알킬 기는 예를 들어 할로젠, 하이드록시, 저급-알콕시, 티오-저급-알콕시, 저급-알콕시-카보닐, NH<sub>2</sub> 및/또는 N(저급-알킬)<sub>2</sub>로 치환될 수 있다.

"저급-알킬"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4의 분지형 또는 직쇄형 1가 알킬 라디칼을 지칭한다. 또한, 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등과 같은 라디칼로 예시된다. 저급-알킬 기는 "알킬"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다.

"사이클로알킬"이란 용어는 탄소수 3 내지 10, 바람직하게는 3 내지 6의 1가 카보환식 라디칼, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 지칭한다. 하나 이상의  $-CH_2-$  기가 O, S, NH 및/또는 N(저급-알킬)로 대체된 사이클로알킬을 "헤테로사이클로알킬"이라 지칭한다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 예컨대 테트라하이드로푸릴, 피롤리딘, 피페리딘 및 모르폴리딘이다.

"알콕시"란 용어는  $R'-O-$  기(여기서,  $R'$ 은 알킬임)를 지칭한다. "저급-알콕시"란 용어는  $R'-O-$  기(여기서,  $R'$ 은 저급-알킬임)를 지칭한다. "티오-알콕시"란 용어는  $R'-S-$  기(여기서,  $R'$ 은 알킬임)를 지칭한다. "티오-저급-알콕시"란 용어는  $R'-S-$  기(여기서,  $R'$ 은 저급-알킬임)를 지칭한다.

"알케닐"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 1개의 올레핀 결합을 포함하고 탄소수 20 이하, 바람직하게는 16 이하, 더욱 바람직하게는 10 이하인 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 의미한다. 또한 하기 기술되는 저급-알케닐 기도 바람직한 알케닐 기이다. "저급-알케닐"이란 용어는 1개의 올레핀 결합을 포함하고 탄소수 7 이하, 바람직하게는 4 이하인, 예컨대 2-프로페닐과 같은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다. 알케닐 또는 저급-알케닐 기는 "알킬"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다.

"알카디에닐"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 2개의 올레핀 결합을 포함하고 탄소수 20 이하, 바람직하게는 16 이하, 더욱 바람직하게는 10 이하인 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 의미한다. 하기 기술되는 저급-알카디에닐 기도 바람직한 알카디에닐 기이다. "저급 알카디에닐"이란 용어는 2개의 올레핀 결합을 포함하고 탄소수 7 이하인 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다. 알카디에닐 또는 저급 알카디에닐 기는 "알킬"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다.

"알킬닐"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 1개의 삼중 결합을 포함하고 탄소수 20 이하, 바람직하게는 16 이하인 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 의미한다. "저급-알킬닐"이란 용어는 1개의 삼중 결합을 포함하고 탄소수 7 이하, 바람직하게는 4 이하인, 예컨대 2-프로피닐과 같은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다. 알킬닐 또는 저급-알킬닐 기는 "알킬"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다.

"알킬렌"이란 용어는 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 16의 직쇄형 또는 분지형 2가 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. "저급-알킬렌"이란 용어는 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 6 또는 3 내지 6의 직쇄형 또는 분지형 2가 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 직쇄형 알킬렌 또는 저급-알킬렌 기가 바람직하다. 알킬렌 또는 저급-알킬렌 기는 "알킬"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다.

"알케닐렌"이란 용어는 1개의 올레핀 결합을 포함하고 탄소수 20 이하, 바람직하게는 16 이하인 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 기를 지칭한다. "저급-알케닐렌"이란 용어는 1개의 올레핀 결합을 포함하고 탄소수 7 이하, 바람직하게는 5 이하인 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 기를 지칭한다. 직쇄형 알케닐렌 또는 저급 알케닐렌 기가 바람직하다. 알케닐렌 또는 저급-알케닐렌 기는 "알킬"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다.

"아릴"이란 용어는 저급-알킬, 저급-알킬닐, 디옥소-저급-알킬렌(예컨대 벤조디옥실 기 형성), 할로젠, 하이드록시, CN,  $CF_3$ ,  $NH_2$ ,  $N(H, \text{저급알킬})$ ,  $N(\text{저급-알킬})_2$ , 아미노카보닐, 카복시,  $NO_2$ , 저급-알콕시, 티오-저급-알콕시, 저급-알킬카보닐, 저급-알킬카보닐옥시, 아릴 및/또는 아릴옥시에 의해 임의적으로 1치환 또는 다치환될 수 있는 페닐 또는 나프틸 기, 바람직하게는 페닐 기를 지칭한다. 바람직한 치환체는 할로젠,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN, 저급-알킬, 저급-알콕시, 티오-저급-알콕시, 저급-알콕시카보닐, 및/또는 저급-알킬카보닐이다. 더욱 바람직한 치환체는 불소 및 염소이다.

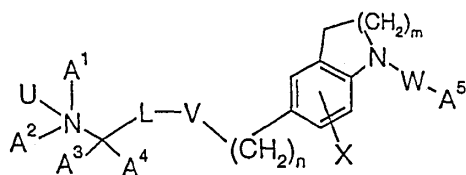
"헤테로아릴"이란 용어는 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 원자를 포함할 수 있는 방향족 5원 또는 6원 고리, 예컨대 푸릴, 피리딘, 1,2- 및 1,3- 및 1,4-디아지닐, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴을 지칭한다. "헤테로아릴"이란 용어는 또한 한 고리 또는 두 고리 모두가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 원자를 함유할 수 있는 2개의 5원 또는 6원 고리를 포함하는 이환식 방향족 고리, 예컨대 인돌 또는 키놀린, 또는 부분 수산화된 이환식 방향족 기, 예컨대 인돌리닐을 지칭한다. 헤테로아릴 기는 "아릴"이란 용어와 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 치환 패턴을 가질 수 있다. 바람직한 헤테로아릴 기는 전술된 바와 같이, 바람직하게는 브롬으로 임의적으로 치환될 수 있는 티에닐 및 피리딘이다.

"약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 생체에 무독성인 화학식 I의 화합물의 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 말레인산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설포산, p-톨루엔설포산 등과 같은 무기 또는 유기 산과의 염을 포괄한다. 바람직한 염은 포르메이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 메탄설포산염이다.

"약학적으로 허용가능한 에스테르"란 용어는 하이드록시기가 황산, 질산, 인산, 시트르산, 포름산, 말레인산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설포산, p-톨루엔설포산 등과 같은 무기 또는 유기 산에 의해 상응하는 에스테르로 전환된, 생체에 무독성인 화학식 I의 화합물의 에스테르를 포괄한다.

상세하게는, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

U는 O 또는 고립 전자쌍이고,

V는 a) O, S, NR<sup>1</sup>, 또는 CH<sub>2</sub>이고, L은 저급-알킬렌 또는 저급-알케닐렌이거나, V는 b) -CH=CH- 또는 -C≡C-이고, L은 저급-알킬렌 또는 단일결합이고,

W는 CO, COO, CONR<sup>2</sup>, CSO, CSNR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>이고,

X는 수소이거나 하나 이상의 임의적인 할로겐 및/또는 저급-알킬 치환체이고,

m은 1 또는 2이고,

n은 0 내지 7이고,

A<sup>1</sup>은 하이드록시, 저급-알콕시 또는 티오-저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급-알킬, 저급-알케닐, 또는 수소이고,

A<sup>2</sup>는 하이드록시, 저급-알콕시 또는 티오-저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급 알킬, 저급-알키닐, 저급-알케닐, 사이클로알킬-저급-알킬, 또는 사이클로알킬이고,

A<sup>3</sup> 및 A<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 저급-알킬이거나, 또는

A<sup>1</sup>과 A<sup>2</sup> 또는 A<sup>1</sup>과 A<sup>3</sup>은 서로 결합되어 고리를 형성하고 -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- 또는 -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>-은 R<sup>3</sup>으로 임의적으로 치환된 저급-알킬렌 또는 저급-알케닐린이되, -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- 또는 -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>-중의 하나의 -CH<sub>2</sub>-기는 NR<sup>4</sup>, S, 또는 O로 임의적으로 대체될 수 있고,

A<sup>5</sup>는 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급-알킬, 헤테로사이클로알킬-저급-알킬, 아릴, 아릴-저급-알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급-알킬, 하이드록시 또는 저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급-알킬, 하이드록시로 임의적으로 치환된 알케닐, 또는 하이드록시로 임의적으로 치환된 알카디에닐이고,

$R^3$ 은 하이드록시, 저급-알콕시, 티오-저급-알콕시,  $N(R^5, R^6)$ , 또는 하이드록시로 임의적으로 치환된 저급-알킬이고,

$R^1, R^2, R^4, R^5$  및  $R^6$ 은 서로 독립적으로 수소 또는 저급-알킬이다.

화학식 I의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하다. 다른 바람직한 실시양태는 화학식 I에서 U가 고립전자쌍인 화합물 또는 화학식 I에서 U가 O인 화합물에 관한 것이다.

상기 주어진 V의 정의 각각, 즉 a) 및 b)는 개별적으로 본 발명의 바람직한 실시양태를 구성한다. 또한, L의 각각의 정의, 즉 저급-알킬렌, 저급-알케닐렌 및 단일결합은, 개별적으로 본 발명의 바람직한 실시양태를 구성한다. V가 O 또는  $CH_2$ 이고 L이 저급-알킬렌 또는 저급-알케닐렌인 상기 화합물이 또한 본 발명의 바람직한 실시양태이다. 다른 바람직한 화합물은 V가  $-C \equiv C-$ 이고 L이 저급-알킬렌 또는 단일결합인 것이다. n이 0인 상기 화합물이 또한 본 발명의 바람직한 실시양태이다. L과  $(CH_2)_n$ 의 총 탄소수가 10 이하, 더욱 바람직하게는 7 이하인 상기 화합물이 또한 바람직하다. m이 1 또는 2인 상기 화합물의 그룹이 개별적으로 본 발명의 바람직한 실시양태에 관련된다.

본 발명의 다른 바람직한 화합물은  $A^1$ 이 저급-알킬을 나타내는 것이고, 바람직하게는  $A^1$ 이 메틸 또는 에틸인 것이다. 본 발명의 바람직한 화합물의 다른 그룹은  $A^2$ 가 하이드록시 또는 저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급-알킬, 또는 저급-알케닐을 나타내는 것이고,  $A^2$ 가 2-프로페닐 또는 2-하이드록시-에틸을 나타내는 화합물이 특히 바람직하다.

화학식 I에서  $A^1$ 과  $A^2$ 가 서로 결합되어 고리를 형성하고  $-A^1-A^2-$ 가  $R^3$ 으로 임의적으로 치환된 저급-알킬렌 또는 저급-알케닐린이되,  $-A^1-A^2-$ 중의 하나의  $-CH_2-$ 기가  $NR^4$ , S, 또는 O로 임의적으로 대체될 수 있고  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같은 화합물이 또한 바람직하다.  $A^1$ 과  $A^2$ 가 서로 결합되어 고리를 형성하는 화합물에서, 상기 고리는 바람직하게는 4원, 5원 또는 6원 고리, 예컨대 피페리딘 또는 피롤리딘이다.

본 발명의 추가의 바람직한 실시양태는 화학식 I에서  $A^3$  및/또는  $A^4$ 가 수소를 나타내는 화합물에 관한 것이다.

화학식 I에서  $A^5$ 가 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급-알킬, 헤테로사이클로알킬-저급-알킬, 아릴, 아릴-저급-알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급-알킬, 또는 하이드록시 또는 저급-알콕시로 임의적으로 치환된 저급-알킬인 화합물이 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타낸다. 다른 바람직한 화합물은  $A^5$ 가 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의적으로 치환된 페닐 또는 벤질인 것, 또는  $A^5$ 가 저급-알킬인 것이고,  $A^5$ 가 페닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로-페닐, 부틸, 또는 펜틸인 화합물이 특히 바람직하다. 다른 바람직한 그룹은 X가 수소인 화합물에 관한 것이다. 다른 바람직한 그룹은 X가 불소인 화합물에 관한 것이다.

$R^2$ 가 수소인 화합물이 또한 바람직하다. 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태는 W가  $COO$ ,  $CONR^2$ ,  $CSO$ , 또는  $CSNR^2$ 이고  $R^2$ 가 수소인 상기 화합물에 관한 것이다.

화학식 I의 바람직한 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르이다:

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 p-톨릴아미드,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 나프탈렌-2-일아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드,  
 {5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-브로모-페닐)-메탄논,  
 3-{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보닐}-벤조니트릴,  
 {5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄논,  
 {5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메탄논,  
 {5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-클로로-페닐)-메탄논,  
 {5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-페닐-메탄논,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실메틸-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-p-톨릴 에스테르,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-페닐 에스테르,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설펜산 페닐아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설펜산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설펜산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설펜산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,



5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 p-톨릴아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 나프탈렌-2-일아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드,  
 {5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-브로모-페닐)-메타논,  
 3-{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보닐}-벤조니트릴,  
 {5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메타논,  
 {5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메타논,  
 {5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-클로로-페닐)-메타논,  
 {5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-페닐-메타논,  
 {5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메타논,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실메틸-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 벤질아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 5-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 5-{4-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르,

알릴-{5-[1-(4-클로로-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일]-펜틸}메틸-아민,  
 알릴-{5-[1-(4-브로모-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일]-펜틸}-메틸-아민,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산  
 4-클로로-페닐 에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르,  
 알릴-{4-[1-(4-클로로-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시]-부트-2-에닐}-메틸-아민,  
 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 알릴-{5-[1-(4-클로로-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시]-펜틸}-메틸-아민,  
 6-[3-(알릴-메틸-아미노)-프로폭시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 나프탈렌-1-일아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-메틸설파닐-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 벤질아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-부틸-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,

6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-부틸-페닐)-아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-브로모-페닐 에스테르,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-플루오로-페닐 에스테르,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴 에스테르,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 헥실 에스테르,  
 3-{6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-벤조니트릴,  
 {6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-브로모-페닐)-메탄논,  
 {6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메탄논,  
 {6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄논,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-메톡시-페닐 에스테르,  
 3-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-벤조니트릴,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-브로모-페닐)-메탄논,  
 1-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-2-(2,4-디플루오로-페닐)-에탄논,  
 1-(4-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-페닐)-에탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(3-클로로-페닐)-메탄논,  
 1-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-2-(4-플루오로-페닐)-에탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-클로로-페닐)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-피리딘-3-일-메탄논,

{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-메탄올,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-니트로-페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 헥실 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-브로모-페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소부틸 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-메톡시-페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-메톡시카보닐-페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 부틸 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-플루오로-페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 페네틸-아미드,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 벤질 에스테르,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-브로모-페닐 에스테르,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 헥실 에스테르,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드,

6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 나프탈렌-2-일아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드,  
 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-플루오로-페닐 에스테르,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-브로모-페닐)-메탄논,  
 3-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-벤조니트릴,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-클로로-페닐)-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-페닐-메탄논,  
 {6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메탄논,  
 (4-브로모-페닐)-[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-메탄논,  
 3-[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐]-벤조니트릴,  
 [6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-(4-플루오로-페닐)-메탄논,  
 (5-브로모-티오펜-2-일)-[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-메탄논,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실메틸-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 벤질아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실아미드,  
 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르,  
 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 O-페닐 에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 페닐아미드,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 p-톨릴아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 페닐아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (3-메틸-부틸)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (푸란-2-일메틸)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 에틸아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 부틸아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (2-메틸-부틸)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (2-메톡시-에틸)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-부틸-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (p-톨릴)-아미드,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산  
 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드,

- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,
- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드,
- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드,
- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 p-톨릴아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,
- 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥틸아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드,
- 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드,

6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 p-톨릴아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 부틸아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 페닐아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 5-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 5-{4-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르,  
 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르, 및  
 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르.

