(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 209/14

(11) 공개번호 특2003-0090694
(43) 공개일자 2003년11월28일

(21) 출원번호 10-2003-7012694
(22) 출원일자 2003년09월29일
번역문 제출일자 2003년09월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/05115
(87) 국제공개번호 WO 2002/78693
(86) 국제출원출원일자 2002년03월15일
(87) 국제공개일자 2002년10월10일

(30) 우선권주장 60/279,928 2001년03월29일 미국(US)
60/329,449 2001년10월15일 미국(US)

(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 첸,자오겐
미국46060인디애나주노블스빌파크쇼어드라이브9972

코헨,마이클,필립
미국46236인디애나주인디애나폴리스보울린코트8141

피셔,매튜,조지프
미국46158인디애나주무어스빌퀘일릿지코트10650

지에틀렝,브루노
프랑스에프-67400일키르쉬-그라팡스타뎅루토비아스티메바.티쇼브라에프레스윅케미칼,인크.

길리그,제임스,로날드
미국46268인디애나주인디애나폴리스토론토코트3634

맥코완,제퍼슨,레이
미국46228인디애나주인디애나폴리스크레센트힐레인2653

밀러,션,크리스토퍼
미국46060인디애나주노블스빌하딘오우크드라이브7359

샤우스,존,메너트
미국46077인디애나주자이온스빌레인트리드라이브135

(74) 대리인 장수길
김영

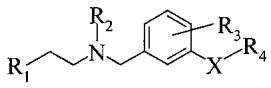
심사청구 : 없음

(54) 5-HT6 수용체의 길항제로서의 N-(2-아릴에틸)벤질아민

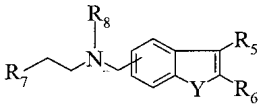
요약

본 발명은 5-HT $_6$ 수용체의 길항제인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<화합물 I>



<화학식 II>



색인어

5-HT6 수용체, 인지 장애, 제약 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 제약 및 유기 화학 분야에 관한 것이며, 5-HT $_6$ 수용체의 길항제인 화합물에 관한 것이다.

배경기술

5-HT $_6$ 수용체는 세로토닌 수용체의 G-단백질 커플링 수용체 상과의 구성원이며, 5-HT $_4$ 및 5-HT $_7$ 수용체와 마찬가지로, 아데닐레이트 시클라제에 명확하게 커플링된다 [1]. 쥐 (rat) 5-HT $_6$ 수용체는 1993년에 처음으로 클로닝되었고 [2,3], 이것과 89%의 서열 동일성을 갖는 인간 동족체의 클로닝은 1996년에 보고되었다 [4]. 쥐 뇌의 5-HT $_6$ 수용체의 국소화는 노던 분석 (Northern analysis) 및 RT-PCR에 의한 mRNA 정량화, 면역조직화학 및 자기방사법(autoradiography)을 사용하여 연구되어 왔다 [2, 3, 5, 6, 7, 8]. 이들 방법으로 후각 돌기, 해마, 줄무늬체, 측핵(nucleus accumbens) 및 피질 부위에서 고수준의 수용체가 일관되게 발견되었다. 말초 조직에는 5-HT $_6$ 수용 체가 매우 낮은 수준으로 존재하거나 또는 없다 [2, 3].

현재까지, 5-HT $_6$ 수용체에 대한 고친화성의 선택성 길항제는 공지되지 않았다. 세로토닌 그 자체는 단지 5-HT $_6$ 수용체에 대해 중간 정도의 친화성 (Ki = 65 nM)을 가질 뿐이며, 현재까지 보고된 가장 선택성이 높은 길항제인 N,N-디메틸-2-에틸-5-메톡시트립트아민은 Ki가 81 nM이고, 5-HT $_{2A}$ 수용체에 비해 단지 3.5배의 선택성을 갖는다 [9].

5-HT $_6$ 수용체에 대한 최근의 많은 관심은 몇몇 향정신성 작용제가 인간 5-HT $_6$ 수용체에 대한 고친화성 길항제라는 관찰 결과로 인한 것이다 [4, 10]. 이러한 화합물로는 아미트립틸린 (Ki = 65 nM) 및 비정형 항정신병제 클로자핀 (Ki = 9.5 nM), 올란자핀 (Ki = 10 nM) 및 쿠에티아핀 (33 nM)이 포함된다. 그러나, 이 화합물들은 모두 선택성이 없다. 가장 먼저 보고된 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제는 Ro 04-6790 및 Ro 63-0563이다. 이들의 유용성은 이들의 중간 정도의 친화성 (각각 Ki = 50 nM 및 12 nM) 및 열악한 약물동력학에 의해 제한된다 [11]. SB-271,046을 정점으로 하는 일련의 5-HT $_6$ 수용체 길항제가 보고되었다 [12]. 이 화합물은 높은 친화성 (Ki = 1.2 nM) 및 선택성 (55개를 넘는 수용체, 효소 및 이온 채널에 대해 200배 초과)을 가지며, 80%의 생체유용성을 갖는다. 선택성 방사리간드 [^{125}I]-SB-258,585는 방사 리간드 결합 및 자기방사 연구에 사용되어 왔다 [13, 14]. 이들 화합물은 5-HT $_6$ 수용체에 대한 임상전 연구를 위한 유용한 도구이다.

선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제를 이용한 인지 기능장애 치료에 대한 이론적 근거는 3가지 논거, 즉, 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제의 콜린성 및 글루타메이트 신경세포 기능 변조 능력, 인지 기능에 대한 비정형 항정신병제 클로자핀 및 올란자핀의 임상 연구, 인지 기능의 동물 모델 중에서의 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제의 활성을 기초로 한다.

선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제는 콜린성 및 글루타메이트 신경세포 기능을 변조한다. 콜린성 및 글루타메이트 신경세포계는 인지 기능에서 중요한 역할을 담당한다. 콜린성 신경세포 경로는 기억 형성 및 강화에 중요한 것으로 알려져 있다. 중추신경에 작용하는 항콜린성 작용제는 동물 및 임상 연구에서 인지 기능을 손상시키며, 콜린성 신경세포의 손실은 알쯔하이머병의 특징 중 하나이다. 반대로, 콜린성 기능의 자극은 인지 수행을 개선하는 것으로 알려졌으며,

현재 알쯔하이머병의 인지 결핍의 치료에 승인된 단 2개의 작용제인 타크린 및 도네페질은 모두 아세틸콜린에스테라제 억제제이다. 이마앞엽 피질의 글루타메이트계도 또한 인지 기능과 연관된 것으로 알려져 있다 [26, 27].

5-HT $_6$ 수용체 기능의 차단은 생체내 프로콜린 효과를 유발하는 것으로 나타 났다. 쥐에 대한 5-HT $_6$ 수용체 서열을 표적으로 한 안티센스 올리코뉴클레오티드의 투여 (icv)는 하품 및 기지개 행동을 유도하였고, 이 행동은 콜린성 길항제 아트로핀에 의해 차단되었다 [15]. 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제 Ro 04-6790은 투여량에 의존하는 방식으로 기지개 행동을 유도하였다. 중추신경에 작용하는 항콜린성 작용제 스코폴라민 및 아트로핀에 의해서는 차단되었으나, 이 행동은 말초 선택성이 있는 것으로 알려진 투여량의 메틸스코폴라민으로는 차단되지 않았다 [16]. Ro 04-6790은 또한 한쪽 흑색선조 6-OH-DA 병터가 있는 쥐에 대한 스코폴라민 투여에 의해 유도된 회전 행동을 차단하는 것으로 나타났다. 이것은 L-DOPA 또는 암페나민에 의해 유도된 회전 행동은 차단하지 않았다 [17]. Ro 04-6790로 역전된 스코폴라민은 인지 기능의 모델인 물체 인식 시험에서 수행 결핍을 유도하였다. 또다른 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제인 SB-271,046은 콜린에스테라제 억제제 피소스티그민에 의해 유도된 하품 행동을 강화시켰다 [18]. 이러한 연구들은 5-HT $_6$ 수용체 차단이 콜린성 전달을 용이하게 한다는 것을 제안한다. 생체내 미세투석 연구에서, SB-271,046 (10 mg/kg sc)은 신경세포 기작을 통해 이마앞엽 피질에서의 글루타메이트 방출을 증가시킨다 [25].