화학식 I의 추가의 바람직한 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르이다:

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트-1-이닐]-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 6-플루오로-5-{5-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-아미노]-펜트-1-이닐}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 5-{5-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-펜트-1-이닐}-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 2-({5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-이닐}-메틸-아미노)-에탄올,  
 2-(에틸-{5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-이닐}-아미노)-에탄올,  
 6-플루오로-5-[5-(메틸-프로필-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 페닐 에스테르,  
 2-({5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜틸}-메틸-아미노)-에탄올.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르이다:

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,



6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르,  
 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드,  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (2-메틸-부틸)-아미드, 및  
 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 부틸아미드.

화학식 I의 추가의 특히 바람직한 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르이다:

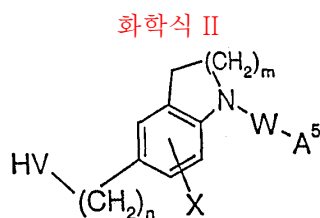
5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트-1-이닐]-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 5-{5-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-펜트-1-이닐}-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,  
 6-플루오로-5-[5-(메틸-프로필-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 페닐 에스테르.

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체의 형태로 또는 라세미체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 형태 모두를 포괄한다.

본 발명에서 화학식 I의 화합물이 생체내에서 모화합물로 다시 전환될 수 있는 유도체를 제공하는 작용기에 유도체화될 수 있다는 것을 명심한다.

본 발명은 또한 전술한 바와 같은 화합물의 제조방법에 대한 것으로, 이 방법은

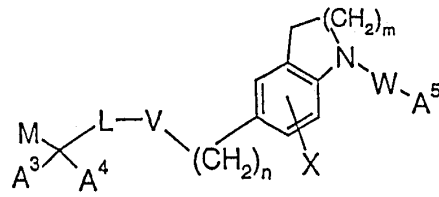
a) 화학식 II의 화합물을 화합물 ( $A^1, A^2, U$ )N-C( $A^3, A^4$ )-L-M과 반응시키거나,



[식중, V는 O, S 또는  $NR^1$ 이고, M은 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고, U,  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$ , L, W, X, m, n 및  $R^1$ 은 상기 정의된 바와 같거나, 또는 HV는 메실레이트, 토실레이트, Cl, Br 또는 I이고, M은 OH, SH 또는  $NHR^1$ 이고,  $R^1$ 은 상기 정의된 바와 같다],

b) 화학식 III의 화합물을 화합물  $NHA^1, A^2$ 와 반응시키거나,

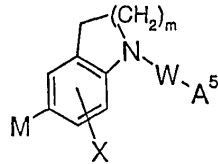
화학식 III



[식중, M은 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, L, V, W, X, m 및 n은 상기 정의된 바와 같다],

c) 화학식 IV의 화합물을 화합물 (A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>,U)N-C(A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>)-L-C≡CH와 반응시키거나,

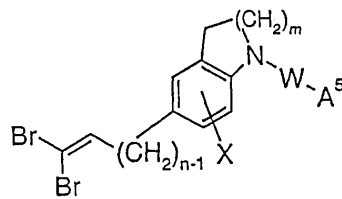
화학식 IV



[식중, M은 Br 또는 F<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>SO이고, U, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, L, W, X 및 m은 상기 정의된 바와 같다],

d) 화학식 V의 화합물을 화합물 (A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>,U)N-C(A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>)-L-M과 반응시키거나,

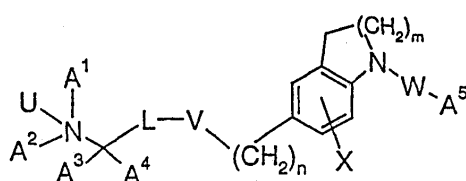
화학식 V



[식중, M은 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, W, U, L, X, m 및 n은 상기 정의된 바와 같다],

e) 화학식 VI의 화합물을 수소화시키고,

화학식 VI



[식중, V는  $-C\equiv C-$ 이고,  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, U, W, L, X, m$  및  $n$ 은 상기 정의된 바와 같다],

임의적으로 청구항 1 내지 21항중 어느 하나에 따른 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키고,

임의적으로 청구항 1 내지 21항중 어느 하나에 따른, U가 고립전자쌍인 화합물을 U가 O인 상응하는 화합물로 전환시키는 것을 포함한다.

또한, 본 발명은 전술된 바와 같은 방법에 따라 제조된 전술된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

전술한 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질병, 사상균병, 기생생물 감염 및 담석증과 같은 OSC와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방, 및/또는 손상된 포도당 내성, 당뇨병, 종양 및/또는 과증식성 장애의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 과증식성 장애로서는 과증식성 피부 및 혈관 장애가 고려된다.

따라서, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 보조제(adjuvant)를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 치료 활성 물질, 특히 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질병, 사상균병, 기생생물 감염, 담석증, 종양 및/또는 과증식성 장애와 같은 OSC와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방, 및/또는 손상된 포도당 내성 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 고콜레스테롤혈증 및/또는 고지혈증의 치료 및/또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

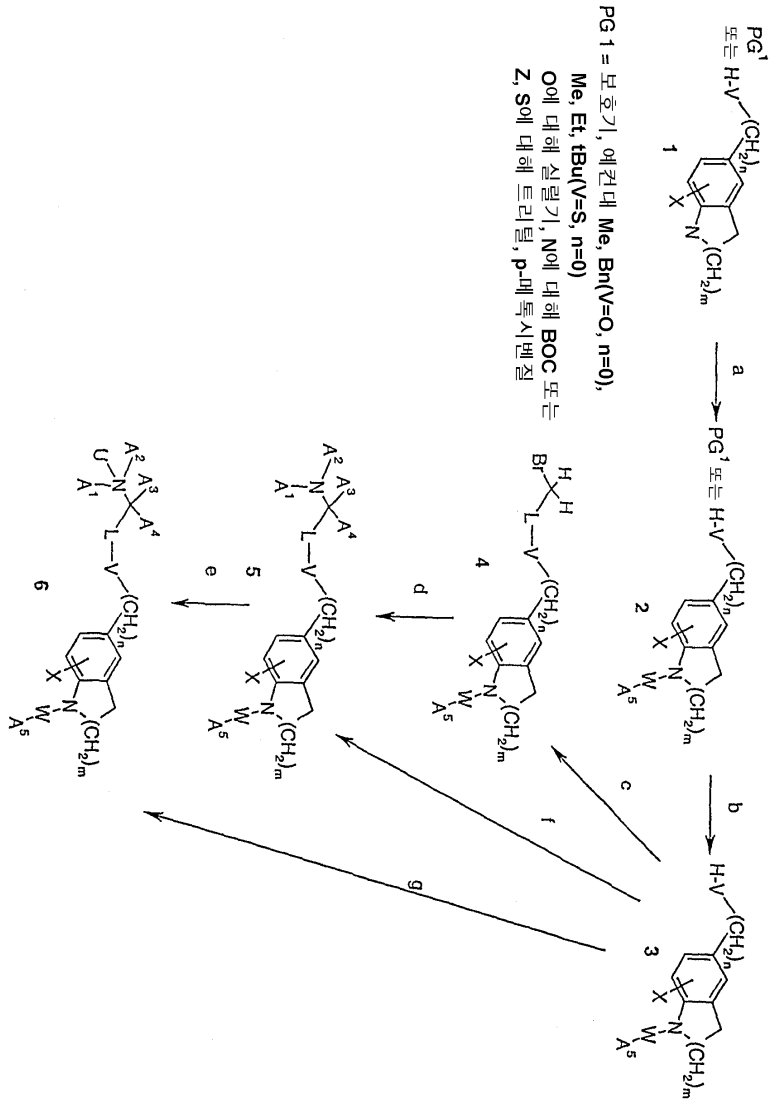
다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화합물을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질병, 사상균병, 기생생물 감염, 담석증, 종양 및/또는 과증식성 장애와 같은 OSC와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방, 및/또는 손상된 포도당 내성 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 고콜레스테롤혈증 및/또는 고지혈증의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질병, 사상균병, 기생생물 감염, 담석증, 종양 및/또는 과증식성 장애와 같은 OSC와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방, 및/또는 손상된 포도당 내성 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 고콜레스테롤혈증 및/또는 고지혈증의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의한 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

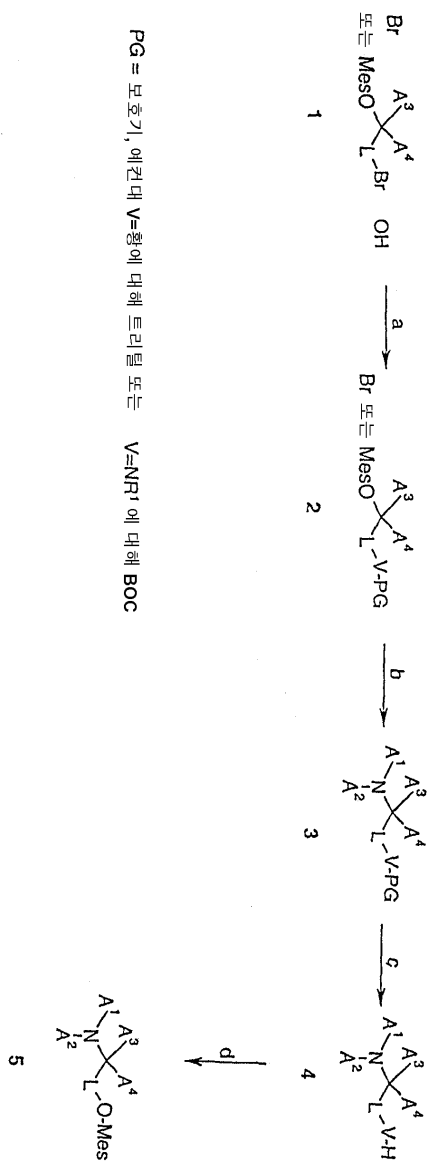
또한, 본 발명은 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질병, 사상균병, 기생생물 감염, 담석증, 종양 및/또는 과증식성 장애와 같은 OSC와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방, 및/또는 손상된 포도당 내성 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 고콜레스테롤혈증 및/또는 고지혈증의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 상기 정의한 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 약제는 상기 정의한 바와 같은 화합물을 포함한다.

화학식 I의 화합물은 다음에 주어진 방법에 의해, 실시예에 주어진 방법 또는 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 개별 반응 단계에 대한 적절한 반응 조건은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 출발 물질은 상업적으로 구입할 수 있거나 실시예에 주어진 방법과 유사한 방법 또는 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 문헌[Richard J. Sundberg Indoles (Best Synthetic Methods), Series Editor A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W. Rees, Academic Press, San Diego 1996, or in Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie, R.P. Kreker, Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, 또는 The Chemistry of heterocyclic Compounds. A Series of Monographs, Vol. 32, Quinolines. Part 1-3, Weissenberger, E.C. Taylor, G. Jones, Eds, Wiley, London]에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 1

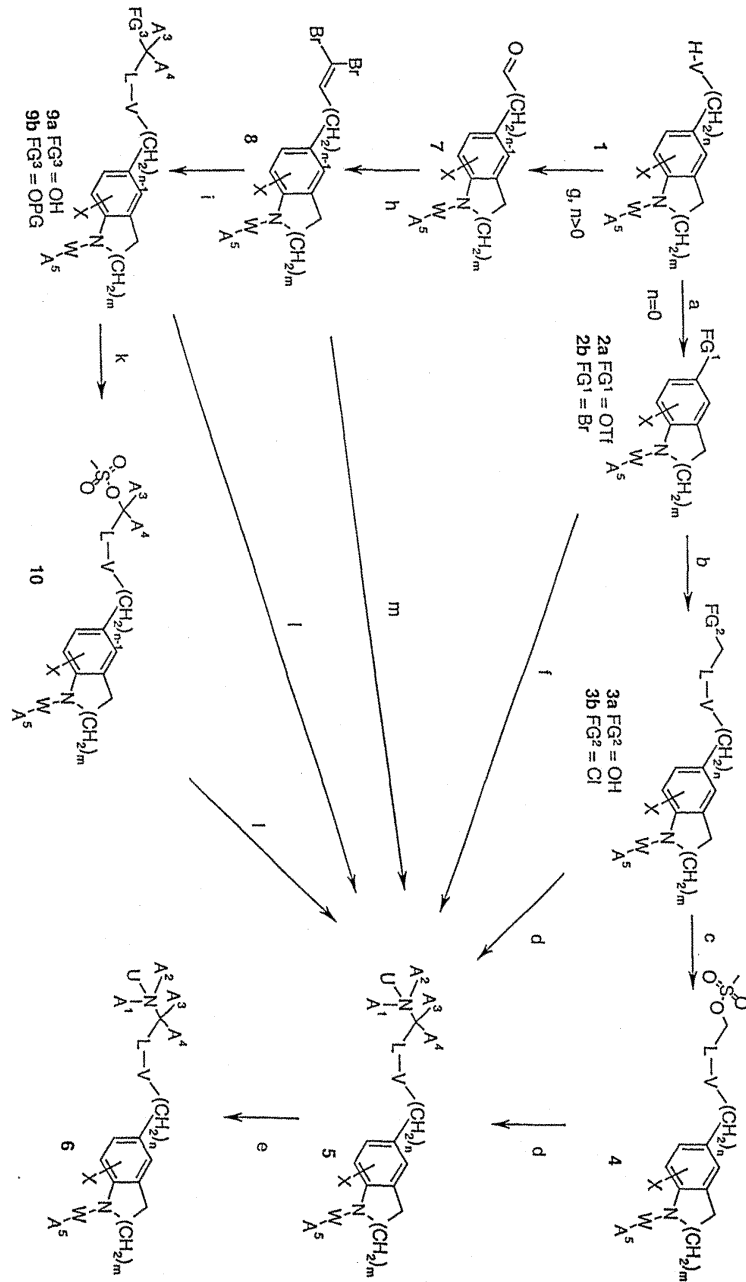


반응식 2



PG = 보호기, 에킨대 V=황에 대해 트리플 또는 V=NR<sup>1</sup>에 대해 BOC

반응식 3



반응식 1

출발 물질(1)이 테트라하이드로퀴놀린 유도체( $m=2$ )인 경우, 이는 상응하는 퀴놀린 유도체로부터 메탄올, 에탄올과 같은 적당한 용매중에서  $\text{PtO}_2$ 로 수소화시킴으로써 유도될 수 있다. 출발 물질(1)이 인돌린 유도체( $m=1$ )인 경우, 이는 상응하는 인돌 유도체로부터 예를 들어 아세트산 또는 트리플루오로 아세트산중에서  $\text{NaCNBH}_3$ 로 처리하거나 당해 분야에 공지된 다른 방법을 사용하여 유도될 수 있다.

유도체(1)는 N-보호되어(예:  $(\text{BOC})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 화합물(2)이 수득되거나, 또는 화합물(5)에 대해 이후 기술되는 방법중 하나를 사용하여 목적하는  $\text{A}^5\text{W}$ -치환된 유도체(2)로 직접 전환된다.

V-기의 탈보호는 (2)가 5-벤질옥시인돌린 유도체인 경우, 메탄올, 에탄올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매중에서 예컨대 Pd/C로 수소화시킴으로써, (2)가 5-메톡시-인돌린 유도체인 경우 THF중에서 예를 들어 리튬-트리-sec-부틸보로하이드라이드로 처리함으로써 달성될 수 있다. V=S, NR<sup>1</sup> 또는 V=O이고 n>0인 경우, 당해 분야에 공지된 절차를 이용하여 탈보호하여(단계 c) 빌딩 블록(3)을 수득한다.

페놀/티오펜(3)(V=O,S, n=0)의 알킬화를 아세톤 또는 DMF중에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 및 적당한 디할로알칸 또는 디할로알켄(할로겐은 본원에서 브롬으로 대표되지만, 또한 염소 또는 요오드일 수 있다. 또한 할로게나이드 대신 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트를 사용할 수 있다)을 사용하여 환류하에서 달성하여 할로게나이드(4)를 수득할 수 있다(단계 c). 유도체(4)(V=O, n>0)의 제조를 위해, 상 전달 조건, 예컨대 α,ω-디할로알칸/디할로알켄, NaOH, nBu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>하에 알콜(3)을 α,ω-디할로알칸 또는 α,ω-디할로알켄으로 처리할 수 있다. V=S, O 또는 NR<sup>1</sup>인 경우, 유도체(3)를 DMF중에서 NaH의 존재하에 α,ω-디할로알칸으로 0℃ 내지 실온에서 처리하여 브로마이드(4)를 수득할 수 있다. 더 짧은 알칸(메틸, 에틸)의 경우, 선택되는 방법은 할로알칸-트리플레이트의 동일반응계 생성이다(상응하는 할로알칸으로부터 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에서 트리플루오로메탄설폰산 무수물/2,6-디-tert-부틸피리딘을 사용하여 0℃에서). 이 할로알칸-트리플레이트는 이후 니트로메탄중에서 60℃에서 2,6-디-tert-부틸피리딘과 같은 염기의 존재하에 (3)과 반응하여 브로마이드(4)를 수득할 수 있다(문헌[Belostotskii, Anatoly M.; Hassner, Alfred. Synthetic methods. 41. Etherification of hydroxysteroids via triflates. Tetrahedron Lett. (1994), 35(28), 5075]의 절차와 유사하게).

화합물(4)은 DMA, DMF, MeOH와 같은 적당한 용매중에서 실온 또는 50 내지 65℃에서 과량의 상응하는 아민 NHA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>를 사용하거나, DMF 또는 THF와 같은 용매중에서 NHA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NaH로 처리함으로써 아민(5)으로 전환될 수 있다(단계 d).

화합물(5)은 BOC-기의 경우 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에서 TFA를 사용하여, 또는 Z-기의 경우 Pd/C로 메탄올, 에탄올 또는 에틸 아세테이트중에서 수소화시킴에 의해 N-탈보호될 수 있다.

생성된 아민(반응식 1에는 도시되지 않음)을 하기 절차중 하나에 따라 처리하여 적절한 A<sup>5</sup>W-치환된 유도체(5)를 수득할 수 있다(일부 경우 HPLC를 사용한 분리가 필요하다).

a) 설포아미드: 아민의 설포닐화를 디옥산 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에서 휘니그 염기(Huenig's base) 및 설포닐 클로라이드를 사용하여 실온에서 밤새 수행하여 설포아미드(5)를 수득한다.

b) 카바메이트: 아민을 디옥산, THF, DMF 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에서 A<sup>5</sup>OCOCI/휘니그 염기 또는 피리딘과 반응시킬 수 있다. 다르게는, 퀴놀린의 존재하에 A<sup>5</sup>OH를 Cl<sub>3</sub>COCI로 처리한 후 휘니그 염기의 존재하에 아민과 반응시켜 클로로포르메이트를 동일반응계 제조할 수 있다.

c) 티오펜: 아민을 디옥산중에서 A<sup>5</sup>OCSCI와 반응시킬 수 있다.

d) 우레아: 아민을 실온에서 디옥산중에서 이소시아네이트와 반응시킬 수 있다.

e) 티오우레아: 아민을 실온에서 디옥산중에서 이소티오시아네이트와 반응시킬 수 있다.

f) 아마이드: 아민을 A<sup>5</sup>COOH/EDCI/DMAP와 반응시키거나(무수물 형성, 이후 -10℃ 내지 실온에서 출발 아민 첨가) 다르게는 DMF, 디옥산 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에서 실온에서 A<sup>5</sup>COOH/EDCI/DMAP 또는 A<sup>5</sup>COOH/휘니그 염기/EDCI/HOBT와 반응시킬 수 있다.

g) 설파미드: 아민을 과량의 트리에틸아민의 존재하에 디옥산중에서 설파모일 클로라이드와 반응시켜 설파미드(5)를 수득할 수 있다. 설파모일 클로라이드는 0℃ 내지 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의  $\text{A}^5\text{NH}_2$  및 클로로설포닉산으로부터, 이후 톨루엔중에서  $\text{PCl}_5$ 와 75℃에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 다르게는, 설파모일 클로라이드는 아세토니트릴중에서 0℃ 내지 65℃에서  $\text{A}^5\text{NH}_2$  및 설파릴 클로라이드를 사용하여 합성될 수 있다.

다르게는, 화합물(3)은 알킬화 조건을 사용하여 공지된 방법(예컨대 반응식 2에 도시됨)에 의해 합성될 수 있는 예비조립된 단편  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NC}(\text{A}^3\text{A}^4)\text{LV-OMes}$ /할로게나이드/트리플레이트를 부착시킴에 의해 아민(5)으로 전환될 수 있다(단계 f). 또한, 화합물(3)( $\text{V}=\text{O}$ ,  $n>0$ )을 메실화시킨 후( $\text{V}=\text{OMes}$ ) 예컨대 DMF중에서 염기로서 NaH와 함께  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NC}(\text{A}^3\text{A}^4)\text{L-VH}$ (반응식 2에 기술된 바와 같이 합성)와 반응시켜 (5)( $\text{V}=\text{O}$ , S,  $\text{NR}^1$ )를 수득할 수 있다.

아민(5)은 염 또는 N-옥사이드(6)로 전환될 수 있다(단계 e). N-옥사이드(6)( $\text{V}=\text{O}$ )의 경우,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서 실온에서 과산화수소 우레아 부가물 및 프탈산 무수물의 혼합물을 사용할 수 있다. N-옥사이드(6)( $\text{V}=\text{S}$  또는  $\text{NR}^1$ )의 제조를 위해 다른 경로를 채용해야 한다(단계 g): 예비조립된 단편  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NC}(\text{A}^3\text{A}^4)\text{L-OMes}$ /할로게나이드를 상응하는 N-옥사이드 유도체로 산화시킨 후, 화합물(3)을 알킬화시켜 화합물(6)을 직접 수득한다.

$\text{WA}^5$ 가 보호기인 경우, 이는 유도체(5)에 대해 기술된 바와 같이 분해될 수 있고 최종 잔기  $\text{WA}^5$ 는 상기와 같이 도입될 수 있다.

### 반응식 2

반응식 2는 상응하는 V-스페이서( $\text{V}=\text{NR}^1$ , S, 또는 O)를 갖는 화합물의 합성에 사용될 수 있는 아미노-VH 측쇄(4)의 합성을 도시한다.  $\alpha, \omega$ -디할로알칸, 메실-알카닐-할로게나이드,  $\alpha, \omega$ -디할로알켄, 메실-알케닐-할로게나이드(1)를 DMA중의 NaH의 존재하에 DMA 또는 티올( $\text{HS-PG}$ , 예컨대 트리페닐메탄티올)중의 적당한 보호된 아민( $\text{HNR}^1\text{-PG}$ ,  $\text{PG}$ =보호기, 예컨대 BOC)으로 처리하여 화합물(2)을 수득할 수 있다(단계 a). 아민  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NH}_2$ 로 처리하여 S- 또는 N-보호된 아민(3)을 수득하거나(단계 b),  $\alpha, \omega$ -디할로알칸올 또는  $\alpha, \omega$ -디할로알켄올(1)의 경우 직접 아미노-알콜(4)을 수득한다. 당해 분야에 공지된 절차, 예컨대  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서의 TFA를 사용하여 N-탈보호하여 아민 측쇄(4)를 수득한다(단계 c). (3)에서의 티올 잔기의 탈보호는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서 0℃ 내지 실온에서 TFA/트리이소프로필실란을 사용하여 달성될 수 있으며 이로써 아미노티올(4)이 수득된다(단계 c). 아미노알칸올(4)은 추가로 메실레이트(5)로 변형될 수 있다(단계 d).

### 반응식 3

반응식 3에서는 화학식 6에서 V가  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  또는  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 를 나타내는 화합물의 제조가 개괄된다. 출발 물질은 유도체(1)이고, 이는 피리딘중에서 트리플루오로메탄설포닉산 무수물을 사용하여 0℃ 내지 실온에서 트리플레이트(2a)로 전환될 수 있다(단계 a). 문헌의 절차와 유사하게 피페리딘중에서  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$ 로 45℃ 내지 80℃에서 트리플레이트(2a)와 적당한 알킨올 또는 알킨클로라이드를 소노가시라-커플링(Sonogashira-coupling)(단계 b)하여 알콜(3a) 또는 클로라이드(3b)를 수득한다(Stara, Irena G.; Stary, Ivo; Kollarovic, Adrian; Teply, Filip; Saman, David; Fiedler, Pavel. Coupling reactions of halobenzenes with alkynes. The synthesis of phenylacetylenes and symmetrical or unsymmetrical 1,2-diphenylacetylenes. Collect. Czech. Chem. Commun. (1999), 64(4), 649-672).

다르게는, 알킨(3a, 3b)은 브로모-유도체(2b)의 상응하는 알킨올 또는 알킨클로라이드와의 소노가시라 반응에 의해 제조될 수 있다.

알콜(3a)을 예컨대 피리딘 또는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 와 같은 용매중에서 트리에틸아민 또는 휘니그 염기와 같은 염기와 함께 임의적으로 DMAP의 존재하에 메탄설포닐클로라이드로 메실화시킨 후(반응 단계 c) 생성된 메실레이트(4)를 DMA, DMF 또는 MeOH와 같은 용매중에서 실온 또는 50 내지 65℃에서 적당한 아민  $\text{NHA}^1\text{A}^2$ 로 아민화시켜(반응 단계 d) 아민(5)을 수득한다. 또한 알콜(3a)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서 -15℃에서 트리플루오로메탄 설포닉산 무수물 및 휘니그 염기로 처리하고(상응하는



트리플레이트의 동일반응계 생성) 이후  $-15^{\circ}\text{C}$  내지 실온에서 상응하는 아민  $\text{NHA}^1\text{A}^2$ 으로 처리할 수 있다. 이는 특히 부트-3-인-1-올-유도체(3a)를 위해 선택되는 방법이다. 클로라이드(3b)는 직접적으로 또는 요오다이드를 경유하여(핀켈슈타인(Finkelstein) 반응) 전술된 바와 같은 아민(5)으로 변형될 수 있다(단계 d). 화합물(5)(V는  $-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 임)은 화합물(5)을 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매중에서  $\text{Pt}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$  또는 Pd/C로 수소화시키거나(포화된 유사체(5) 수득됨) 다른 공지된 방법(예: 린들러(Lindlar) 또는 DIBAH, REDAL)으로 선택적 수소화시켜(이중 결합 유사체(5) 수득됨) 수득될 수 있다. 임의적으로, 상기 수소화는 더 이전의 단계, 예컨대 알콜(3a) 또는 메실레이트(4)에서 수행될 수 있다.

다르게는, 그룹  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NC}(\text{A}^3\text{A}^4\text{C})-\text{L}$ -아세틸렌은 공지된 방법으로 합성될 수 있고 화합물(2a 또는 2b)에 부착되어(소노가시라-커플링) 본 발명의 화합물(5)을 수득할 수 있다(반응 단계 f).

화학식 5( $n>0$ )의 화합물은 중간체로서 상응하는 알데히드(7)(단계 g)를 수득하는 알콜(1)( $\text{V}=\text{O}$ ,  $n>0$ )의 스웬(Swern) 산화에 의해 합성될 수 있다. 알데히드(7)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서  $0^{\circ}\text{C}$  내지 실온에서 트리페닐포스핀, 테트라-브로모-메탄 및 트리에틸아민으로 처리하여 2,2-디브로모-비닐 유도체(8)를 수득한다(단계 h). 문헌[Marshall, James A.; Bartley, Gary S.; Wallace, Eli M. Total Synthesis of the Pseudopterane (-)-Kallolide B, the Enantiomer of Natural (+)-Kallolide B. J. Org. Chem. (1996), 61(17), 5729-5735; and Baker, Raymond; Boyes, Alastair L.; Swain, Christopher J. Synthesis of talaromycins A, B, C, and E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1990), (5), 1415-21]에 기술된 조건에 따라 THF중에서  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서  $n\text{-BuLi}$ (헥산중 약 1.6M)으로 재배열한 후 포름알데히드( $-78^{\circ}\text{C}$  내지 실온)와 반응시켜 프로파길 알콜(9a)을 수득한다(단계 i, 코레이-푸크스(Corey-Fuchs)법을 적용함을 통한 측쇄 연장).

더 긴 측쇄를 위해, 상기와 같이 THF중에서  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서  $n\text{-BuLi}$ (헥산중 약 1.6M)로 재배열을 수행하고, 이후 DMPU와 같은 공-용매를 첨가하고 O-보호된 1-브로모-알콜(예: 1-브로모-n-테트라하이드로-피아라닐옥시알칸)과 반응시켜 O-보호된 화합물(9b)을 수득한다(단계 i). O-보호된 화합물(9b)은 탈보호되어 상응하는 알킨올(9a)이 될 수 있다(MeOH중에서 50 내지  $60^{\circ}\text{C}$ 에서, 측쇄량의 피리디늄 톨루엔-4-설포네이트의 존재하에). 알콜(9a)을  $-15^{\circ}\text{C}$ 에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서 휘니그 염기/트리플루오로메탄 설포산 무수물과 반응시키고(상응하는 트리플레이트의 동일반응계 생성) 이후  $-15^{\circ}\text{C}$  내지 실온에서 휘니그 염기 및 상응하는 아민  $\text{NHA}^1\text{A}^2$ 로 처리하여 아민(5)을 수득한다. 다르게는, 알콜(9a)을  $0^{\circ}\text{C}$  내지 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서 메탄설포닐클로라이드, 피리딘 및 DMAP로 메실화하여 메실레이트(10)를 수득한다. 메실레이트(10)를 아민(5)으로 전환시키는 것은 DMA중에서 실온에서 과량의 상응하는 아민  $\text{NHA}^1\text{A}^2$ 를 사용하거나 전술한 바와 같이 달성할 수 있다(단계 l).