인지 기능에 대한 비정형 항정신병제 클로자핀 및 올란자핀의 임상 연구. 비정형 항정신병제 클로자핀 및 올란자핀은 모두 고친화성의 알바이트 비선택성 5- HT $_6$ 수용체 길항제이다 [4]. 반면에, 리스페리돈 및 정형 항정신병제 할로페리돌은 5-HT $_6$ 수용체에 대해 큰 친화성을 갖지 않는다. 이들 약물 군에서 나타나는 임상적 차이는 5-HT $_6$ 수용체 차단에 기인하는 것일 수 있다. 골드버그 (Goldberg) 등은 치료저항성 정신분열증환자의 소규모 (N = 5) 시험에서 클로자핀 치료의 이로운 인지 효과가 없는 것으로 보고하였다 [19]. 대조적으로, 멜트저 (Meltzer) 등은 보다 대규모의 치료저항성 정신분열증환자의 연구 (N = 36)에서, 클로자핀 치료 개시 후 6주 및 6개월 후 신경심리학적 기능의 몇몇 영역에서 개선을 관찰하였다 [20]. 치료저항성이 없는 정신분열증환자의 경우, 클로자핀은 몇몇 측정에 의한 인지 기능의 개선에 있어서 속임약보다 더욱 효과적이었다 [21]. 이 효과는 6개월에 나타나서 12개월 연구 기간 동안 지속되었다. 인지 기능에 대한 올란자핀, 리스페리돈 및 할로페리돌의 효과는 정신분열증환자 다중센터 이중맹검법으로 비교되었다 [22]. 올란자핀 군은 할로페리돌이나 리스페리돈 치료에 비해 통계학적으로 현저한 인지 기능의 개선을 나타내었다. 이 효과는 6주 치료 후에 명백하였고, 54주의 연구 기간 동안 지속되었다. 동물 연구는 이러한 효과가 이마앞엽 피질의 아세틸콜린의 방출을 통해 매개될 수 있다는 것을 제안한다 [23].

인지 기능의 동물 모델에서 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제의 활성. 최근의 선 택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제 Ro-04,6790 및 SB-271,046의 개발과 함께, 인지 기능의 모델에서 이들 화합물의 활성에 대한 몇몇 보고가 있다. 선택성 5-HT $_6$ 수용체 길항제 SB-271,046은 모리스(Morris) 물 미로에서의 수행을 개선하였다 [24]. 이러한 결과는 5-HT $_6$ 수용체 서열을 지향한 안티센스 올리코뉴클레오티드의 장기간 icv 투여가 모리스 물 미로에서 상당한 수행의 개선을 유발하였다는 결과 [16] 와 일치한다. SB-271,046 치료는 또한 노령의 쥐의 공간 교대 조작 행동 시험에서 개선을 유도하였다 [24].

본 발명의 화합물은 5-HT $_6$ 수용체의 선택성 고친화성 길항제이며, 따라서 5-HT $_6$ 수용체 매개 장애를 위한 유용한 치료제를 제공한다.

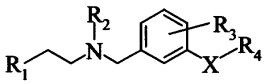
참고문헌

1. Branchek, T. A., et al. (2000). Annu Rev Pharmacol Toxicol 40: 319-34.
2. Monsma, F. J., Jr., et al. (1993). Mol Pharmacol 43(3): 320-7.
3. Ruat, M., et al. (1993). Biochem Biophys Res Commun 193(1): 268-76.
4. Kohen, R., et al. (1996). J Neurochem 66(1): 47-56.
5. Ward, R. P., et al. (1996). J Comp Neurol 370(3): 405-14.
6. Ward, R. P., et al. (1995). Neuroscience 64(4): 1105-11.
7. Gerard, C., et al. (1997). Brain Res 746(1-2): 207-19.
8. Gerard, C., et al. (1996). Synapse 23(3): 164-73.
9. Glennon, R. A., et al. (2000). J Med Chem 43(5): 1011-8.
10. Roth, B. L., et al. (1994). J Pharmacol Exp Ther 268(3): 1403-10.
11. Sleight, A. J., et al. (1998). Br J Pharmacol 124(3): 556-62.
12. Routledge, C., et al. (2000). Br. J. Pharmacol. 130(7): 1606.
13. Hirst, W. D., et al. (1999). Br. J. Pharmacol. Suppl.((in press)).
14. Hirst, W. D., et al. (2000). Br. J. Pharmacol. 130: 1597.
15. Bourson, A., et al. (1995). J Pharmacol Exp Ther 274(1): 173-80.
16. Bentley, J. C., et al. (1999). Br J Pharmacol 126(7): 1537-42.

17. Bourson, A., et al. (1998). Br J Pharmacol 125(7): 1562-6.
18. Routledge, C., et al. (1999). Br. J. Pharmacol. 127(Suppl.): 21P.
19. Goldberg, T. E., et al. (1993). Br J Psychiatry 162: 43-8.
20. Hagger, C., et al. (1993). Biol Psychiatry 34(10): 702-12.
21. Lee, M. A., et al. (1994). J Clin Psychiatry 55 Suppl B: 82-7.
22. Purdon, S. E., et al. (2000). Arch Gen Psychiatry 57(3): 249-58.
23. Parada, M. A., et al. (1997). J Pharmacol Exp Ther 281(1): 582-8.
24. Rogers, D. C., et al. (1999). Br J Pharamcol 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, L. A., et al. (2000). Br J Pharmacol 130(1): 23-6.
26. Dudkin, K. N., et al. (1996). Neurosci Behav Physiol 26(6): 545-51.
27. Koechlin, E., et al. (1999). Nature 399(6732): 148-51.

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.

화학식 I



상기 식에서,

X는 -O-, -NH-, -S-, -SO $_2$ -, -CH $_2$ -, -CH(F)-, -CH(OH)- 및 -C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_1$ 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

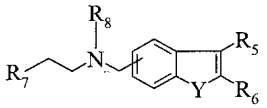
R $_2$ 는 수소 및 C $_1$ -C $_3$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_3$ 는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_4$ 는 수소, 알릴, C $_2$ -C $_4$ 알킬, 플루오르화 C $_2$ -C $_4$ 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페닐술포닐, 임의로 치환된 벤질, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되나, X가 -SO $_2$ -, -CH $_2$ -, -CH(F)-, -CH(OH) 또는 -C(O)-일 경우에는 임의로 치환된 페닐술포닐이 아니다.

본 발명은 또한 화학식 II의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.

화학식 II



상기 식에서,

Y는 O, NH 및 NR $_9$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R $_9$ 는 C $_1$ -C $_4$ 알킬 및 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R $_5$ 및 R $_6$ 은 수소이거나, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 벤조 고리를 형성하나, Y가 NR $_9$ 일 경우에는 수소이고;

R_7 는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의 로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_8 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명은 또한 화학식 I 또는 II의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 희석제를 포함하는 신규 제약 조성물을 제공한다.

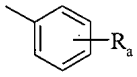
화학식 I 및 II의 화합물은 5-HT$_6$ 수용체의 길항제이므로, 화학식 I 및 II의 화합물은 다양한 장애의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 다른 실시양태는 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 5-HT$_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료 방법을 제공한다. 즉, 본 발명은 5-HT$_6$ 와 연관된 장애의 치료를 위한 화학식 I 또는 II의 화합물 및 그의 제약 조성물의 용도를 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 유효량의 화학식 II의 화합물을 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애, 연령 관련 인지 장애, 경증 인지 손상, 기분 장애 (울증, 조증, 양극 장애를 포함함), 정신병 (특히, 정신분열증), 불안 (특히, 일반화된 불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애를 포함함), 특발성 및 약물유도성 파킨슨씨병, 간질, 경련, 편두통 (편두통 두통을 포함함), 물질 금단 (아편류, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제 등과 같은 물질을 포함함), 수면 장애 (기면증을 포함함), 주의력 결핍/과다활동 장애, 행동 장애, 학습 장애, 치매 (알쯔하이머병 및 AIDS-유도 치매를 포함함), 헌팅톤 무도병, 심장 우회로 조성 수술 및 이식 후 인지 결 핍, 발작, 뇌경색, 척수 외상, 머리 외상, 출생전후기 저산소증, 심장 정지 및 저혈당 신경세포 손상, 혈관성 치매, 다발경색 치매, 근위축성 측삭 경화증 및 다중 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 화학식 I 및 II의 화합물 및 그의 중간체의 제조 방법을 제공한다.

본원에서 사용된 하기 용어들의 의미는 다음과 같다.

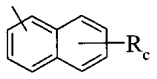
'C_1-C_3 알킬'이라는 용어는 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬을 가리키며 메틸, 에틸, 프로필 및 이소-프로필이 포함된다.

'임의로 치환된 페닐'이라는 용어는 하기 화학식의 라디칼을 가리킨다.



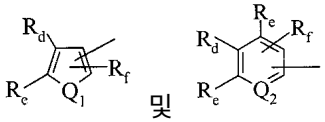
상기 식에서, R_a 는 수소, 히드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 벤질옥시, 카르복시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, 아미도, N-(C_1-C_4 알킬)아미도, 술포닐아미도, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기이다.

'임의로 치환된 나프틸'이라는 용어는 하기 화학식의 라디칼을 가리킨다.



상기 식에서, R_c 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노, 트리플루오로메틸 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기이다.

'질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클'이라는 용어는 하기 화학식의 라디칼을 가리킨다.