화합물(5)(여기서 V는  $-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 임)은 화합물(5) 그 자체 또는 중간체(9a, 9b, 10)의 수소화에 의해 수득될 수 있다. 수소화는 EtOH 또는 MeOH중에서  $\text{Pt}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$  또는 Pd/C를 사용하여 수행되거나(포화된 유사체(5)(9a, 9b, 10) 수득) 다른 공지된 방법(예: 린들러 또는 DIBAH, REDAL)에 의한 부분 수소화로 이중 결합을 수득하고 이후 중간체를 (5)로 변형할 수 있다.

다르게는, 그룹  $\text{A}^1\text{A}^2\text{N}(\text{A}^3\text{A}^4\text{C})\text{L}(\text{A}^3$  및/또는  $\text{A}^4$ 는 H가 아님)의 도입을 위해, 화합물(8)로부터 출발하는 하기 단계가 수행되어야 한다(단계 m 또는 단계 i 및 l): L= 저급 알칸인 경우, 빌딩 블록  $\text{A}^1\text{A}^2\text{N}(\text{A}^3\text{A}^4\text{C})\text{L}$ -할로게나이드/메실레이트를 공지된 방법으로(또는 반응식 2에 기술된 방법과 유사하게) 합성하고 단계 i에 대해 전술된 바와 같은 동일한 조건하에 도입시킨다(단계 m). L=단일결합인 경우, 그룹  $\text{A}^1\text{A}^2\text{N}(\text{A}^3\text{A}^4\text{C})(\text{A}^3$  및/또는  $\text{A}^4$ 는 H가 아님)의 도입을 위해, 2단계 절차가 후속되어야 한다: 먼저 THF중에서  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서  $n\text{-BuLi}$ (헥산중 약 1.6M)을 사용한 (8)의 재배열, 이후 상응하는 알데히드( $\text{A}^3$  또는  $\text{A}^4\text{-COH}$ ) 또는 케톤( $\text{A}^3\text{COA}^4$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$  내지 실온)과 반응시켜  $\text{A}^3\text{A}^4$  치환된 프로파길 알콜(9a)을 수득하고(단계 i), 이를 예컨대 포스포르에스테르 또는 클로라이드(도시되지 않음)로 메실화 또는 변형시키고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(포스포르에스테르의 경우)의 존재하, 또는 Cu(I)Cl/Cu 청동 및 휘니그 염기(클로라이드의 경우)의 존재하에 목적하는  $\text{A}^1\text{A}^2$ -치환된 아민과 반응시켜 목적하는  $\text{A}^3, \text{A}^4$ -치환된 화합물(5)을 수득한다(단계 l). (문헌[Bartlett, Paul A.; McQuaid, Loretta A. Total synthesis of ( $\pm$ )-methyl shikimate and ( $\pm$ )-3-phosphoshikimic acid. J. Am. Chem. Soc. (1984), 106(25), 7854-60 and Cooper, Matthew A.; Lucas, Mathew A.; Taylor, Joanne M.; Ward, A. David; Williamson, Natalie M. A convenient method for the aromatic amino-Claisen rearrangement of N-(1,1-disubstituted-allyl)anilines. Synthesis (2001), (4), 621-625.] 참조).

아민(5)은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에서 실온에서 과산화수소 우레아 부가물 및 프탈산 무수물의 혼합물을 사용하여 염 또는 N-옥사이드(6)로 전환될 수 있다(단계 e).

$\text{WA}^5$ 가 보호기인 경우, 이는 분해될 수 있고 최종 잔기  $\text{WA}^5$ 는 반응식 1에서 유도체(5)에 대해 기술된 바와 같이 도입될 수 있다.

하기 시험은 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 활성을 결정하기 위해 수행되었다.

#### 인간 간 마이크로솜 2,3-옥시도스쿠알렌-라노스테롤 사이클라제(OSC)의 억제

건강한 자원자로부터의 간 마이크로솜을 인산나트륨 완충액(pH 7.4)중에 준비하였다. 또한 1mM EDTA 및 1mM 디티오트레이톨을 함유하는 동일한 완충액중에서 OSC 활성을 측정하였다. 마이크로솜을 냉 인산염 완충액중에서 0.8mg/ml 단백질까지 희석하였다. 건조 [ $^{14}\text{C}$ ]R,S-모노옥시도스쿠알렌(MOS, 12.8mCi/mmol)을 에탄올로 20nCi/ $\mu\text{l}$ 까지 희석하고 인산염 완충액-1% BSA(소 혈청 알부민)와 혼합하였다. DMSO중의 1mM 시험 물질의 스톱 용액을 인산염 완충액-1% BSA로 목적하는 농도까지 희석시켰다. 마이크로솜 40 $\mu\text{l}$ 를 시험 물질의 용액 20 $\mu\text{l}$ 와 혼합시키고 이어서 [ $^{14}\text{C}$ ]R,S-MOS 용액 20 $\mu\text{l}$ 로 반응을 개시하였다. 최종 조건은 마이크로솜 단백질 0.4mg/ml 및 인산염 완충액중의 [ $^{14}\text{C}$ ]R,S-MOS 30 $\mu\text{l}$ , pH 7.4, 80 $\mu\text{l}$ 의 전체 부피중에 알부민 0.5%, DMSO 0.1% 미만 및 에탄올 2% 미만 함유였다.

37°C에서 1시간 후에 담체로서 비방사성 MOS 25 $\mu\text{g}$  및 라노스테롤 25 $\mu\text{g}$ 을 함유하는 10% KOH-메탄올 0.6ml, 물 0.7ml 및 헥산:에테르(1:1, v/v) 0.1ml를 가하여 반응을 정지시켰다. 교반 후에, 헥산:에테르(1:1, v/v) 1ml를 각 시험관에 가하고, 이들을 다시 교반한 후 원심분리하였다. 상부 상을 유리 시험관에 옮겨담고, 하부 상을 헥산:에테르로 다시 추출하고 첫 번째 추출물과 조합하였다. 전체 추출물을 질소로 증발 건조시키고, 잔사를 헥산:에테르 50 $\mu\text{l}$ 중에 현탁시키고 실리카 겔 플레이트에 도포하였다. 용리액으로서 헥산:에테르(1:1, v/v)중에서 크로마토그래피 분리를 수행하였다. MOS 기질 및 라노스테롤 생성물에 대한 Rf값은 각각 0.91 및 0.54였다. 건조후에, 방사성 MOS 및 라노스테롤을 실리카 겔 플레이트 위에서 관찰하였다. 반응을 및 OSC 억제율을 결정하기 위해 방사능 밴드로부터 MOS 대 라노스테롤의 비율을 결정하였다.

한편으로는 100nM의 일정한 시험 물질 농도로 시험을 수행하고 대조군에 대한 OSC 억제율의 백분율을 계산하였다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 50%보다 큰 억제율을 나타낸다. 또한, 상이한 시험 물질 농도로 시험을 수행한 다음  $\text{IC}_{50}$  값, 즉 MOS의 라노스테롤로의 전환을 대조군값의 50%로 감소시키는데 요구되는 농도를 계산하였다. 본 발명의 바람직한 화합물은 1nM 내지 10 $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1 내지 100nM의  $\text{IC}_{50}$  값을 나타낸다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 예컨대 장관내, 장관외 또는 국소 투여를 위한 약학 제제의 형태인 약제로서 사용될 수 있다. 이들은 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구적으로, 예컨대 좌약의 형태로 직장내로, 예컨대 주사 용액 또는 주입 용액의 형태로 장관외적으로, 또는 예컨대 연고, 크림 또는 오일의 형태로 국소적으로 투여될 수 있다.

약학 제제의 제조는 당해 분야의 숙련자에게 친숙한 방식으로 상기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 임의적으로 다른 치료적으로 가치있는 물질과 조합하여, 적합한 무독성 불활성 치료적 양립성 고체 또는 액체 담체 물질 및 바라는 경우 통상의 약학적 보조제와 함께 본초학적 투여 형태가 되도록 함에 의해 수행될 수 있다.

적합한 담체 물질은 무기 담체 물질 뿐만 아니라 유기 담체 물질이다. 따라서, 예를 들어, 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염이 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체 물질로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐을 위한 적합한 담체 물질은 예를 들어 야채유, 왁스, 지방, 및 반고체 및 액체 폴리올이다(그러나, 연질 젤라틴 캡슐의 경우는 활성 성분의 성질에 따라 담체가 필요하지 않다). 용액 및 시럽의 제조를 위한 적합한 담체 물질은 예를 들어 물, 폴리올, 자당, 전화당 등이다. 주사 용액을 위한 적합한 담체 물질은 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 야채유이다. 좌약을 위한 적합한 담체 물질은 예를 들어 천연 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반고체 또는 액체 폴리올이다. 국소 제제를 위한 적합한 담체 물질은 글리세라이드, 반합성 및 합성 글리세라이드, 수소화된 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로즈 유도체이다.

통상적인 안정제, 보존제, 습윤 및 유화제, 컨시스턴시(consistency)-개선제, 풍미개선제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 가용화제, 착색제, 마스킹제 및 산화방지제가 약학 보조제로서 고려된다.

화학식 I의 화합물의 투여량은 제거될 질병, 연령 및 환자의 개별 조건 및 투여의 양태에 따라 변할 수 있고, 물론 각각의 특정 경우의 개별 요구에 맞추어진다. 성인 환자의 경우 병원균에 의한 국소 및 전신 감염의 예방 및 치료를 위해 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 약 50mg 내지 약 500mg의 1일 투여량이 고려된다. 콜레스테롤 저하 및 손상된 포도당 내성 및 당뇨병의 치료를 위해 성인 환자에게 1 내지 1000mg, 바람직하게는 5 내지 200mg의 1일 투여량이 편리하다. 투여량에 따라 1일 투여량을 수개의 투여 단위로 투여하는 것이 편리하다.

약학 제제는 편리하게는 화학식 I의 화합물을 약 1 내지 500mg, 바람직하게는 5 내지 200mg을 함유한다.

하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 예시하기 위해 제공된다. 그러나, 이들은 그 범위를 어떤 방식으로든 한정하고자 함이 아니다.

## 실시예

### 약어:

AcOH=아세트산, n-BuLi=n-부틸 리튬, CuI=요오드화 구리, DMF=N,N-디메틸포름아미드, Et<sub>2</sub>O=에테르=디에틸 에테르, EtOAc=에틸 아세테이트, eq.=당량, 휘니그 염기=N,N-디이소프로필에틸아민, KOtBu=칼륨 tert.부틸레이트, MeOH=메탄올, NaOtBu=나트륨 tert.부틸레이트, NEt<sub>3</sub>=트리에틸아민, Pd/C=탄소상 팔라듐, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>=테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, RT=실온, THF=테트라하이드로퓨란, TFA=트리플루오로아세트산.

### 일반적 언급

모든 반응은 아르곤 하에서 수행되었다.

최종 아민을 예비 HPLC[예컨대 RP-18, 아세토니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10%로부터 95%의 아세토니트릴]로 정제하여 상응하는 아미노 포르메이트 및 반응에 사용된 상응하는 할로게나이드 또는 메탄설폰산염의 혼합물을 수득하였다. 비율을 언제나 결정한 것은 아니었고, 최종 아미노 염의 순도는 LC-MS후에 80%보다 컸다.

### 실시예 1

#### 1.1

1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올은 퀴놀린-6-올로부터 문헌[Moore; Capaldi; J. Org. Chem., 29, 1964, 2860 or Hoenel, Michael; Vierhapper, Friedrich W.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 1933-1939]에 따라 제조될 수 있다.

#### 1.2

THF 10 ml중의 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올 750 mg(5 mmol)에 4-클로로페닐클로로포르메이트 950 mg(5 mmol)을 가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 피리딘 0.5 ml(6 mmol)를 첨가하고 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고 EtOAc에 용해시키고, 물 및 2M HCl을 첨가하였다. 무기 상을 EtOAc로 추출하고, 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1로 컬럼 크로마토그래피하여 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 600 mg(40%)을 무색 고무로서 수득하였다. MS: 303 (M, 1Cl).

#### 1.3

DMF 4 ml중의 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 304 mg(1 mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(분말화) 420 mg(3 mmol) 및 1,4-디브로모부텐 416 mg(2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 2M HCl을 첨가하고 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척

하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 조질 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 9:1-4:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(4-브로모-부트-2-에닐옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 250 mg(46%)을 무색 고분으로서 수득하였다. MS: 436 ( $\text{MH}^+$ , 1Br, 1Cl).

## 1.4

아세톤 5 ml중의 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 245 mg(0.8 mmol)에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (분말화) 323 mg(2.3 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 0.21 ml(2.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 교반하고, 여과하고 농축하였다. 잔사를 EtOAc 및 물에 용해시키고, 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 조질 생성물을 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(3-브로모-프로폭시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 210 mg(61%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 424 ( $\text{MH}^+$ , 1Br, 1Cl).

## 1.5

실시에 1.4와 유사하게, 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 및 1,4-디브로모부탄을 전환시켜 6-(4-브로모-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 438 ( $\text{MH}^+$ , 1Br, 1Cl);

## 1.6

실시에 1.4와 유사하게, 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 및 1,5-디브로모펜탄(80%)을 전환시켜 6-(5-브로모-펜틸옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 451 (M, 1Br, 1Cl).

## 1.7

DMF 3 ml중의 6-(4-브로모-부트-2-에닐옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 153 mg(0.35 mmol)에 N-알릴메틸아민 71 mg(1 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (분말화) 140 mg(1 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 아세톤 8 ml를 첨가하고, 현탁액을 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 95 mg(64%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 426 (M, 1Cl).

## 1.8

DMF 5 ml중의 6-(3-브로모-프로폭시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 210 mg(0.49 mmol)에 N-알릴메틸아민 191  $\mu\text{l}$ (2 mmol) 및 NaH 106 mg(4.2 mmol, 헥산중 50%)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 에테르 및 물로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 6-[3-(알릴-메틸-아미노)-프로폭시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 70 mg(34%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 415 ( $\text{MH}^+$ , 1Cl).

## 1.9

실시에 1.8과 유사하게, 6-(5-브로모-펜틸옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 및 N-알릴메틸아민을 전환시켜 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 443 ( $\text{MH}^+$ , 1Cl).

## 1.10

6-(4-브로모-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 240 mg(0.55 mmol) 및 N-알릴메틸아민 260  $\mu$ l(2.7 mmol)를 DMF 5 ml중에서 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르 및 물로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 154 mg(66%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 429 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## 실시예 2

### 2.1

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90 ml중의 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올 9.7 g(65 mmol)에 디-tert.-부틸-디카보네이트 13.7 g(62.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 Et<sub>2</sub>O에 용해시켰다. KHSO<sub>4</sub>의 희석된 수용액을 첨가하고 무기 상을 Et<sub>2</sub>O로 추출하고, 조합된 유기 상을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 16.2 g(99%)을 밝은 황색 결정으로서 수득하였다. MS: 249 (M).

### 2.2

아세톤 200 ml중의 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 11.6 g(46.5 mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(분말화) 18.6 g(134.8 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 13.7 g(115.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 4시간 동안 교반하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공중에서 농축하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 무기 상을 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 조질 생성물을 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 9:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(4-브로모-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 11.1 g(63%)을 무색 오일로서 수득하였다, MS: 383 (M, 1Br).

### 2.3

실시예 2.2와 유사하게, 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 1,4-디브로모부탄을 전환시켜 6-(4-브로모-부트-2-에닐옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 381 (M, 1Br);

### 2.4

실시예 2.2와 유사하게, 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 1,5-디브로모헥탄을 전환시켜 6-(5-브로모-펜틸옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(63%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 397 (M, 1Br);

### 2.5

실시예 2.2와 유사하게, 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 1,6-디브로모헥산을 전환시켜 6-(6-브로모-헥실옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(40%)를 밝은 녹색 오일로서 수득하였다. MS: 412 (MH<sup>+</sup>, 1Br);

### 2.6

6-(5-브로모-펜틸옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 1.5 g(3.75 mmol)을 DMF 8 ml 중의 N-알릴-메틸아민 355 mg(5 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(분말화) 830 mg(6 mmol)으로 60℃에서 3시간 동안 처리하였다. 혼

합물을 진공중에서 농축하고, 아세톤에 용해시키고 여과하였다. 여액을 농축하고 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 1.05 g(72%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 389 ( $\text{MH}^+$ ).

## 2.7

실시에 2.6과 유사하게, 6-(6-브로모-헥실옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 N-알릴-메틸아민을 전환시켜 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 고무로서 수득하였다. MS: 403 ( $\text{MH}^+$ ).

## 2.8

실시에 2.6과 유사하게, 6-(4-브로모-부트-2-에닐옥시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 N-알릴-메틸아민을 전환시켜 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 373 ( $\text{MH}^+$ ).

## 2.9

6-(4-브로모-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 5.0 g(13.0 mmol)을 DMF 100 ml중의 N-알릴-메틸아민 3.66 g(51.5 mmol)으로 50°C에서 30분 동안 처리하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고,  $\text{Et}_2\text{O}$  및 물에 용해시켰다. 무기 층을  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 추출하고, 조합된 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 3.6 g(74%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 375 ( $\text{MH}^+$ ).

## 2.10

실시에 2.9와 유사하게, 6-(4-브로모-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 디에틸아민을 전환시켜 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다.

## 실시예 3

### 3.1

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 ml중의 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 3.64 g(9.7 mmol)을 TFA 3.5 ml로 0°C에서 처리하고, 용액을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하고 잔사를  $\text{NaHCO}_3$ 의 포화 수용액과 에테르의 혼합물에 용해시켰다. 무기 상을 에테르로 추출하고 조합된 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켜 알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민 1.85 g(69%)을 수득하였다. MS: 275 ( $\text{MH}^+$ ).

### 3.2

실시에 3.1과 유사하게, 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 전환시켜 알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민(조질)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS: 273 ( $\text{MH}^+$ ).

### 3.3

실시에 3.1과 유사하게, 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 전환시켜 알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민(82%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 289 (MH<sup>+</sup>);

### 3.4

실시에 3.1과 유사하게, 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 전환시켜 알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민(93%)을 무색 고무로서 수득하였다. MS: 303 (MH<sup>+</sup>);

### 3.5

실시에 3.1과 유사하게, 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 전환시켜 디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. MS: 277 (MH<sup>+</sup>).

### 3.6

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml중의 알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민 54 mg(0.2 mmol)에 휘니그 염기 3방울 및 4-클로로벤젠 설포닐클로라이드 527 mg(0.25 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축하고 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 알릴-{4-[1-(4-클로로-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시]-부트-2-에닐}-메틸-아민 70 mg(78%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 447 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 3.7

실시에 3.6과 유사하게, 알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민 및 4-클로로벤젠 설포닐클로라이드를 전환시켜 알릴-{5-[1-(4-클로로-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시]-펜틸}-메틸-아민(70%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 462 (M, 1Cl).

### 3.8

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml중의 알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민 60.4 mg(0.2 mmol)에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 ml중의 휘니그 염기 1방울 및 4-클로로페닐 클로로포르메이트 57 mg(0.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축하고 잔사를 에테르 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 용해시켰다. 무기 상을 에테르로 추출하고 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1로 컬럼 크로마토그래피하여 6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 46 mg(50%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 457 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 3.9

DMF 1.4 ml중의 디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민 70 mg(0.25 mmol)에 휘니그 염기 87  $\mu$ l(0.5 mmol) 및 벤질 클로로포르메이트 54  $\mu$ l(0.38 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하고 잔사를 에테르 및 0.1M NaOH에 용해시켰다. 무기 상을 에테르로 추출하고 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1로 컬럼 크로마토그래피하여 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 벤질 에스테르 40 mg(38%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 411 (MH<sup>+</sup>).

### 3.10

실시에 3.9와 유사하게, 디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민 및 4-클로로페닐 클로로포르메이트를 전환시켜 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 431 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 3.11

실시에 3.9와 유사하게, 디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민 및 헥실클로로포르메이트를 전환시켜 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 헥실 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 405 (MH<sup>+</sup>).

### 3.12

실시에 3.9와 유사하게, 디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민 및 4-브로모페닐 클로로포르메이트를 전환시켜 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-브로모-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 475 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 3.13

실시에 3.9와 유사하게, 디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민 및 4-플루오로페닐 클로로포르메이트를 전환시켜 6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-플루오로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 415 (MH<sup>+</sup>).

### 3.14

실시에 3.9와 유사하게, 알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민 및 에틸클로로포르메이트를 전환시켜 6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르를 갈색 오일로서 수득하였다. MS: 345 (MH<sup>+</sup>).

## 실시예 4

### 4.1

피리딘 2.5 ml중의 6-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 1.0 g(4 mmol)에 트리플루오로메탄설포산 무수물 0.72 ml(43.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 및 Et<sub>2</sub>O를 첨가하고, 무기 상을 Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 조합된 유기 상을 2M HCl 및 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 헥산으로 컬럼 크로마토그래피하여 6-트리플루오로메탄설포닐옥시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 850 mg(56%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS: 381 (M).

### 4.2

피페리딘 5 ml중의 6-트리플루오로메탄설포닐옥시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 850 mg(2.2 mmol)에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 128.0 mg(0.1 mmol), 이후 요오드화 구리 21.0 mg(0.1 mmol)을 첨가하였다. 용액을 증발시키고 아르곤으로 플러싱한 후 4-펜틴올 210  $\mu$ l(2.2 mmol)를 80℃에서 45분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 4-펜틴올 0.2 ml(2.1 mmol)를 첨가하고 용액을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 첨가하고, 2M HCl로 산성화시키고 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2/MeOH 30:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(5-하이드록시-펜트-1-에닐)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 650 mg(92%)을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. MS: 316 (MH<sup>+</sup>).

### 4.3



에탄올 30 ml중의 6-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 850 mg(2.7 mmol)을 10% Pd/C의 존재하에 밤새 수소화시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(5-하이드록시-펜트)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 450 mg(68%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 319 (M).

#### 4.4

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15 ml중의 6-(5-하이드록시-펜트)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 450 mg(1.43 mmol)에 메탄설포닐 클로라이드 0.15 ml(1.9 mmol) 및 트리에틸아민 0.63 ml(4.5 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 1M HCl을 첨가하였다. 무기 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(5-메탄설포닐옥시-펜트)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 560 mg(98%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 397 (M).

#### 4.5

DMF 5 ml중의 6-(5-메탄설포닐옥시-펜트)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 560 mg(1.4 mmol)에 N-알릴메틸아민 2.5 ml(26.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 70℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축하고 물 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다. 2M NaOH를 첨가하고 무기 상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 470 mg(89%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 373 (MH<sup>+</sup>).

#### 4.6

실시에 3.1과 유사하게 6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 TFA로 처리하여 알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일)-펜트]-아민을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 272 (M).

#### 4.7

실시에 3.6과 유사하게 알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일)-펜트]-아민을 4-클로로벤젠-설포닐 클로라이드와 반응시켜 알릴-[5-[1-(4-클로로-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일]-펜트]-메틸-아민을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 447 (MH<sup>+</sup>, 1Cl);

#### 4.8

실시에 3.6과 유사하게 알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일)-펜트]-아민을 4-브로모벤조일설포닐 클로라이드로 처리하여 알릴-[5-[1-(4-브로모-벤젠설포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일]-펜트]-메틸-아민을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. MS: 491 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 실시예 5

#### 5.1

문헌[Gordon W. Gribble, Joseph H. Hoffmann Synthesis 1977, 859-860]에 기술된 방법과 유사하게, 하기 반응을 수행시켰다. 아세트산 270 ml중의 5-벤질옥시인돌 22.3 g (0.1 mol)의 예비냉각된 용액에, NaCNBH<sub>3</sub> 19 g(0.3 mol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 부피를 1/3로 감소시키고 물 300 ml에 부었다. KOH를 냉각하게 첨가하고 용액을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발시켜 5-벤질옥시-2,3-디하이드로-1H-인돌 20.1 g(89%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 225 (M).

## 5.2

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  250 ml중의 5-벤질옥시-2,3-디하이드로-1H-인돌 20 g(89 mmol)을 디-tert.-부틸디카보네이트 20 g(91.6 mmol)으로 0℃에서 1시간 동안 처리하고 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축하고 에테르 및 0.5M HCl로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 조질 물질을 헥산으로 저작하여 5-벤질옥시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 23 g(71%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 325 (M).

## 5.3

메탄올 250 ml중의 5-벤질옥시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 23 g(68.6 mmol)을 10% Pd/C 2.5 g으로 2시간 동안 수소화시켰다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축하고 실리카 겔 상에서 MeOH/EtOAc 1:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-하이드록시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 14.4 g(90%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 235 (M).

## 5.4

DMF 12 ml중의 5-하이드록시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 514 mg(2.3 mmol)을 분말화  $\text{K}_2\text{CO}_3$  830 mg(6 mmol) 및 1,4-디브로모부텐 1070 mg(5 mmol)으로 처리하였다. 현탁액을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 에테르 및 물로 희석시켰다. 수성 상을 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 5-(4-브로모-부트-2-에닐옥시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 270 mg(31%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 368 ( $\text{MH}^+$ , 1Br).

## 5.5

DMF 3 ml중의 5-(4-브로모-부트-2-에닐옥시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 214 mg(0.6 mmol)을 N-알릴메틸아민 213 mg(3 mmol)으로 50℃에서 0.5시간 동안 처리하였다. 혼합물을 에테르 및 물로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발시켜 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 180 mg(83%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 359 ( $\text{MH}^+$ ).

## 실시예 6

## 6.1

5-벤질옥시인돌 2.23 g(10 mmol)을 아세트산 25 ml 및 메탄올 25 ml중에서 10% Pd/C 500 mg으로 수소화시켜 조질 2,3-디하이드로-1H-인돌-5-올 2 g을 수득하였다.

## 6.2

THF 10 ml중의 2,3-디하이드로-1H-인돌-5-올 0.7 g(5 mmol)에, N,N-디이소프로필에틸아민 1.7 ml(10 mmol) 및 4-클로로페닐-클로로포르메이트 0.5 ml(3.6 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 에테르/1M HCl에 재용해시키고, 무기 상을 에테르로 추출하고 조합된 유기 상을 물로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 증발시켜 5-하이드록시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 420 mg(29%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 289 (M, 1Cl).

## 6.3

아세톤 5 ml중의 5-하이드록시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 290 mg(1 mmol)을  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (분말화) 320 mg(3 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 0.23 ml(2 mmol)로 처리하였다. 현탁액을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 에테르 및 물로 희석하였다. 수성 상을 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 5-(4-브로모-부톡시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 210 mg(49%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 423 (M, 1Br, 1Cl).

#### 6.4

DMF 2 ml중의 5-(4-브로모-부톡시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 106 mg(0.25 mmol)을 N-알릴메틸아민 71 mg(1 mmol)으로 50℃에서 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축하고 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 68 mg(66%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 415 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 실시예 7

#### 7.1

아세톤 90 ml중의 5-하이드록시-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 9.41 g(40 mmol)을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(분말화) 16.6 g(6 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 17.3 g(5 mmol)으로 처리하였다. 현탁액을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고 농축하였다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 컬럼 크로마토그래피하여 5-(4-브로모-부톡시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 8.8 g(60%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 370 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

#### 7.2

DMF 10 ml중의 5-(4-브로모-부톡시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 8.8 g(24 mmol)을 N-알릴메틸아민 7.11 g(100 mmol)으로 50℃에서 4시간 동안 처리하였다. 용액을 진공중에서 농축하고 잔사를 에테르 및 물에 재용해시켰다. 2M NaOH를 첨가하고 무기 상을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1-9:1의 구배로 컬럼 크로마토그래피하여 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 7.4 g(85%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 361 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.3

실시예 7.2와 유사하게, 5-(4-브로모-부톡시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 메톡시에틸-에틸아민을 전환시켜 5-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.4

실시예 7.2와 유사하게, 5-(4-브로모-부톡시)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 에틸아미노에탄올을 전환시켜 5-{4-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 황색 오일로서 수득하였다. MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.5

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15 ml중의 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 7.3 g(20.2 mmol)에 트리플루오로아세트산 10 ml를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3시간 동안 교반하고 진공중에서 농축하였다. 물 및 2M NaOH를 첨가하고 무기 상을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 증발시켜 알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민 5.2 g(98%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS: 261 (MH<sup>+</sup>).

## 7.6

실시에 7.5와 유사하게, 5-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 전환시켜 [4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-(2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. MS: 279 (MH<sup>+</sup>).

## 7.7

실시에 7.5와 유사하게, 5-{4-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 전환시켜 2-{[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-에틸-아미노}-에탄올을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 279 (MH<sup>+</sup>).

## 7.8

디옥산 0.5 ml중의 [4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-(2-메톡시-에틸)-메틸-아민 220 mg(0.8 mmol)을 디옥산 0.5 ml중의 클로로-티오포름산 (4-클로로-페닐)에스테르 186 mg(0.9 mmol)으로 0℃에서 처리하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물 및 에테르로 희석하고 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액을 첨가하였다. 무기 층을 에테르로 추출하고, 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1로 컬럼 크로마토그래피하여 5-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르 230 mg (64%)을 황색 점성 오일로서 수득하였다. MS: 449 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## 7.9

실시에 7.8과 유사하게, 2-{[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-에틸 아미노}-에탄올 및 클로로-티오포름산 (4-클로로-페닐)에스테르를 전환시켜 5-{4-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-부톡시}-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르를 황색 점성 오일로서 수득하였다. MS: 449 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## 7.10

실시에 7.8과 유사하게, 알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민 및 클로로-티오포름산 (4-클로로-페닐)에스테르를 전환시켜 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르를 밝은 회색 왁스상 고체로서 수득하였다. MS: 431 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## 7.11

실시에 7.8과 유사하게, 알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민 및 클로로-티오포름산 (4-클로로-페닐)에스테르를 전환시켜 5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르를 밝은 황색 점성 오일로서 수득하였다. MS: 415 (MH<sup>+</sup>).