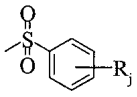
및

상기 식에서, Q_1 은 -O-, -S- 및 -NR$_g$- (여기서, R_g 는 수소 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; Q_2 은 -N=이고, R_d, 각 R_e 및 R_f 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_d 및 R_e (또는

R_e 중 하나)는 각각 이들이 부착되는 원자와 함께 합쳐져 벤조 고리를 형성하며, 이 벤조 고리는 수소, 히드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 카르복시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, 아미도, N-(C_1-C_4 알킬)아미도, 아미노, (C_1-C_4 알킬)아미노, 아실기가 C_1-C_4 알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 아실아미노; 시아노, 니트로, 술포닐아미도; C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 페닐; 페녹시, 벤질옥시, $-NHS(O)_2R_h$ (여기서, R_h는 C_1-C_4 알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택됨) 및 $-S(O)_pR_i$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R_i는 C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, R_f는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메틸 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 용어는 구체적으로 각각 상기한 바와 같이 임의로 치환된, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌릴 및 퀴놀리닐을 포함한다.

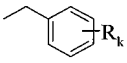
'플루오르화된 C_2-C_4 알킬'이라는 용어는 1개 이상의 불소 원자로 치환된 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬을 가리킨다. 이 용어는 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3,3-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 3,3,4,4,4-펜타플루오로부틸 등을 포함한다.

'임의로 치환된 페닐술포닐'이라는 용어는 하기 화학식의 라디칼을 가리킨 다.



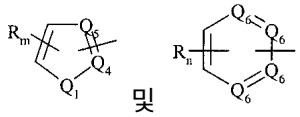
상기 식에서 R_j는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기이다.

'임의로 치환된 벤질'이라는 용어는 하기 화학식의 라디칼을 가리킨다.



상기 식에서, R_k는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기이다.

'질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클'이라는 용어는 하기 화학식의 라디칼을 나타낸다.



상기 식에서, Q_3은 -O-, -S- 및 $NR_{g'}$- (여기서, $R_{g'}$는 수소 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고; Q_4 및 Q_5는 $-CR_m$ (여기서, 각 R_m은 수소, C_1-C_4 알킬, 할로겐 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부 터 독립적으로 선택됨)이거나, 또는 Q_4 및 Q_5 중 하나 또는 둘다는 -N=이고; Q_6 중 1개 또는 2개는 -N=인 반면, 나머지는 $-CR_n$ (여기서, 각 R_n은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨)이다. 이 용어는 구체적으로 상기한 바와 같이 임의로 치환된, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 티오이속사졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐 및 피라지디닐을 포함한다.

'C_1-C_4 알킬'이라는 용어는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬을 가리키며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함한다.

'C_2-C_4 알킬'이라는 용어는 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬을 가리키며, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함한다.

'C_1-C_4 알콕시'라는 용어는 산소 원자에 부착된, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬을 가리키며, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 t-부톡시를 포함한다.

'할로겐'이라는 용어는 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도 원자를 가리킨다.

'제약학적으로 허용가능한 부가 염'이라는 용어는 산 부가 염을 가리킨다.

본원에 기재된 화학식 I 또는 II의 화합물 및 중간체는 폭넓게 다양한 유기 및 무기 산과 함께 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성하며, 제약 화학에서 흔히 사용되는 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 이러한 염도 또한 본 발명의 일부이다. 제약학적으로 허용가능한 부가 염은 당업계에 널리 공지된 바와 같이 제약학적으로 허용가능한 산으로부터 형성된다. 이러한 염은 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)]에 나열된, 숙련된 당업자에게 공지되어 있는 제약학적으로 허용가능한 염들을 포함한다. 이러한 염들을 형성하기 위해 사용되는 전형적인 무기 산으로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산, 과인산, 메타인산, 피로인산 등이 포함된다. 지방족 모노카르복실산 및 디카르복실산, 페닐 치환된 알칸산, 히드록시알칸산 및 히드록시알칸디산, 방향족산, 지방족 및 방향족 술폰산과 같은 유기 산으로부터 유도된 염도 또한 사용할 수 있다. 따라서, 상기 제약학적으로 허용가능한 염에는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 아세테이트, 페닐아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 이소부티레이트, 페닐부티레이트, α-히드록시부티레이트, 부틴-1,4-디카르복실레이트, 헥신-1,4-디카르복실레이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 시나메이트, 시트레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헵나노에이트, 히푸레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메 실레이트, 니코티네이트, 이소니코티네이트, 옥살레이트, 프탈레이트, 테라프탈레이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 살리실레이트, 세바케이트, 숙시네이트, 수베레이트, 벤젠술포네이트, p-브로모벤젠술포네이트, 클로로벤젠술포네이트, 에틸술포네이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 메틸술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1,5-술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 크실렌술포네이트, 타르트레이트 등이 포함된다.

제약학적 활성 화합물의 임의의 기에 있어서, 일부 기가 화합물의 최종 용도 적용에 바람직할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기와 같은 화학식 I의 화합물로서 주어진다:

X가 -O-, -NH- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이 바람직하며, X가 -O-인 화합물이 더욱 바람직하다.

R_1이 임의로 치환된 페닐, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클인 화합물이 바람직하다.

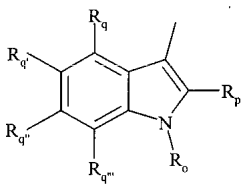
R_1이 임의로 치환된 페닐일 경우, 바람직한 치환체는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로겐, 벤질옥시, 카르복시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, 아미도, N-(C_1-C_4 알킬)아미도, 술포닐아미도, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 페닐로 이 루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기이다.

R_1이 임의로 치환된 페닐일 경우, 보다 바람직한 치환체는 수소, C_1-C_4 알킬, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기이다.

R_3이 수소 또는 불소인 화합물이 바람직하다.

R_1이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클인 화합물일 경우, 벤조 융합된 화합물이 바람직하고, 인돌릴이 바람직하며, 인돌-3-일이 보다 더욱 바람직하다.

R_1이 인돌-3-일인 경우, 바람직한 기는 하기 라디칼로서 도시된다.



a) R_o은 수소 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 수소가 보다 바람직하며;

b) R_p는 수소 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 수소가 보다 바람직하며;

c) R_q는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 수소가 보다 바람직하며;

d) $R_{q'}$는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 및 -S(O)$_p$$R_i$ (여기서, p는 2이고, R_i는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 페닐임)이고, 할로겐이 가장 바람직하며;

e) $R_{q''}$은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸 및 -S(O)$_p$$R_i$ (여기서, p는 2이고, R_i는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환된 페닐임)이고, 할로겐이 보다 바람직하며;

f) $R_{q'''}$는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고, 수소 및 할로겐이 바람직하다.

R_4가 C_2-C_4 알킬, 플루오르화 C_2-C_4 알킬 및 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이 바람직하다.

R_4가 C_2-C_4 알킬일 경우, 특히 바람직한 기로는 프로필, 이소프로필 및 부틸이 포함된다.

R_4가 플루오르화 C_2-C_4 알킬일 경우, 바람직한 기로는 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3,3-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 및 2,2,3,3-테트라플루오로프로필이 포함된다.

R_4가 임의로 치환된 페닐일 경우, 바람직한 기로는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기가 포함된다.

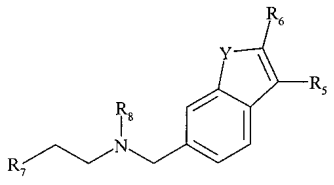
본 발명의 바람직한 실시예는 하기와 같은 화학식 II의 화합물로서 주어진다:

R_7이 임의로 치환된 페닐, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클인 화합물이 바람직하다.

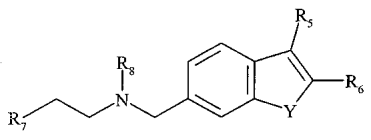
R_7이 임의로 치환된 페닐일 경우, 바람직한 치환체는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 시아노, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기이다.

R_7이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클인 화합물일 경우, 벤조융합된 화합물이 바람직하고, 인돌릴이 바람직하며, 인돌-3-일이 보다 더욱 바람직하고, 상기 화학식 I로 도시된 인돌-3-일이 보다 바람직하다.

바람직한 화학식 II의 화합물은 하기에 도시한 부착점을 갖는다:

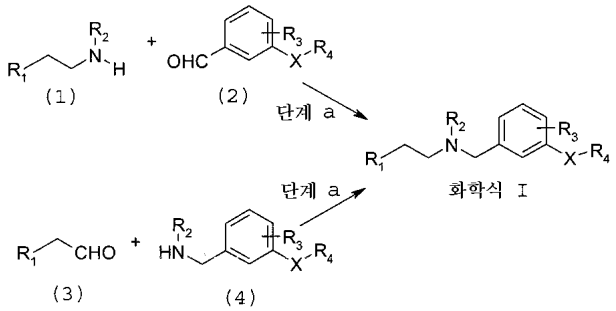


및



화학식 I의 화합물만을 도시하겠으나, 화학식 I 및 II의 화합물 둘다 하기 반응식 A 및 B에 기재된 바와 같이 제조된다. 하기 반응식에서, 모든 치환체는 다르게 지시되지 않은 한 상기 정의한 바와 같고, 모든 출발 물질 및 제제는 당업계에 널리 공지 및 숙지된 것이며, 용이하게 입수가능하거나 본원에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 하기 반응식에서, 화학식 I 또는 II의 부분을 제조하기 위해 적절할 경우, 보호기를 사용할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 적합한 보호기의 선택 사용 및 제거는 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다 [Protection Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

반응식 A



반응식 A는 환원성 아미노화에 의한 화학식 I의 화합물의 별법의 제조 방법을 도시한다.

반응식 A의 단계 a의 한 별법에서, 적당한 화학식 (1)의 화합물을 적당한 화 학식 (2)의 화합물과 환원성 아미노화 반응으로 접촉시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다. 적당한 화학식 (1)의 화합물은 R_1 및 R_2 가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것이거나 또는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 기를 발생시키는 것인 화합물이다. 적당한 화학식 (2)의 화합물은 X, R_3 및 R_4 가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것이거나 또는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 기를 발생시키는 것인 화합물이다.

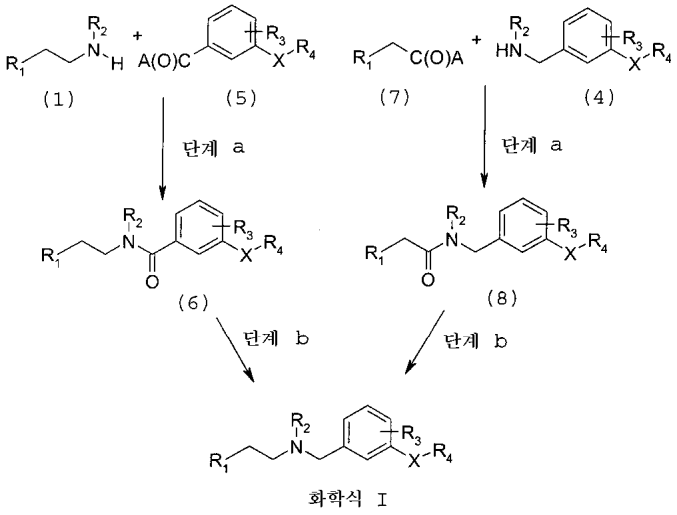
화학식 A의 단계 a의 다른 별법에서, 적당한 화학식 (3)의 화합물을 적당한 화학식 (4)의 화합물과 환원성 아미노화 반응으로 접촉시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다. 적당한 화학식 (3)의 화합물은 R_1 및 R_2 가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것이거나 또는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 기를 발생시키는 것인 화합물이다. 적당한 화학식 (4)의 화합물은 X, R_3 및 R_4 가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것이거나 또는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 기를 발생시키는 것인 화합물이다.

반응식 A의 단계 a에 도시된 환원성 아미노화는 적합한 촉매 또는 적합한 환원제를 사용한 수소화와 같은 다양한 조건하에 실시할 수 있다.

예를 들어, 적당한 화학식 (1)의 아민을 적당한 화학식 (2)의 알데히드 (또는 별법으로 적당한 화학식 (4)의 아민 및 적당한 화학식 (3)의 알데히드) 및 적합한 환원제를 접촉시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다. 반응은 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 또는 메탄올 또는 에탄올 및 테트라히드로푸란의 혼합물, 디클로 로메탄 및 1,2-디클로로에탄과 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 반응은 건조제, 예를 들어 황산나트륨, 제2황산구리, 또는 분자체의 존재하에 실시할 수 있다. 반응은 약 1 내지 20 몰 당량의 적합한 환원제, 예를 들면 수소화붕소나트륨, 나트륨 시아노보로히드라이드 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드의 존재하에 실시한다. 적합한 환원제를 첨가하기 전에 쉬프 (Schiff) 염기 형성을 진행시키는 것이 유리할 수 있다. 나트륨 시아노보로히드라이드를 사용할 경우에는, 당업계에 공지된 바와 같이 반응 과정 동안 pH를 모니터링하고 조정하는 것이 유리할 수 있다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 실시한다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72시간이 소요된다. 생성물은 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

나타내지 않은 단계 A의 임의의 단계 b에서, 제약학적으로 허용가능한 산을 사용하여 화학식 I의 화합물의 산 부가 염을 형성한다. 산 부가 염의 형성은 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다.

반응식 B



화학식 I

반응식 B는 아미드의 형성 및 환원에 의한 화학식 I의 화합물의 별법의 제조 방법을 도시한다.

한 별법에서, 반응식 B의 단계 a는 적당한 화학식 (1)의 화합물을 적당한 화학식 (5)의 화합물과 아미드 형성 반응으로 접촉시켜 화학식 (6)의 화합물을 생성하는 것을 도시한다. 적당한 화학식 (1)의 화합물은 반응식 A에서 기재한 것과 같다. 적당한 화학식 (5)의 화합물은 A가 산 할라이드, 활성화된 에스테르, 활성화된 아미드 또는 무수물 형태를 갖는 활성화 기이고, X, R_3 및 R_4 가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것이거나 또는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 기를 발생시키는 것인 화합물이다.

다른 별법에서, 반응식 B의 단계 a는 적당한 화학식 (7)의 화합물을 적당한 화학식 (4)와 아미드 형성 반응으로 접촉시켜 화학식 (8)의 화합물을 생성하는 것 을 도시한다. 적당한 화학식 (7)의 화합물은 A가 상기한 바와 같은 활성화 기이고, R_1 이 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것인 화합물이다. 적당한 화학식 (5)의 화합물은 반응식 A에서 기재한 것과 같다. 적당한 화학식 (4) 및 (7)의 화합물은 일반적으로 상업적 공급처로부터 입수가능하며, 본원에 기재된 방법 및 문헌에 기재된 방법으로 제조할 수도 있다.

반응식 B의 단계 a에 도시된 아미드 형성 반응은 펩타이드 합성을 위해 통상적으로 수행되는 방법을 포함하여, 당업자가 용이하게 이용할 수 있는 여러가지 방법으로 용이하게 수행한다. 이러한 방법은 산, 산 할라이드, 활성화된 에스테르, 활성화된 아미드 및 무수물에 대하여 실시할 수 있다.

예를 들어, N-히드로숙신이미드, 1-히드록시벤조트리아졸 등과 같은 널리 공지된 첨가제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 카르보이미드와 같은 널리 공지된 커플링제를 사용하여 산 아미드 형성을 용이하게 할 수 있다. 이러한 커플링 반응은 전형적으로 약 1 내지 1.5 몰 비의 산, 아민 및 커플링제를 사용하며, 통상적으로 피리딘, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 등과 같은 불활성 비양성자성 용매 내에서 실시한다. 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 적합한 염기를 상기 커플링 반응에 사용하는 것이 유리할 수 있다. 반응은 바람직하게는 전형적으로 1 내지 약 48시간 이내에 달성되는 반응 완료시까지 약 0℃ 내지 약 60℃에서 수행한다. 반응 완료 후, 생성물을 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 방법으로 단리 및 정제할 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 산 할라이드를 반응에 사용할 수 있다. 반응 동안 발생되는 산을 제거하기 위해 적합한 염기를 사용하는 것이 유리할 수 있으며, 적합한 염기로는 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘 등이 포함된다. 전형적으로, 약 1 내지 1.5 몰 비의 산 할라이드 및 아민을 사용한다. 반응은 피리딘, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 테트라히드로푸란 등과 같은 다양한 불활성 비양성자성 용매 내에서 실시할 수 있다. 반응은 바람직하게는 1 내지 약 12시간 이내에 달성되는 반응의 완료시까지 약 0℃ 내지 약 60℃에서 수행한다. 반응 완료 후, 생성물을 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 방법으로 단리 및 정제할 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 산 할라이드를 쇼텐-바우만 (Schotten-Baumann) 조건하에서 반응에 사용할 수 있다. 전형적으로, 상기 조건하에서 1 내지 10 몰 당량의 아민을 사용한다. 이러한 커플링에는 일반적으로 반응 동안 발생되는 산을 제거하기 위해 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등과 같은 적합한 염기를 사용한다. 반응은 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란 등과 같은 다양한 혼합 용매계 및 수 내에서 실시할 수 있다. 반응은 바람직하게는 1 내지 약 6시간 이내에 달성되는 반응의 완료시까지 약 0℃ 내지

약 80℃에서 수행한다. 반응 완료 후, 생성물을 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 무수물 (대칭형 또는 혼합형)을 반응에 사용할 수 있다. 이러한 무수물은 당업계에 공지된 여러 가지 방법으로 형성된다. 전형적으로, 약 1 내지 1.5 몰 당량의 무수물 및 아민을 사용한다. 반응 동안 발생하는 산을 제거하기 위해 적합한 염기를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 적합한 염기로는 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨 등이 포함된다. 반응은 다양한 용매 내에서 실시할 수 있다. 반응은 바람직하게는 1 내지 약 12시간 이내에 달성되는 반응의 완료시까지 약 0℃ 내지 약 60℃에서 수행한다. 반응 완료 후, 생성물을 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

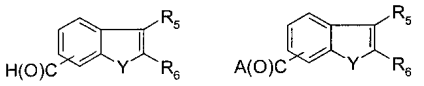
반응식 B의 단계 b는 화학식 I의 화합물을 생성하는, 화학식 (6) 또는 (8)의 화합물을 환원을 도시한다.