## 실시예 8

## 8.1

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml중의 5-브로모-인돌린 4 g(20 mmol)을 디.-tert.-부틸디카보네이트 4.4 g(20 mmol)으로 실온에서 밤새 처리하였다. 반응 혼합물을 진공중에서 농축하고 헥산으로 저작하여 5-브로모-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 5.3 g(89%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: 297 (M, 1Br).

## 8.2

피페리딘 25 ml중의 5-브로모-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 3.73 g(12.5 mmol)에 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐 722 mg(0.63 mmol) 및 CuI 120 mg(0.625 mmol)을 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 퍼징하고 45분의 기간에 걸쳐 80℃로 가열하고, 이 동안 4-펜틴올 0.9 ml(9.4 mmol)를 첨가하였다. 추가의 4-펜틴올 0.9 ml(9.4 mmol)를 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물에 붓고 2M HCl을 첨가하였다. 무기 상을 에테르로 추출하고, 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 헥산/EtOAc 4:1 - 2:1로 실리카 겔 상에서 정제하여 5-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 3.0 g(79%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. MS: 302 (MH<sup>+</sup>). (또한 문헌[Stara, Irena G.; Stary, Ivo; Kollarovic, Adrian; Teply, Filip; Saman, David; Fiedler, Pavel. Coupling reactions of halobenzenes with alkynes. The synthesis of phenylacetylenes and symmetrical or unsymmetrical 1,2-diphenylacetylenes. Collect. Czech. Chem. Commun. (1999), 64(4), 649-672] 참조)

## 8.3

MeOH 60 ml중의 5-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.8 g(9.3 mmol)을 10% Pd/C로 수소화시켜 5-(5-하이드록시-펜틸)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.8 g(정량적)을 무색 점성 오일로서 수득하였다. MS: 305 (M).

## 8.4

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml중의 5-(5-하이드록시-펜틸)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.75 g(9 mmol)에, 메탄설포닐 클로라이드 0.87 ml(11 mmol) 및 트리에틸아민 3.8 ml(27 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 진공중에서 농축하여 조질 5-(5-메탄설포닐옥시-펜틸)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 황색 점성 오일로서 수득하였다. MS: 384 (MH<sup>+</sup>). 조질 물질을 DMF 5 ml 및 N-알틸메틸아민 5 ml(50 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하고, 농축하고 잔사를 물 및 에테르에 용해시키고, 2M NaOH를 첨가하고 무기 상을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH 9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 5-[5-(알틸-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.5 g(72%)을 무색 액체로서 수득하였다. MS: 359 (MH<sup>+</sup>).

## 8.5

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml중의 5-[5-(알틸-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.45 g(6.8 mmol)을 TFA 4 ml로 0℃에서 처리하였다. 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하고 잔사를 에테르 및 물에 용해시켰다. 2M NaOH를 첨가하고 무기 상을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 알틸-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민 1.65 g(94%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 259 (MH<sup>+</sup>).

## 8.6

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml중의 알틸-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민 130 mg(0.5 mmol)에 휘니그 염기 0.34 ml(2 mmol)를 첨가한 후, 4-클로로페닐 클로로포르메이트 0.28 ml(2 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축하고 0.1M NaOH 및 에테르에 용해시켰다. 무기 상을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 5-[5-(알틸-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 160 mg(77%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 413 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## 8.7

디옥산 0.5 ml중의 알틸-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민 130 mg(0.5 mmol)을 클로로티오-포름산-O-(4-클로로페닐)-에스테르 0.072 ml(0.5 mmol)로 15℃에서 처리하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 농축

하고 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>MeOH 99:1 - 97:3의 구배로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르 92 mg을 무색 오일로서 수득하였다. 상응하는 아세트산 염을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중의 아세트산으로 처리함에 의해 제조하여 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르-아세트산 101 mg을 밝은 갈색 점성 오일로서 수득하였다. MS: 429 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 실시예 9

건조 디옥산 0.35 ml중의 상응하는 아민 0.153 mmol의 용액을 건조 디옥산 0.54 ml중의 상응하는 이소시아네이트 0.23 mmol로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 방치하였다. 생성된 반응 혼합물을 포름산 0.15 ml로 처리하고 예비 HPLC[RP-18, 아세트니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10% - 95% 아세트니트릴]로 정제하였다. 증발시킨 후 생성된 화합물을 아미노 포르메이트로서 수득하였다.

번호	화합물	MS MH <sup>+</sup>	아민	이소시아네이트
9.1	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	416	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2,4-디플루오로페닐-이소시아네이트
9.2	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드	398	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-플루오로페닐-이소시아네이트
9.3	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 p-톨릴아미드	394	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-메틸페닐-이소시아네이트
9.4	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드	458 (1 Br)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-브로모페닐-이소시아네이트
9.5	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드	440	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2,4-디메톡시-페닐-이소시아네이트

9.6	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드	410	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-메톡시페닐-이소시아네이트
9.7	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 나프탈렌-2-일아미드	430	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2-나프탈페닐-이소시아네이트
9.8	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드	422	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-아세틸페닐-이소시아네이트
9.9	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	414	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	2,4-디플루오로페닐-이소시아네이트
9.10	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드	396	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-플루오로페닐-이소시아네이트
9.11	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 p-톨릴아미드	392	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-메틸페닐-이소시아네이트
9.12	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드	456 (1 Br)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-브로모페닐-이소시아네이트
9.13	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드	438	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	2,4-디메톡시-페닐-이소시아네이트

9.14	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드	408	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-메톡시페닐-이소시아네이트
9.15	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 나프탈렌-2-일아미드	428	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	2-나프틸페닐-이소시아네이트
9.16	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드	420	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-아세틸페닐-이소시아네이트
9.17	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드	434	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-아세틸페닐-이소시아네이트
9.18	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드	422.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-메톡시페닐-이소시아네이트
9.19	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드	406.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	p-톨릴-이소시아네이트
9.20	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 나프탈렌-1-일아미드	442.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	1-나프틸-이소시아네이트

9.21	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	428.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	2,4-디플루오로페닐-이소시아네이트
9.22	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	478.2	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐-이소시아네이트
9.23	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드	410.2	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로페닐-이소시아네이트
9.24	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드	452.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	2,4-디메톡시-페닐-이소시아네이트
9.25	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-메틸설파닐-페닐)-아미드	438.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-(메틸티오)-페닐-이소시아네이트
9.26	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드	470.1 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-브로모페닐-이소시아네이트

9.27	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 벤질아미드	406.3	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	벤질-이소시아네이트
9.28	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-부틸-페닐)-아미드	448.2	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-N-부틸페닐-이소시아네이트

9.29	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 페네틸-아미드	420	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	페네틸-이소시아네이트
9.30	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드	436	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-톨릴-이소시아네이트
9.31	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드	440	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-플루오로페닐-이소시아네이트
9.32	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드	500 (1 Br)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-브로모페닐-이소시아네이트
9.33	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-부틸-페닐)-아미드	478	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-부틸페닐-이소시아네이트

9.34	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	430	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	2,4-디플루오로페닐-이소시아네이트
9.35	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드	412	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로페닐-이소시아네이트
9.36	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드	408	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-메틸페닐-이소시아네이트
9.37	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드	472 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-브로모페닐-이소시아네이트
9.38	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (2,4-디메톡시-페닐)-아미드	454	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	2,4-디메톡시-페닐-이소시아네이트
9.39	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-메톡시-페닐)-아미드	424	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-메톡시페닐-이소시아네이트
9.40	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 나프탈렌-2-일아미드	444	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	2-나프틸페닐-이소시아네이트
9.41	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-아세틸-페닐)-아미드	436	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-아세틸페닐-이소시아네이트

9.42	6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드	414	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로페닐-이소시아네이트
9.43	6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴아미드	410	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-메틸페닐-이소시아네이트
9.44	6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-브로모-페닐)-아미드	474 (1 Br)	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-브로모페닐-이소시아네이트

실시예 10



건조 디옥산 0.35 ml중의 상응하는 아민 0.153 mmol의 용액을 휘니그 염기(0.46 mmol; 3 당량) 및 건조 디옥산 0.54 ml중의 상응하는 클로로포르메이트 0.2 mmol로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 방치하고 생성된 반응 혼합물을 포름산 0.15 ml로 처리하고 예비 HPLC[RP-18, 아세트니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10% - 95% 아세트니트릴]로 정제하였다. 증발시킨 후 생성된 화합물을 아미노 하이드로클로라이드와 포르메이트의 혼합물로서 수득하였다.

번호	화합물	MS MH <sup>+</sup>	1.유리체	2.유리체
10.1	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-니트로-페닐 에스테르	438	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-니트로페닐-클로로포르메이트
10.2	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 핵심 에스테르	401	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	핵심-클로로포르메이트
10.3	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-브로모-페닐 에스테르	471 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-브로모페닐-클로로포르메이트
10.4	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소부틸 에스테르	373	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	이소부틸-클로로포르메이트
10.5	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 페닐 에스테르	393	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	페닐-클로로포르메이트

10.6	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-메톡시-페닐 에스테르	423	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-메톡시페닐-클로로포르메이트
10.7	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴 에스테르	407	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	p-톨릴-클로로포르메이트
10.8	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-메톡시카보닐-페닐 에스테르	451	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-메톡시-카보닐-페닐 클로로포르메이트
10.9	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 부틸 에스테르	373	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	부틸-클로로포르메이트
10.10	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-플루오로-페닐 에스테르	411	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로페닐-클로로포르메이트
10.11	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-핵심옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-브로모-페닐 에스테르	501 (1 Br)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-핵심]-아민	4-브로모페닐-클로로포르메이트
10.12	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-핵심옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-플루오로-페닐 에스테르	441	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-핵심]-아민	4-플루오로페닐-클로로포르메이트

10.13	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-핵심옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 p-톨릴 에스테르	437	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-핵심]-아민	4-톨로일-클로로포르메이트
10.14	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-핵심옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 핵심 에스테르	431	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-핵심]-아민	핵심-클로로포르메이트

10.15	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 4-메톡시-페닐 에스테르	453	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-메톡시페닐-클로로포르메이트
-------	--	-----	---	------------------

### 실시예 11

건조 DMF 0.5 ml중의 상응하는 아민 0.133 mmol의 용액을 차례로 상응하는 산 0.17 mmol(1.3 당량), 휘니그 염기 0.266 mmol(2 당량), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 0.266 mmol(2 당량) 및 촉매량의 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(약 0.02 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 방치하였다. 생성된 반응 혼합물을 포름산 0.15 ml로 처리하고 예비 HPLC[RP-18, 아세토니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10% - 95% 아세토니트릴]로 정제하였다. 증발시킨 후, 생성된 화합물을 아미노 하이드로클로라이드와 포르메이트의 혼합물로써 수득하였다.

번호	화합물	MS MH <sup>+</sup>	아민	산
11.1	{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-브로모-페닐)-메타논	443 (1 Br)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-브로모벤조산
11.2	3-{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보닐}-벤조니트릴	390	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	3-시아노벤조산
11.3	{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메타논	383	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-플루오로벤조산
11.4	{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메타논	449 (1 Br)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	5-브로모티오펜-2-카복실산
11.5	{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-클로로-페닐)-메타논	399 (1 Cl)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-클로로-벤조산

11.6	{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-페닐-메타논	365	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	벤조산
11.7	{5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메타논	433	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-트리플루오로메틸 벤조산
11.8	{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-브로모-페닐)-메타논	441 (1 Br)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-브로모벤조산
11.9	3-{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보닐}-벤조니트릴	388	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	3-시아노벤조산
11.10	{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메타논	381	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-플루오로벤조산
11.11	{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메타논	447 (1 Br)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	5-브로모티오펜-2-카복실산
11.12	{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-(4-클로로-페닐)-메타논	397 (1 Cl)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-클로로벤조산
11.13	{5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-일}-페닐-메타논	363	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	벤조산

11.14	3-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-벤조니트릴	402	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	3-시아노벤조산
11.15	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-브로모-페닐)-메타논	455 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-브로모벤조산
11.16	1-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-2-(2,4-디플루오로-페닐)-메타논	427	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	2,4-디플루오로페닐아세트산
11.17	1-(4-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-페닐)-메타논	419	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	아세토페논-4-카복실산
11.18	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메타논	461 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	5-브로모티오펜-2-카복실산
11.19	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(3-클로로-페닐)-메타논	411 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	3-클로로벤조산

11.20	1-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-2-(4-플루오로-페닐)-메타논	409	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로페닐아세트산
11.21	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메타논	395	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로벤조산
11.22	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-클로로-페닐)-메타논	411 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-클로로벤조산
11.23	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메타논	445	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-(트리플루오로메틸)벤조산
11.24	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-피리딘-3-일-메타논	378	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	니코틴산
11.25	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-메타논	409	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로-3-메틸 벤조산

11.26	3-{6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-벤조니트릴	432	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	3-시아노페닐벤조산
11.27	{6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-브로모-페닐)-메타논	485 (1 Br)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-브로모페닐벤조산
11.28	{6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메타논	491 (1 Br)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	2-브로모티오펜-5-카복실산
11.29	{6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메타논	425	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-플루오로페닐벤조산

11.30	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-브로모-페닐)-메탄논	457 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-브로모벤조산
11.31	3-{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐}-벤조니트릴	404	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	3-시아노벤조산
11.32	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄논	397	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로벤조산

11.33	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(5-브로모-티오펜-2-일)-메탄논	463 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	5-브로모티오펜-2-카복실산
11.34	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-클로로-페닐)-메탄논	413 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-클로로벤조산
11.35	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-페닐-메탄논	379	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	벤조산
11.36	{6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일}-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메탄논	447	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-트리플루오로메틸 벤조산
11.37	(4-브로모-페닐)-[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-메탄논	459 (1 Br)	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-브로모벤조산
11.38	3-[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐]-벤조니트릴	406	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	3-시아노벤조산

11.39	[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-(4-플루오로-페닐)-메탄논	399	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로벤조산
11.40	(5-브로모-티오펜-2-일)-[6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-메탄논	465 (1 Br)	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	5-브로모티오펜-2-카복실산

## 실시예 12

상응하는 아민 0.133 mmol의 용액을 건조 디옥산 0.35 ml중의 상응하는 이소티오시아네이트 0.17 mmol(1.3 당량)로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 방치하고, 포름산 0.15 ml로 처리하고 예비 HPLC[RP-18, 아세트오니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10% - 95% 아세트오니트릴]로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시킨 후, 화합물을 아미노 포르메이트로서 수득하였다.