예를 들어, 화학식 (6) 또는 (8)의 화합물을 적합한 환원제와 접촉시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다. 적합한 환원제는 아미드를 아민으로 환원시킬 수 있는 것이며, 보란 디메틸 술파이드 착물과 같은 보란 제제, 수소화알루미늄 및 리튬 알루미늄 수소화물와 같은 수소화물 전달 제제 등을 포함한다. 반응은 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 내에서 전형적으로 1 내지 10 당량의 환원제를 사용하여 실시한다. 반응은 일반적으로 약 0℃ 내지 선택된 용매의 환류 온도에서 수행하며, 전형적으로 1 내지 약 48시간이 소요된다. 생성물은 급랭, 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

나타내지 않은 반응식 B의 임의적인 단계로서, 제약학적으로 허용가능한 산을 사용하여 화학식 I의 화합물의 산 부가염을 형성한다. 산 부가 염의 형성은 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다.

반응식 A 및 B에서, 나타내지 않은 임의적인 단계로서, 당업자가 숙지하는 바와 같이, R_2가 수소인 화학식 I의 화합물을 알킬화하여 R_2가 수소가 아닌 화합물을 생성할 수 있다. 상기 2차 아민의 알킬화 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 하기 반응식 C의 단계 c에 논의되어 있다.

반응식 A 및 B에서, 당업자가 숙지하는 바와 같이, 화학식 II의 화합물은 또한 하기 화학식 (9) 및 (10)의 화합물을 사용하여 반응식 A 및 B에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

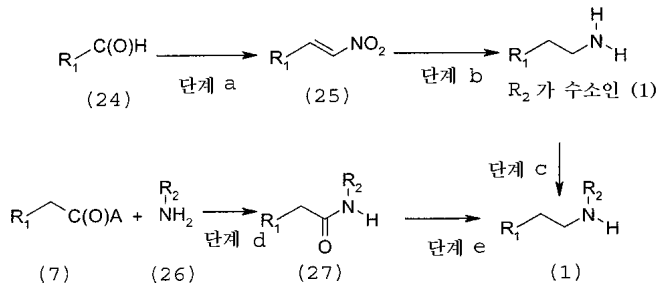


적당한 화학식 (9)의 화합물은 Y, R_5 및 R_6이 화학식 II의 최종 생성물에 요구되는 것인 화합물이고, 적당한 화학식 (10)의 화합물은 A가 상기한 바와 같은 활성 기이고, Y, R_5 및 R_6가 화학식 II의 최종 생성물에 요구되는 것인 화합물이다.

반응식 A 및 B를 위한 출발 물질은 하기 반응식으로 제조한다. 하기 반응시에서, 모든 치환체는 다르게 지시되지 않은 한 상기 정의된 바와 같고, 모든 출발 물질 및 제제는 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다.

반응식 C는 화학식 (1)의 화합물의 제조 방법을 기재한다.

반응식 C



반응식 C의 단계 a는 화학식 (25)의 화합물을 생성하는 적당한 화학식 (24)의 알데히드 및 니트로메탄의 반응을 도시한다. 적당한 화학식 (24)의 알데히드는 R_1이 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것인 알데히드이다. 니트로 올레핀을 생성하는 나트로메탄의 음이온과 알데히드의 반응은 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다 [Modern Synthetic Reactions, H.O. House (2nd ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company 1972)].

예를 들어, 적당한 화학식 (24)의 알데히드를 니트로메탄과 축합시켜 화학식 (25)의 화합물을 생성한다. 전형적으로, 반응은 과량의 니트로메탄의 존재하에 실시한다. 반응은 테트라히드로푸란, 니트로메탄 및 디메틸 술폭사이드와 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 약 1.1. 내지 약 3 몰 당량의 적합한 염기, 예를 들어 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 포타슘 t-부톡시드, 수소화나트륨, 나트륨 아세테이트, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 암모늄 염, 예를 들어 암모늄 아세테이트를 사용하여 수행한다. 반응은 약 -20℃ 내지 선택된 용매의 환류 온도에서 실시하며, 일반적으로 6 내지 48시간이 소요된다. 커플링 반응의 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다.

반응식 C의 단계 b는 R_2가 수소인 화학식 (1)의 화합물을 생성하는, 화학식 (25)의 화합물의 환원을 도시한다.

예를 들어, 적당한 화학식 (25)의 화합물을 라니 (Raney, 등록상표) 니켈 또는 팔라듐 촉매와 같은 적합한 촉매 상에서 수소화시킨다. 라니 니켈을 사용할 경우, 반응은 에탄올, 메탄올, 물 및 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 수소화를 산 조건하에서, 예를 들어 염산 또는 황산을 사용하여 실시하는 것이 유리할 수 있다. 팔라듐 촉매를 사용할 경우, 탄소상 팔라듐 (palladium-on-carbon)이 바람직하며, 반응은 에탄올, 메탄올, 테트라히드로푸란, 물 및 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 수소화를 산 조건하에서, 예를 들어 염산, 트리플루오로아세트산 또는 황산을 사용하여 실시하는 것이 유리할 수 있다. 반응은 일반적으로 상온 내지 70℃의 온도에서 실시한다. 반응은 파르 (Parr, 등록상표) 수소화 장치와 같은, 가압하에 반응을 실시하도록 고안된 장치에서 15 psi 내지 120 psi 압력의 수소를 사용하여 실시한다. 생성물은 여과 및 증발에 의해 촉매를 조심스럽게 제거하여 단리할 수 있다. 생성물은 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제할 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 적당한 화학식 (25)의 화합물을 적합한 환원제와 접촉시킨다. 적합한 환원제로는 수소화알루미늄 및 리튬 알루미늄 수소화물 등과 같은 수소화물 전달 제제가 포함된다. 반응은 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 내에서 전형적으로 1 내지 10 당량의 환원제를 사용하여 실시한다. 반응은 일반적으로 약 0℃ 내지 선택된 용매의 환류 온도에서 수행되며, 전형적으로 1 내지 약 48시간이 소요된다. 생성물은 급랭, 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

또한, 적당한 화학식 (25)의 화합물을 화학식 (1)의 화합물로 2단계로 환원시킬 수 있다. 예를 들어, 수소화붕소나트륨과 같은 제제를 사용하여 화학식 (25)의 화합물의 비닐기를 환원시킬 수 있다. 반응은 전형적으로 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 물 등과 같은 용매 내에서 과량의 보로히드라이드를 사용하여 실시한다. 중간체 2-니트로에틸 화합물은 급랭, 여과, 추출, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다. 그 후에, 상기 논의한 바와 같은 수소화 및 수소화물 전달 제제와 같은 다양한 방법을 사용하여 중간체 2-니트로에틸 화합물을 환원시킬 수 있다. 또한, 아연과 같은 금속을 사용하여 중간체 2-니트로에틸 화합물을 환원시켜 R_2가 수소인 화학식 (1)의 요구되는 아민을 생성할 수 있다.

반응식 C의 단계 c는 R_2가 수소가 아닌 화학식 (1)의 화합물을 생성하는, R_2가 수소인 화학식 (1)의 화합물의 임의적인 알킬화를 도시한다.

예를 들어, R_2가 수소인 화학식 (1)의 화합물을 적합한 알킬화제와 접촉시킨다. 적합한 알킬화제는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 R_2를 전달하는 알킬화제이다. 반응은 디옥산, 테트라히드로푸란, 테트라히드로푸란/수 혼합물 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 반응은 1.0 내지 6.0 몰 당량의 적합한 염기, 예를 들어 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에 실시한다. 반응은 일반적으로 -78℃ 내지 용매의 환류 온도에서 실시한다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72시간이 소요된다. 생성물은 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

별법으로, 예를 들어, R_2가 수소인 화학식 (1)의 화합물은 알데히드 또는 케톤과 환원성 아민화를 일으켜 R_2가 수소가 아닌 화학식 (1)의 화합물을 생성한다. 적합한 알데히드로는 포름알데히드, 아세트알데히드, 프로피온알데히드 및 아세톤이 포함된다. 반응은 반응식 A의 단계 a에서 기재한 바와 같이 실시한다.

또다른 별법에서, 예를 들어 R_2가 수소인 화학식 (1)의 화합물은 아미드 또는 카바메이트 형성에 이어 환원을 일으켜 R_2가 수소가 아닌 화학식 (1)의 화합물을 생성한다. 적합한 알데히드로는 포름알데히드, 아세트알데히드, 프로피온알데히드 및 아세톤이 포함된다. 반응은 반응식 A의 단계 a에서 기재한 바와 같이 실시한다.

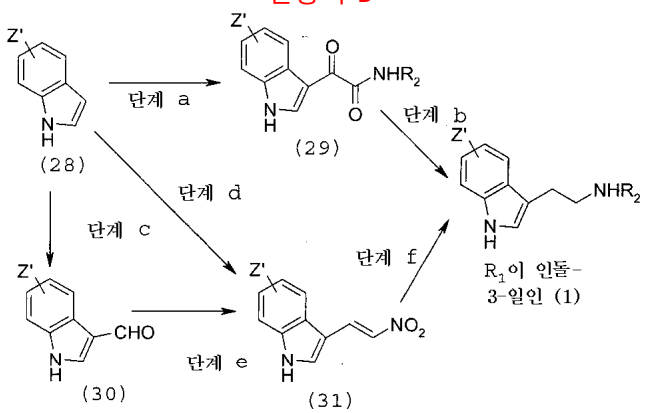
반응식 C의 단계 d 및 e는 적당한 화학식 (7)의 화합물 및 적당한 화학식 (26)의 아민을 사용한 아미드 형성을 통해

화학식 (27)의 아미드를 형성한 후, 환원에 의해 화학식 (1)의 화합물을 생성하는, 화학식 (1)의 화합물의 별법의 제조 방법을 도시한다. 적당한 화학식 (7)의 화합물은 반응식 B에서 기재한 것과 같다. 적당한 화학식 (26)의 아민은 화학식 I의 최종 화합물에 요구되는 R_2를 제공하는 아민이다. 숙련된 당업자는 여러가지의 화학식 (27)의 아미드가 상업적으로 입수가능하고 당업계에서 입수가능하다는 것을 인식할 것이다.

반응식 C의 아미드 형성 및 환원은 반응식 B에서 기재한 바와 같이 실시한다.

반응식 D는 R_1이 임의로 치환된 인돌-3-일인 화학식 (1)의 제조 방법을 기재한다.

반응식 D



반응식 D의 단계 a는 적당한 화학식 (28)의 인돌을 옥살릴 클로라이드와 반 응시킨 후 적당한 화학식 (26)의 아민 R_2NH_2와 반응시켜 화학식 (29)의 화합물을 생성하는 2단계 반응을 도시한다. 적당한 화학식 (28)의 인돌은 Z'가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 바에 따라 인돌 2- 및 4- 내지 7-위치 상의 임의의 치환체를 나타내는 인돌이다. 적당한 화학식 (26)의 아민은 상기 반응식 C에서 기재한 것과 같다.

예를 들어, 적당한 화학식 (28)의 인돌을 약 1 내지 2 몰 당량의 옥살릴 클로라이드와 접촉시켜 중간체 케토-산 클로라이드를 생성한다. 반응은 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 40℃의 온도에서 실시하며, 일반적으로 6 내지 48시간이 소요된다. 중간체 케토-산 클로라이드 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 일반적으로, 중간체 케토-산 클로라이드 생성물은 단리 후 직접 사용한다. 중간체 케토-산 클로라이드 생성물을 상기한 절차를 사용하여 상기 정의한 바와 같은 적당한 아민 R_2NH_2와 접촉시킨다.

반응식 D의 단계 b는 R_1이 임의로 치환된 인돌-3-일인 화학식 (1)의 화합물을 생성하는, 화학식 (29)의 화합물의 환원을 도시한다.

예를 들어, 리튬 알루미늄 수소화물와 같은 적합한 환원제를 사용하여 화학식 (29)의 화합물을 환원시켜 R_1이 임의로 치환된 인돌-3-일인 화학식 (1)의 화합물을 생성한다. 반응은 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 내에서 전형적으로 1 내지 12 몰 당량의 환원제를 사용하여 실시한다. 반응은 일반적으로 약 0℃ 내지 선택된 용매의 환류 온도에서 수행하며, 전형적으로 12 내지 약 48시간이 소요된다. 생성물은 급랭, 여과, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

반응식 D의 단계 c에서, 적당한 화학식 (28)의 인돌을 포르밀화하여 화학식 (30)의 화합물을 생성한다. 적당한 화학식 (28)의 인돌은 상기 단계 a에서 기재한 것과 같다.

예를 들어, 적당한 화학식 (28)의 인돌을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 (Vilsmeier) 제제와 같은 적합한 포르밀 전달 제제와 반응시킨다. 일반적으로, 약 1 몰 당량의 포르밀 전달 제제를 사용한다. 반응은 벤젠, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 약 -70℃ 내지 약 20℃의 온도에서 실시하고, 일반적으로 1 내지 6시간이 소요된다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 D의 단계 d에서, 적당한 화학식 (28)의 인돌을 $(CH_3)_2N-CH=CH-NO_2$와 접촉시켜 화학식 (30)의 화합물을 생성한다. 적당한 화학식 (28)의 인돌은 상기 단계 a에서 기재한 것과 같다.

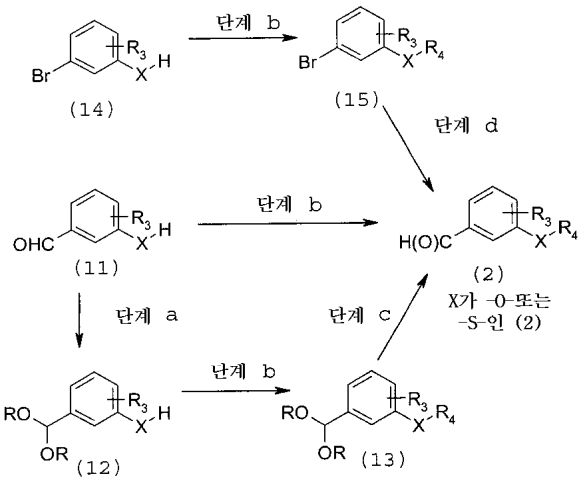
예를 들어, 적합한 화학식 (28)의 인돌을 1-디메틸아미노-2-니트로에틸렌과 반응시킨다. 일반적으로, 약 1 등몰량을 제제를 사용한다. 반응은 트리플루오로아세트산 또는 약 2 내지 15 당량의 트리플루오로아세트산을 함유한 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 약 -70℃ 내지 약 20℃의 온도에서 실시하고 일반적으로 1 내지 24시간이 소요된다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 D의 단계 e 및 f는 화학식 (31)의 니트로 올레핀을 생성하는, 화학식 (30)의 알데히드의 반응, 및 R_1이 임의로 치환된 인돌-3-일인 화학식 (1)의 화합물을 생성하는, 나트로 올레핀의 환원을 도시한다. 이들 단계는 반응식 C에서 기재한 방법을 사용하여 실시할 수 있다.

숙련된 당업자가 숙지하는 바와 같이, 나타내지 않은 단계에서, 원할 경우, 적합한 아민 보호기를 사용하여 화학식 (1)의 화합물의 인돌 질소를 치환하여 R_1이 1-치환 인돌-3-일인 화합물을 생성할 수 있다. 역시 당업계의 숙련자가 숙지하는 바와 같이, 반응식 C에서 기재한 단계에서, 수소가 아닌 R_2 기를 다양한 방법으로 도입할 수 있다.

반응식 E는 X가 -O- 또는 -S-인 화학식 (2)의 화합물의 제조 방법을 기재한다.

반응식 E



반응식 E의 단계 a는 화학식 (12)의 화합물을 생성하는, 적당한 화학식 (11)의 화합물의 아세탈 형성을 도시한다. 적당한 화학식 (11)의 화합물은 X 및 R_3이 화학식 I의 최종 화합물에 요구되는 것인 화합물이다. 이러한 아세탈 형성 반응은 당업계에 널리 공지된 방법으로 용이하게 달성될 수 있다 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

예를 들어, 화학식 (11)의 화합물을 산 촉매하에 적당한 알코올 HOR과 접촉시킨다. 적당한 알코올은 단계 b의 반응에서 안정하고 단계 c의 반응에서 제거되어 화학식 (2)의 화합물을 생성하는 아세탈을 생성하는 알코올이다. 적당한 알코올로는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 1,3-프로판 디올, 에틸렌 글리콜 등이 포함된다.

반응식 E의 단계 b에서, 적당한 화학식 (11), (12) 또는 (14)의 화합물을 바 람직한 R_4 기 전달 제제와 반응시켜 각각 화학식 (2), (13) 또는 (15)의 화합물을 생성한다. 적당한 화학식 (11), (12) 및 (14)의 화합물은 X 및 R_3가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것인 화합물이다. 최종 생성물에서 요구되는 R_4를 전달하는 다양한 제제가 반응식 E에 도시된 반응에 이용가능하고 적합하다. 이러한 제제로는 할로피리딘, 할로피리딘 N-옥사이드, 알릴 할라이드, C_2-C_4 알카놀, C_2-C_4 알킬 할라이드 및 술포네이트, 플루오로화 C_2-C_4 알카놀, 플루오르화된 C_2-C_4 알킬 할라이드 및 술포네이트, 1개 이상의 플루오로 또는 클로로 원자를 갖는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페닐 술포닐 할라이드 또는 무수물, 및 임의로 치환된 벤질 할라이드가 포함된다.