번호	화합물	MS MH <sup>+</sup>	아민	이소티오시아네이트
12.1	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드	430 (1 Cl)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-클로로페닐-이소티오시아네이트
12.2	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥틸아미드	416	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	사이클로헥틸-이소티오시아네이트

12.3	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실메틸-아미드	416	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	사이클로헥산-메틸-이소티오시아네이트
12.4	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드	444 (1 Cl)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-클로로벤질-이소티오시아네이트
12.5	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	464	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-트리플루오로메틸-페닐-이소티오시아네이트

12.6	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드	428	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-플루오로벤질-이소티오시아네이트
12.7	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 벤질아미드	410	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	벤질-이소티오시아네이트
12.8	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실아미드	402	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	사이클로헥실-이소티오시아네이트
12.9	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드	428 (1 Cl)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-클로로페닐-이소티오시아네이트
12.10	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥틸아미드	414	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	사이클로헥틸-이소티오시아네이트
12.11	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 사이클로헥실메틸-아미드	414	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	사이클로헥실메틸-이소티오시아네이트
12.12	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드	442 (1 Cl)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-클로로벤질-이소티오시아네이트
12.13	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	462	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-트리플루오로메틸-페닐-이소티오시아네이트

12.14	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드	426	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-플루오로벤질-이소티오시아네이트
12.15	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (3-메틸-부틸)-아미드	390	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	1-이소티오시아나토-3-메틸-부탄
12.16	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (푸란-2-일메틸)-아미드	400	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2-퍼푸릴-이소티오시아네이트
12.17	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 에틸아미드	348	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	이소티오시아나토-에탄
12.18	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 부틸아미드	376	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	이소티오시아나토-부탄
12.19	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (2-메틸-부틸)-아미드	390	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	1-이소티오시아나토-2-메틸-부탄
12.20	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (2-메톡시-에틸)-아미드	378	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	1-이소티오시아나토-2-메톡시-에탄
12.21	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-부틸-페닐)-아미드	452	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	1-부틸-4-이소티오시아나토-벤젠

12.22	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-아미드	404	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2-테트라하이드로-퍼푸릴-이소티오시아네이트
12.23	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드	444 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-클로로페닐-이소티오시아네이트
12.24	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실아미드	430	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	사이클로헥실-이소티오시아네이트
12.25	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실메틸-아미드	430	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	사이클로헥산-메틸-이소티오시아네이트
12.26	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드	458 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-클로로벤질-이소티오시아네이트
12.27	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	478	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-트리플루오로메틸-페닐-이소티오시아네이트
12.28	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드	442	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로벤질-이소티오시아네이트

12.29	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 벤질아미드	424	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	벤질-이소티오시아네이트
12.30	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실아미드	416	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	사이클로헥실-이소티오시아네이트
12.31	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드	472 (1 Cl)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	p-클로로페닐-이소티오시아네이트
12.32	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 사이클로헥실아미드	458	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	사이클로헥실-이소티오시아네이트

### 실시예 13

건조 디옥산 0.5 ml중의 상응하는 아민 0.14 mmol의 용액을 건조 디옥산 0.35 ml중의 상응하는 클로로티오노포르메이트 0.14 mmol의 용액으로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 방치하고, 포름산 0.15 ml로 처리하고 예비 HPLC[RP-18, 아세토니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10% - 95% 아세토니트릴]로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시킨 후, 화합물을 아미노 하이드로클로라이드와 포르메이트의 혼합물로서 수득하였다.

번호	화합물	MS MH <sup>+</sup>	아민	티오노포르메이트
13.1	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 0-(4-플루오로-페닐) 에스테르	413	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-플루오로페닐-클로로-티오노포르메이트
13.2	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 0-페닐 에스테르	395	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	페닐-클로로-티오노포르메이트

13.3	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 0-p-톨릴 에스테르	409	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	p-톨릴-클로로-티오노포르메이트
13.4	6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 0-(4-플루오로-페닐) 에스테르	431	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로-페닐-클로로-티오노포르메이트
13.5	6-(4-디에틸아미노-부톡시)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 0-(4-클로로-페닐) 에스테르	447 (1 Cl)	디에틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-클로로-페닐-클로로-티오노포르메이트

13.6	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 0-(4-플루오로-페닐) 에스테르	429	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로-페닐-클로로-티오노포르메이트
13.7	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 0-(4-클로로-페닐) 에스테르	445 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-클로로-페닐-클로로-티오노포르메이트
13.8	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보티오산 0-페닐 에스테르	411	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	페닐-클로로-티오노포르메이트

#### 실시예 14

건조 디옥산 0.75 ml중의 상응하는 아민 0.135 mmol의 용액을 트리에틸아민 5 당량으로 처리한 후 건조 디옥산 0.25 ml중의 상응하는 설파모일클로라이드 0.175 mmol(1.3 당량)의 용액으로 처리하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 방치하고, 포름산 0.15 ml로 처리하고 예비 HPLC[RP-18, 아세트오니트릴(0.1% HCOOH)/물(0.1% HCOOH), 10% - 95% 아세트오니트릴]로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시킨 후, 생성된 화합물을 아미노 하이드로클로라이드와 포르메이트의 혼합물로서 수득하였다.

번호	화합물	MS MH <sup>+</sup>	아민	설파모일클로라이드
14.1	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드	450 (1 Cl)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-클로로페닐-설파모일클로라이드
14.2	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 p-톨릴아미드	430	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-메틸페닐-설파모일클로라이드
14.3	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드	441	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-시아노페닐-설파모일클로라이드
14.4	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드	446	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-메톡시페닐-설파모일클로라이드
14.5	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드	452	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	3,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드

14.6	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드	434	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	3-플루오로페닐-설파모일클로라이드
------	--	-----	---	--------------------

			인	
14.7	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	452	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.8	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드	452	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	2,5-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.9	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드	494 (1 Br)	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	4-브로모페닐-설파모일클로라이드
14.10	5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 페닐아미드	416	알릴-[4-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-부틸]-메틸-아민	페닐-설파모일클로라이드
14.11	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 페닐아미드	414	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	페닐-설파모일클로라이드
14.12	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드	448 (1 Cl)	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-클로로페닐-설파모일클로라이드
14.13	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	450	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	2,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드

14.14	5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드	432	알릴-[5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜틸]-메틸-아민	4-플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.15	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드	462 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-클로로페닐-설파모일클로라이드
14.16	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드	446	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.17	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드	506 (1 Br)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-브로모페닐-설파모일클로라이드
14.18	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (p-톨릴)-아미드	442	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	p-톨릴-설파모일클로라이드
14.19	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드	464	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	3,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드

14.20	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	496	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-트리플루오로메틸-페닐-설파모일클로라이드
14.21	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드	446	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	3-플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.22	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드	453	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-시아노페닐-설파모일클로라이드
14.23	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	464	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	2,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드



14.24	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드	458	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	4-메톡시페닐-설파모일클로라이드
14.25	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드	464	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	2,5-디플루오로페닐-설파모일클로라이드

14.26	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (페닐)-아미드	428	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부트-2-에닐]-아민	페닐-설파모일클로라이드
14.27	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드	478 (1 Cl)	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-클로로페닐-설파모일클로라이드
14.28	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드	522 (1 Br)	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-브로모페닐-설파모일클로라이드
14.29	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 p-톨릴아미드 산	458	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-메틸페닐-설파모일클로라이드
14.30	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드	512	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-트리플루오로메틸-페닐-설파모일클로라이드
14.31	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드	469	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-시아노페닐-설파모일클로라이드
14.32	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드	474	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-메톡시페닐-설파모일클로라이드

14.33	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드	462	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	4-플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.34	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드	480	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	3,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.35	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드	462	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	3-플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.36	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	480	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	2,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.37	6-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드	480	알릴-메틸-[5-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-펜틸]-아민	2,5-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.38	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-시아노-페닐)-아미드	483	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-시아노페닐-설파모일클로라이드
14.39	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-메톡시-페닐)-아미드	488	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-메톡시페닐-설파모일클로라이드
14.40	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드	492 (1 Cl)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-클로로페닐-설파모일클로라이드

14.41	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드	494	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	2,5-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.42	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-브로모-페닐)-아미드	536 (1 Br)	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	4-브로모페닐-설파모일클로라이드
14.43	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	494	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	2,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.44	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 p-톨릴아미드	472	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	p-톨릴-설파모일클로라이드
14.45	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 부틸아미드	438	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	부틸-설파모일클로라이드
14.46	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (3-플루오로-페닐)-아미드	476	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	3-플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.47	6-[6-(알릴-메틸-아미노)-헥실옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 페닐아미드	458	알릴-메틸-[6-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-헥실]-아민	페닐-설파모일클로라이드
14.48	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 페닐아미드	430	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	페닐-설파모일클로라이드

14.49	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-클로로-페닐)-아미드	464 (1 Cl)	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-클로로페닐-설파모일클로라이드
14.50	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드	466	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	2,4-디플루오로페닐-설파모일클로라이드
14.51	6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아미드	448	알릴-메틸-[4-(1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-부틸]-아민	4-플루오로페닐-설파모일클로라이드

## 실시예 15

설파모일 클로라이드를 하기 절차에 따라 제조하였다. 상응하는 아민 3 당량을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml/mmol)에 용해시키고 얼음욕에 위치시켰다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml/mmol)중의 클로로설폰산(1 eq.)의 용액을 서서히(30분) 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이후, 얼음욕을 제거하고 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고 고진공하에 건조시켰다. 이 염을 톨루엔(1 ml/mmol 아민)에 현탁시키고  $\text{PCl}_5$  (1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고 여과하였다. 고체 잔사를 톨루엔으로 세척하였다. 여액을 증발시키고 고진공하에서 건조시켰다. 생성된 조질 설파모일 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 하기 설파모일 클로라이드를 상응하는 아민으로부터 수득하였다: 페닐설파모일 클로라이드, 2,4-디플루오로-페닐설파모일 클로라이드, 2,5-디플루오로-페닐설파모일 클로라이드, 3,4-디플루오로-페닐설파모일 클로라이드, 3-플루오로 페닐-설파모일

클로라이드, 4-플루오로-페닐설파모일 클로라이드, 4-클로로-페닐설파모일 클로라이드, 4-브로모-페닐설파모일 클로라이드, 4-메틸-페닐설파모일 클로라이드, 4-트리플루오로메틸-페닐설파모일 클로라이드, 4-시아노-페닐설파모일 클로라이드, 4-메톡시-페닐설파모일 클로라이드, 부틸설파모일 클로라이드.

## 실시예 16

### 16.1

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  160 ml 중의 3-플루오로아닐린 33.3 g (0.3 mol)에 0.7M  $\text{NaHCO}_3$  수용액 450 ml를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 메틸클로로포름에이트 34.6 ml (0.41 mol)로 20분의 기간 내에 적가처리하였다. 밤새 교반한 후 층을 분리시키고 유기 층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매의 약 60%를 증발시킨 후, 헥산 600 ml를 첨가하고, 이로써 (3-플루오로-페닐)-카바산 메틸 에스테르가 무색 고체로서 침전되고 이를 여과하고 진공중에서 건조시켰다 (41 g (81%)).

고체를 아세트니트릴 600 ml에 용해시키고 N-브로모숙신이미드 50 g (0.28 mmol) 및 트리플루오르메탄 설폰산 2.13 ml (0.024 mol)로 차례로 처리하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 용매의 약 50%를 증발시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc 1000 ml로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 및 포화 NaCl 수용액으로 차례로 세척하였다. 조합된 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 8:1 이후 2:1로 컬럼 크로마토그래피하여 (4-브로모-3-플루오로-페닐)-카바산 메틸 에스테르 39 g (64%)을 무색 고체로서 수득하였다. 고체를 아세트니트릴 390 ml에 용해시키고, 차례로 N-요오도숙신이미드 39 g (0.172 mol) 및 트리플루오르메탄설폰산 1.4 ml (0.016 mol)로 0°C에서 처리하고 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 (4-브로모-5-플루오로-2-요오도-페닐)-카바산 메틸 에스테르를 무색 결정으로서 침전시키고 이를 여과하고 건조시켰다 (26.7 g, 44%). 여액을 헥산 600 ml로 희석시킨 후 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 및 0.5M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액으로 차례로 세척하고, 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔사를 아세트니트릴중에서 재결정화하여 추가의 (4-브로모-5-플루오로-2-요오도-페닐)-카바산 메틸 에스테르 6.3 g (12%)을 수득하였다. (전체: 33g, 56%), MS: 373 (M, 1Br).

### 16.2

트리에틸아민중의  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  70 mg (0.1 mmol) 및 CuI 27 mg (0.142 mmol)의 혼합물을 아르곤하에서 20분 동안 환류시키고, 0°C로 냉각하고, (4-브로모-5-플루오로-2-요오도-페닐)-카바산 메틸 에스테르 7 g (0.019 mmol)으로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 에틸닐트리메틸실란 2.95 (0.021 mmol)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 2M 수성 HCl 및 얼음을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 조합된 유기 층을  $\text{H}_2\text{O}$  및 포화 NaCl 수용액으로 차례로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 수득된 조질 생성물을 tert-부탄올 50 ml에 용해시키고, KOH 3.2 g (0.023 mol)으로 처리하고 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 빙냉수와  $\text{Et}_2\text{O}$  사이에 분배시켰다. 유기 층을 물로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 9:1로 컬럼 크로마토그래피하여 5-브로모-6-플루오로-1H-인돌 3.2 g (80%)을 수득하였다. MS: 213 (M, 1Br).

### 16.3

DMF 35 ml 중의 5-브로모-6-플루오로-인돌 2.1 g (9.81 mmol)의 용액에 KOtBu 1.54 g (13.76 mmol) 및 di-tert.부틸 카보네이트 3.0 g (13.76 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안, 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 2M 수성 HCl로 산성화시키고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 추출하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 49:1로 크로마토그래피하여 5-브로모-6-플루오로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.6 g (84%)을 무색 액체로서 수득하였다. MS: 313 (M, 1Br).

### 16.4

피페리딘 25 ml 중의 5-브로모-6-플루오로-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 3.04 g (9.67 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  670 mg (0.58 mmol), 및 CuI 111 mg (0.58 mmol)의 혼합물을 60°C로 가열하고, 4-펜틴-1-올 1.61 ml (1.80 mmol)로 처리하고 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 물에 붓고, 2M 수성 HCl로 산성화시키고 EtOAc로 추

출하였다. 조합된 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 크로마토그래피하여 6-플루오로-5-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 2.6 g(85%)을 점성 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS: 318 ( $\text{MH}^+$ ).

## 16.5

$\text{EtOH}$  20 ml중의 6-플루오로-5-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-인돌-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 950 mg(0.3 mmol)의 용액을 포화  $\text{NaOH}$  수용액 2 ml로 처리하고 2시간 동안  $60^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 용매의 75%를 증발시키고, 생성된 혼합물을 물 5 ml에 붓고, 2M 수성  $\text{HCl}$ 로 산성화시키고,  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 조합된 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 크로마토그래피하여 5-(6-플루오로-1H-인돌-5-일)-펜트-4-인-1-올 550 mg(84%)을 점성 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 218 (M).

## 16.6

$\text{AcOH/TFA}$  2:1 3 ml중의 5-(6-플루오로-1H-인돌-5-일)-펜트-4-인-1-올 109 mg(0.5 mmol)의 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각하고,  $\text{NaCNBH}_3$ 로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉수에 붓고, 2M  $\text{NaOH}$ 를 첨가하여 강 알칼리성이 되도록 하고,  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 조합된 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1로 크로마토그래피하여 5-(6-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜트-4-인-1-올 80 mg (73%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 220 ( $\text{MH}^+$ ).