예를 들어, 적당한 R_4 기 전달 제제가 할라이드, 술포네이트 또는 무수물일 경우, 적당한 화학식 (11), (12) 또는 (14)의 화합물을 염기 조건하에 커플링시켜 각각 화학식 (2), (13) 또는 (15)의 화합물을 생성한다. 반응은 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란, 피리딘 및 디메틸 술폭사이드와 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 약 1 내지 약 3 몰 당량의 적합한 염기, 예를 들어 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 등의 존재하에 실시한다. 반응은 약 -30℃ 내

지 약 100℃의 온도에서 실시하고, 일반적으로 6 내지 48시간이 소요된다. 반응 생성물은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제 할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

물론, 할로피리딘 N-옥사이드를 사용할 경우, 환원에 의해 N-옥사이드를 제거하여 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 R_4를 생성한다. 이러한 환원은 숙련된 당업자가 용이하게 수행할 수 있으며, 메탄올, 에탄올, 물 및 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 내에서 수소 또는 암모늄 포르메이트를 사용하는 팔라듐 촉매 상에서의 촉매적 환원을 포함한다.

별법으로, 예를 들어, 적당한 R_4기 전달 제제가 알카놀일 경우, 당업계에 널리 공지되어 있는 미쓰노부 (Mitsunobu) 조건하에서 커플링을 실시할 수 있다. 반응은 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 내에서 트리페닐포스핀 또는 수지 결합된 포스핀과 같은 포스핀, 및 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 또는 디-t-부틸 아조디카르복실레이트와 같은 디알킬 아조디카르복실레이트를 사용하여 실시한다. 반응은 약 상온 내지 약 60℃의 온도에서 실시한다. 반응은 일반적으로 1 내지 12시간이 소요된다. 생성물은 추출 및 증발과 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리할 수 있다. 이어서, 생성물을 증류, 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 정제할 수 있다.

반응식 E의 단계 c는 화학식 (2)의 화합물을 생성하는, 화학식 (13)의 아세탈의 탈보호를 도시한다. 이러한 탈보호는 당업계에 널리 공지된 방법으로 용이하게 수행할 수 있다 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

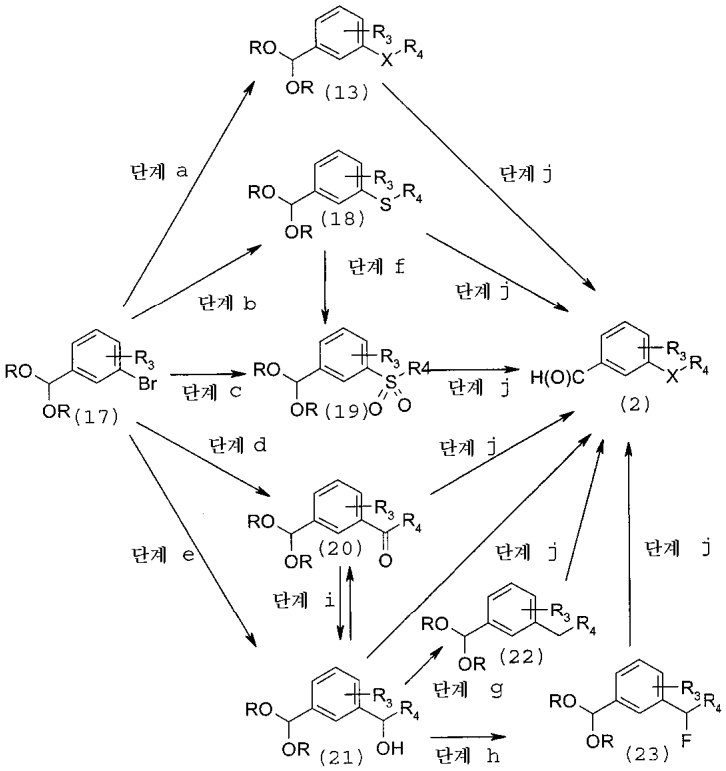
예를 들어, 화학식 (13)의 화합물을 산 조건하에 수성 조건하에 접촉시켜 화학식 (2)의 화합물을 생성한다.

반응식 E의 단계 d에서, 화학식 (15)의 브로모 화합물을 포르밀화시켜 화학식 (2)의 화합물을 생성한다.

예를 들어, 화학식 (15)의 화합물을 부틸리튬과 같은 금속화 제제로 처리하여 금속화시킨다. 반응은 헥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 반응은 전형적으로 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 금속화 제제의 존재하에 수행한다. 금속화 반응은 약 -70℃ 내지 약 20℃의 온도에서 실시하며, 일반적으로 1 내지 6시간이 소요된다. 이어서, 금속화된 종을 디메틸포름아미드 또는 알킬 클로로포르메이트와 같은 포르밀 전달 제제로 처리하여 화학식 (2)의 화합물 또는 본원에 기재된 알데히드로 제조될 수 있는 알콕시카르보닐 화합물을 생성한다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 F는 상기한 바와 같은 아세탈 형성으로 용이하게 제조된 다목적 중간체 화합물 (17)로부터 화학식 (2)의 화합물을 제조하는 방법을 기재한다.

반응식 F



반응식 F의 단계 a는 X가 -O- 또는 -S-인, 상기 반응식 E에서 정의한 바와 같은 화학식 (13)의 화합물을 생성하는, 적당한 화학식 (17)의 화합물 및 적당한 알코올 (R_4OH) 또는 적당한 티올 (R_4SH)의 방향족 교환 반응을 도시한다. 적당한 화학식 (17)의 화합물은 R_3가 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것인 화합물이다. 적당한 알코올 (R_4OH) 또는 적당한 티올 (R_4SH)에서, R_4는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것이며, C_2-C_4 알킬 알코올 및 티올, 임의로 치환된 페놀 및 티오페놀, 임의로 치환된 벤질 알코올 및 티올을 포함한다.

예를 들어, 적당한 화학식 (17)의 화합물 및 적당한 알코올 (R_4OH) 또는 적당한 티올 (R_4SH)를 커플링하여 화학식 (13)의 화합물을 생성한다. 반응은 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 디메틸 술폭사이드와 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 약 1.1 내지 3 몰 당량의 적당한 알코올 또는 티올을 사용하여 수행한다. 반응은 약 1 내지 약 6 몰 당량의 적합한 염기, 예를 들어 수소화칼륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 수소화나트륨의 존재하에 실시한다. 커플링은 구리 염과 같은 적합한 촉매를 사용하여 수행한다. 반응은 일반적으로 6 내지 48시간이 소요된다. 커플링 반응의 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 F의 단계 b 내지 e는 각각 화학식 (18) 내지 (21)의 화합물을 생성하는, 반응식 E의 단계 d에서 기재한 금속화 후의, 적당한 화학식 (17)의 화합물의 여러가지 반응을 도시한다. 이들 단계에서, 적당한 화학식 (17)의 화합물은 R_3이 화학식 I의 최종 생성물에서 요구되는 것이고 반응의 금속화 조건에 의해 부정적인 영향을 받지 않는 화합물이다. 일반적으로, 이들 반응은 금속화된 종을 형성하는데 사용한 용매 및 온도에서 수행한다. 이들 반응의 생성물은 급랭, 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래피 및 재결정화를 포함한 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다.

예를 들어, 반응식 F의 단계 b에서, 화학식 (17)의 금속화된 화합물을 적당 한 디술파이드 ($(R_4S-)_2$)와 접촉시켜 화학식 (18)의 화합물을 생성한다. 적당한 디술파이드는 화학식 I의 최종 생성물에서 요구되는 R_4를 생성하고 X가 -S-인 화합물을 발생시키는 디술파이드이다. 적당한 디술파이드로는 C_1-C_4 알킬 디술파이드, 임의로 치환된 페닐 디술파이드, 및 임의로 치환된 벤질 디술파이드가 포함된다. 반응은 약 1 내지 약 2 몰 당량의 적당한 디술파이드를 사용하여 수행한다. 반응은 전형적으로 금속화에 사용된 동일 용매 내에서 약 -78℃ 내지 약 50℃의 온도에서 실시한다. 반응은 일반적으로 12 내지 48시간이 소요된다.

예를 들어, 반응식 F의 단계 c에서, 화학식 (17)의 금속화된 화합물을 적당한 술포닐 플루오라이드 (R_4SO_2F)와 접촉시켜 화학식 (19)의 화합물을 생성한다. 적당한 술포닐 플루오라이드는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 R_4를 전달하고 X가 -SO_2-인 화합물을 발생시키는 술포닐 플루오라이드이다. 적당한 술포닐 플루오라이드로는 임의로 치환된 페닐 술포닐 플루오라이드가 포함된다. 반응은 약 1 내지 약 3 몰 당량의 적당한 술포닐 플루오라이드를 사

용하여 수행한다. 반응은 전형적으로 금속화에 사용된 것과 동일한 용매 내에서 약 -78℃ 내지 약 0℃의 온도에서 실시한다. 반응은 일반적으로 2 내지 12시간이 소요된다.