## 16.7

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 ml중의 5-(6-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜트-4-인-1-올 99 mg(0.45 mmol) 및 N-에틸디소프로필아민 0.155 ml(0.90 mmol)의 용액을 4-클로로페닐 클로로포르메이트 0.125 ml(0.90 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고,  $\text{EtOAc}$ 로 추출하고 조합된 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1로 크로마토그래피하여 6-플루오로-5-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 125 mg (74%)을 점성의 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 374 ( $\text{MH}^+$ , 1Cl).

## 16.8

실시에 16.7과 유사하게, 5-(6-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-펜트-4-인-1-올 및 톨루엔-4-설포닐클로라이드로 5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설포닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-인-1-올을 수득하였다. MS: 374 ( $\text{MH}^+$ , 1Cl).

## 16.9

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 ml중의 6-플루오로-5-(5-하이드록시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 120 mg(0.321 mmol) 및 N-에틸디소프로필아민 0.164 ml(0.96 mmol)의 용액을 메탄설포닐 클로라이드 0.03 ml(0.385 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}$ 에 붓고 0.5M  $\text{HCl}$ 로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 실리카 겔 상에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 크로마토그래피하여 6-플루오로-5-(5-메탄설포닐옥시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 91 mg(61%)을 무색 오일로서 수득하였다. MS: 452 ( $\text{MH}^+$ , 1Cl).

## 16.10

$\text{DMF}$  0.5 ml중의 6-플루오로-5-(5-메탄설포닐옥시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 30 mg(0.066 mmol) 및 N-메틸알릴아민 0.1 ml(0.10 mmol)의 용액을  $80^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5M 수성  $\text{NaOH}$ 에 붓고  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 조합된 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 실리

카 겔 상에서 EtOAc/MeOH/NEt<sub>3</sub> 10:1:0.1로 크로마토그래피하여 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트-1-이닐]-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 19 mg(67%)을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. MS: 427 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

#### 16.11

실시에 16.10과 유사하게, 6-플루오로-5-(5-메탄설폰닐옥시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 및 2-(메틸아미노)에탄올을 전환시켜 6-플루오로-5-{5-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-아미노]-펜트-1-이닐}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 430 (M, 1Cl).

#### 16.12

실시에 16.11과 유사하게, 6-플루오로-5-(5-메탄설폰닐옥시-펜트-1-이닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 및 2-(에틸아미노)에탄올을 전환시켜 5-{5-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-펜트-1-이닐}-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다. MS: 445 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

#### 16.13

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml중의 5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-인-1-올 50 mg(0.141 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 0.072 ml(0.42 mmol)의 용액을 0℃에서 메탄설폰닐클로라이드 0.033 ml(0.42 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 0.1M HCl을 첨가하고, Et<sub>2</sub>O로 추출하고, 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시켜 메탄설폰산 5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-이닐 에스테르 60 mg을 갈색 오일로서 수득하고, 이중 12 mg을 DMF 0.5 ml에 용해시키고, 2-(메틸아미노)에탄올 0.043 ml(0.053 mmol)로 처리하고 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매 및 과량의 2-(메틸아미노)에탄올을 증발시키고 실리카 겔 상에서 EtOAc/MeOH/NEt<sub>3</sub> 10:1:0.1로 크로마토그래피하여 2-({5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-이닐}-메틸-아미노)-에탄올 10 mg(82%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 431 (MH<sup>+</sup>).

#### 16.14

실시에 16.13과 유사하게, 5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-인-1-올 및 2-(메틸아미노)에탄올 대신 2-(에틸아미노)에탄올을 전환시켜 2-(에틸-{5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-이닐}-아미노)-에탄올을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. MS: 445 (MH<sup>+</sup>).

### 실시예 17

#### 17.1

AcOH 0.5 ml중의 5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트-1-이닐]-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르 5 mg(0.013 mmol)을 10% Pd/C 5 mg의 존재하에 12시간 동안 대기압에서 가수소분해한 후, 여과하고, AcOH를 증발시키고, 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 0.5M NaOH 사이에 분배시키고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시키고 실리카 겔 상에서 EtOAc/MeOH/NEt<sub>3</sub> 10:1:0.1로 크로마토그래피하여 6-플루오로-5-[5-(메틸-프로필-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 페닐 에스테르 3 mg(64%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: 399 (MH<sup>+</sup>)

#### 17.2

실시에 17.1과 유사하게, 2-({5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜트-4-이닐}-메틸-아미노)-에탄올을 가수소분해하여 2-({5-[6-플루오로-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-펜틸}-메틸-아미노)-에탄올을 수득하였다. MS: 435 (MH<sup>+</sup>)

#### 실시예 A

하기 성분을 함유하는 정제는 통상적인 방식으로 제조될 수 있다:

성분	정제 당
화학식 I의 화합물	10.0-100.0 mg
락토즈	125.0 mg
옥수수 전분	75.0 mg
활석	4.0 mg
마그네슘 스테아레이트	1.0 mg

#### 실시예 B

하기 성분을 함유하는 캡슐은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다:

성분	캡슐 당
화학식 I의 화합물	25.0 mg
락토즈	150.0 mg
옥수수 전분	20.0 mg
활석	5.0 mg

#### 실시예 C

주사 용액은 하기 조성을 가질 수 있다:

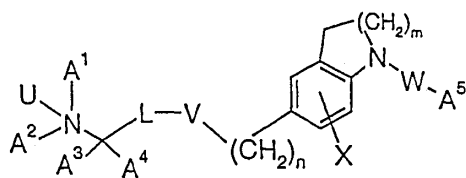
화학식 I의 화합물	3.0 mg
젤라틴	150.0 mg
페놀	4.7 mg
주사 용액용 물	ad 1.0 ml

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 에스테르:

화학식 I



상기 식에서,

U는 O 또는 고립 전자쌍이고,

V는 a) O, S, NR<sup>1</sup>, 또는 CH<sub>2</sub>이고, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬렌 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알케닐렌이거나, V는 b) -CH=CH- 또는 -C≡C-이고, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬렌 또는 단일결합이고,

W는 CO, COO, CONR<sup>2</sup>, CSO, CSNR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>이고,

X는 수소, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 치환체이고,

m은 1 또는 2이고,

n은 0 내지 7이고,

A<sup>1</sup>은 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알케닐; 또는 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시 또는 티오-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬이고,

A<sup>2</sup>는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-사이클로알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-사이클로알킬-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알케닐; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬; 또는 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시 또는 티오-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬이고,

A<sup>3</sup> 및 A<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬이거나, 또는

A<sup>1</sup>과 A<sup>2</sup> 또는 A<sup>1</sup>과 A<sup>3</sup>은 서로 결합되어 고리를 형성하고 -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- 또는 -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>-은 R<sup>3</sup>으로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬렌 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알케닐렌이되, -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- 또는 -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>-중의 하나의 -CH<sub>2</sub>-기는 NR<sup>4</sup>, S 또는 O로 대체될 수 있고,

A<sup>5</sup>는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-사이클로알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-사이클로알킬-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬; 헤테로사이클로알킬-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬(이때, 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로푸릴, 피롤리디닐, 피페리딜 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택됨); 페닐; 나프틸; 페닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬; 나프틸-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬; 푸릴, 피리딜, 1,2-디아지닐, 1,3-디아지닐, 1,4-디아지닐, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴; 헤테로아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬(이때, 헤테로아릴은 푸릴, 피리딜, 1,2-디아지닐, 1,3-디아지닐, 1,4-디아지닐, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); 하이드록시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬; 하이드록시로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알케닐; 또는 하이드록시로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-알카디에닐이고,

R<sup>3</sup>은 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 티오-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, N(R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>), 또는 하이드록시로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬이고,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 서로 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬이다.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서,  
U가 고립 전자쌍인 화합물.

## 청구항 3.

제 1 항에 있어서,  
V가 O 또는  $\text{CH}_2$ 이고 L이  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알킬렌 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알케닐렌인 화합물.

## 청구항 4.

제 1 항에 있어서,  
V가  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고 L이  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알킬렌 또는 단일결합인 화합물.

## 청구항 5.

제 1 항에 있어서,  
n이 0인 화합물.

## 청구항 6.

제 1 항에 있어서,  
 $\text{A}^1$ 이  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알킬인 화합물.

## 청구항 7.

제 6 항에 있어서,  
 $\text{A}^1$ 이 메틸 또는 에틸인 화합물.

## 청구항 8.

제 1 항에 있어서,  
 $\text{A}^2$ 가  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알케닐, 또는 하이드록시 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알콕시로 치환될 수 있는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -알킬인 화합물.

## 청구항 9.



제 8 항에 있어서,

$A^2$ 가 2-프로페닐 또는 2-하이드록시-에틸인 화합물.

#### 청구항 10.

제 1 항에 있어서,

$A^1$ 과  $A^2$ 가 서로 결합되어 고리를 형성하고  $-A^1-A^2-$ 가  $R^3$ 으로 치환될 수 있는  $C_1-C_7$ -알킬렌 또는  $C_1-C_7$ -알케닐렌이 되,  $-A^1-A^2-$ 중의 하나의  $-CH_2-$ 기가  $NR^4$ , S 또는 O로 대체될 수 있고,  $R^3$  및  $R^4$ 는 제 1 항에 정의된 바와 같은 화합물.

#### 청구항 11.

제 1 항에 있어서,

$A^3$ 이 수소인 화합물.

#### 청구항 12.

제 1 항에 있어서,

$A^4$ 가 수소인 화합물.

#### 청구항 13.

제 1 항에 있어서,

$A^5$ 가  $C_3-C_{10}$ -사이클로알킬;  $C_3-C_{10}$ -사이클로알킬- $C_1-C_7$ -알킬; 헤테로사이클로알킬- $C_1-C_7$ -알킬(이때, 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로푸릴, 피롤리디닐, 피페리딜 및 모르포닐로 이루어진 군으로부터 선택됨); 페닐; 나프틸; 페닐- $C_1-C_7$ -알킬; 나프틸- $C_1-C_7$ -알킬; 푸릴, 피리딜, 1,2-디아지닐, 1,3-디아지닐, 1,4-디아지닐, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴; 헤테로아릴- $C_1-C_7$ -알킬(이때, 헤테로아릴은 푸릴, 피리딜, 1,2-디아지닐, 1,3-디아지닐, 1,4-디아지닐, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); 또는 하이드록시 또는  $C_1-C_7$  알콕시로 치환될 수 있는  $C_1-C_7$ -알킬인 화합물.

#### 청구항 14.

제 1 항에 있어서,

$A^5$ 가 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있는 페닐 또는 벤질이거나,  $A^5$ 가  $C_1-C_7$ -알킬인 화합물.

### 청구항 15.

제 14 항에 있어서,

A<sup>5</sup>가 페닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로-페닐, 부틸 또는 펜틸인 화합물.

### 청구항 16.

제 1 항에 있어서,

W가 COO, CONR<sup>2</sup>, CSO 또는 CSNR<sup>2</sup>이고, R<sup>2</sup>가 수소인 화합물.

### 청구항 17.

제 1 항에 있어서,

X가 수소인 화합물.

### 청구항 18.

제 1 항에 있어서,

X가 불소인 화합물.

### 청구항 19.

제 1 항에 있어서,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,

5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-클로로-페닐)에스테르,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,

6-[4-(알릴-메틸-아미노)-부트-2-에닐옥시]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,

5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-플루오로-벤질아미드,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 4-클로로-벤질아미드,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 O-(4-플루오로-페닐)에스테르,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (4-클로로-페닐)-아미드,

5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 (2-메틸-부틸)-아미드, 및

5-[4-(알릴-메틸-아미노)-부톡시]-2,3-디하이드로-인돌-1-카보티오산 부틸아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 에스테르.

## 청구항 20.

제 1 항에 있어서,

5-[5-(알릴-메틸-아미노)-펜트-1-이닐]-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르,

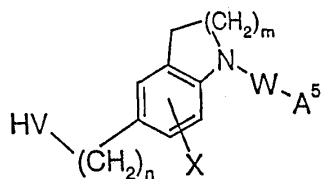
5-{5-[에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-펜트-1-이닐}-6-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스테르, 및

6-플루오로-5-[5-(메틸-프로필-아미노)-펜틸]-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 페닐 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 에스테르.

## 청구항 21.

a) 하기 화학식 II의 화합물을 화합물 ( $A^1, A^2, U$ )N-C( $A^3, A^4$ )-L-M과 반응시키거나,

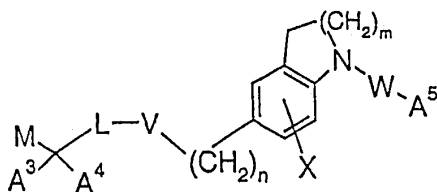
화학식 II



[식중, V는 O, S 또는  $NR^1$ 이고, M은 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고, U,  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$ , L, W, X, m, n 및  $R^1$ 은 제 1 항에 정의된 바와 같거나, 또는 HV는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고, M은 OH, SH 또는  $NHR^1$ 이고,  $R^1$ 은 제 1 항에 정의된 바와 같다],

b) 하기 화학식 III의 화합물을 화합물  $NHA^1, A^2$ 와 반응시키거나,

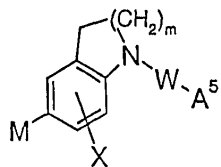
화학식 III



[식중, M은 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고,  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$ , L, V, W, X, m 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같다],

c) 하기 화학식 IV의 화합물을 화합물 ( $A^1, A^2, U$ )N-C( $A^3, A^4$ )-L-C≡CH와 반응시키거나,

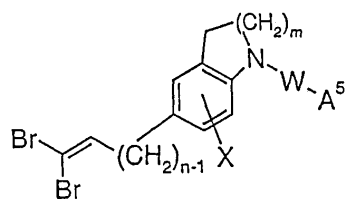
화학식 IV



[식중, M은 Br 또는  $F_3CO_2SO$ 이고, U,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , L, W, X 및 m은 제 1 항에 정의된 바와 같다],

d) 하기 화학식 V의 화합물을 화합물 ( $A^1, A^2, U$ )-N-C( $A^3, A^4$ )-L-M과 반응시키거나,

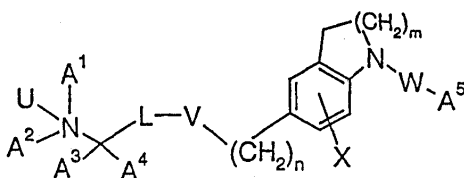
화학식 V



[식중, M은 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, Cl, Br 또는 I이고,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , W, U, L, X, m 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같다], 또는

e) 하기 화학식 VI의 화합물을 수소화시키는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 VI



[식중, V는  $-C \equiv C-$ 이고,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ , U, W, L, X, m 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같다].

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

**청구항 27.**

삭제

**청구항 28.**

제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 보조제(adjuvant)를 포함하는, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 동맥 경화증, 혈관 질환, 사상균병, 기생생물 감염, 담석증, 종양, 과증식성 장애, 손상된 포도당 내성 또는 당뇨병을 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성물.

**청구항 29.**

삭제

**청구항 30.**

삭제

**청구항 31.**

삭제