예를 들어, 반응식 F의 단계 d에서, 화학식 (17)의 금속화된 화합물을 적당한 산 클로라이드 ($R_4C(O)Cl$)와 접촉시켜 화학식 (20)의 화합물을 생성한다. 적당한 산 클로라이드는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 R_4를 전달하고 X가 -C(O)- 인 화합물을 발생시키는 산 클로라이드이다. 적당한 산 클로라이드로는 C_2-C_4 알킬 산 클로라이드, 플루오르화 C_2-C_4 알킬 산 클로라이드, 임의로 치환된 페닐 산 클로라이드, 임의로 치환된 벤질 산 클로라이드, 및 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 산 클로라이드가 포함된다. 반응은 약 0.8 내지 약 1.2 몰 당량의 적당한 산 클로라이드를 사용하여 수행한다. 반응은 전형적으로 금속화에 사용된 것과 동일한 용매 내에서 약 -78℃ 내지 약 50℃의 온도에서 실시한다. 반응은 일반적으로 1 내지 12시간이 소요된다.

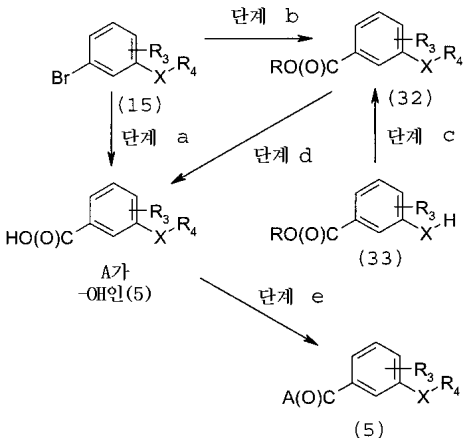
예를 들어, 반응식 F의 단계 e에서, 화학식 (17)의 금속화된 화합물을 적당한 알데히드 ($R_4C(O)H$)와 접촉시켜 화학식 (21)의 화합물을 생성한다. 적당한 알데히드는 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 R_4를 전달하고 X가 -CH(OH)-인 화합물을 발생시키는 알데히드이다. 적당한 알데히드로는 C_2-C_4 알킬 알데히드, 플루오르화 C_2-C_4 알킬 알데히드, 임의로 치환된 페닐 알데히드, 임의로 치환된 벤질 알데히드, 및 임의로 치환된 5월 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 알데히드가 포함된다. 반응은 약 1 내지 약 3 몰 당량의 적당한 알데히드를 사용하여 수행한다. 반응은 전형적으로 금속화에 사용된 것과 동일한 용매 내에서 약 -50℃ 내지 약 50℃의 온도에서 실시한다. 반응은 일반적으로 4 내지 24시간이 소요된다.

숙련된 당업자가 숙지하는 바와 같이, 화학식 (18) 내지 (21)의 화합물은 반응식 F의 단계 f 내지 i에 도시한 다른 여러가지 변형을 일으켜 최종적으로 X에 다 양한 기를 갖는 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 변형은 명백한 것으로서 숙련된 당업자가 충분히 실시할 수 있다. 이러한 변형에는 과산화물, 과산 및 당업계에 공지된 다른 제제로 달성할 수 있는 술파이드의 산화 (단계 f); 트리에틸실란/트리플루오로아세트산과 같은 다양한 제제로 달성할 수 있는 벤질 알코올의 환원 (단계 g); DAST 및 플루오르화 제제와 같은 제제를 사용하여 플루오로를 생성하는 벤질 알코올의 할로겐화 (단계 h); 다양한 수소화물 전달 제제를 사용한 케톤의 환원 (단계 i) 또는 이산화망간 또는 스원 (Swern) 조건으로 달성할 수 있는 벤질 알코올의 산화 (단계 i)가 포함된다.

반응식 F의 단계 j에서, 반응식 E의 단계 c에서 기재한 바와 같이 화학식 (13) 및 (18) 내지 (23)의 화합물을 탈보호시켜 화학식 (2)의 알데히드를 생성한다.

반응식 G는 화학식 (5)의 화합물의 제조 방법을 기재한다.

반응식 G



반응식 G의 단계 a에서 화학식 (15)의 브로모 화합물을 카르복실화하여 A가 -OH인 화학식 (5)의 화합물을 생성한다.

예를 들어, 화학식 (15)의 화합물을 반응식 E의 단계 d에서 기재한 바와 같이 금속화한 후, 금속화된 종을 이산화탄소로 처리하여 A가 -OH인 화학식 (5)의 화합물을 생성한다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 G의 단계 b에서, 화학식 (15)의 브로모 화합물을 적당한 클로로포르메이트 또는 카르보네이트를 사용하여 알콕시포르밀화하여 화학식 (32)의 화합물을 생성한다. 적당한 클로로포르메이트 또는 카르보네이트는 R이 메틸, 에틸 또는 벤질인 RO(O)C-기를 전달하는 클로로포르메이트 또는 카르보네이트이다.

예를 들어, 화학식 (15)의 화합물을 반응식 E의 단계 d에서 기재한 바와 같이 금속화시킨 후, 금속화된 종을 약 1 내지 3 몰 당량의 적당한 클로로포르메이트 또는 카르보네이트로 처리한다. 반응은 전형적으로 금속화에 사용된 것과 동일한 용매 내에서 약 -78℃ 내지 약 50℃의 온도에서 실시한다. 반응은 전형적으로 1 내지 24시간이 소요된다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 G의 단계 c에서, 적당한 화학식 (33)의 화합물을 바람직한 R_4기 전달 제제와 반응시켜 화학식 (32)의 화합물을 생성한다. 적당한 화학식 (33)의 화합물은 X 및 R_3이 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 것인 화합물이다. R_4를 전달하는 제제는 반응식 E에서 기재한 것과 같다.

예를 들어, R_4기 전달 제제가 할라이드 또는 무수물일 경우, 적당한 화학식 (34)의 화합물을 염기 조건하에서 커플링하여 화학식 (33)의 화합물을 생성한다. 반응은 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란 또는 피리딘과 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 전형적으로 약 1 내지 약 3 몰 당량의 적합한 염기, 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 등의 존재하에 실시한다. 반응은 약 -30℃ 내지 약 100℃의 온도에서 실시하고 일반적을으로 6 내지 48시간이 소요된다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

별법으로, 예를 들어, 적당한 R_4기 전달 제제가 알카놀일 경우, 커플링은 당업계에 널리 공지되어 있고 반응식 E에서 기재한 미쓰노부 조건하에 실시할 수 있다.

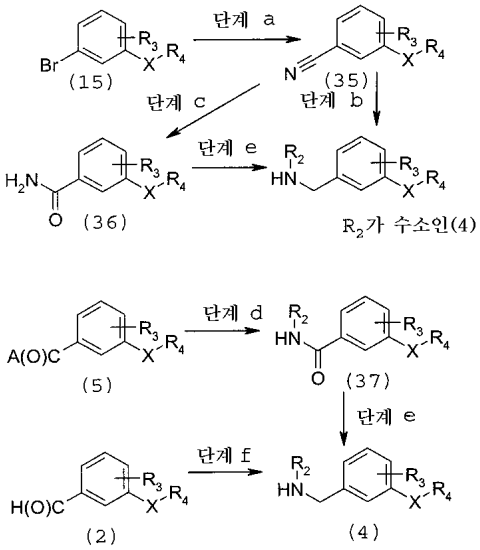
반응식 G의 단계 d에서, 화학식 (32)의 에스테르를 탈보호하여 A가 -OH인 화학식 (5)의 화합물을 생성한다. 이러한 탈보호는 당업계에 널리 공지된 방법으로 용이하게 달성할 수 있다 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

반응식 G의 단계 e에서, A가 -OH인 화학식 (5)의 화합물을 A가 산 할라이드, 활성화된 에스테르, 활성화된 아미드 또는 무수물과 같은 활성화기인 화학식 (5)의 화합물로 전환시킨다. 이러한 활성화된 중간체의 형성은 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다.

예를 들어, 산 할라이드는 옥살릴 클로라이드, 옥살릴 브로마이드, 티오닐 클로라이드, 티오닐 브로마이드, 아인산 옥시클로라이드, 아인산 트리클로라이드, 및 아인산 펜타클로라이드; 디알킬인산, 디페닐인산, 할로인산과 같은 치환 인산의 혼합 무수물; 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 피발산, 2-에틸부티르산과 같은 지방족 카르복실산의 혼합 무수물; 페놀 에스테르, p-니트로페놀 에스테르, N-히드록시숙신이미드 에스테르, N-히드록시프탈이미드 에스테르, 1-히드록시벤즈트리아졸 에스테르와 같은 활성화된 에스테르; 또는 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸과 같은 활성화된 아미드와 같은 다양한 제제로 제조할 수 있으며, 당업계에 널리 공지 및 숙지된 방법으로 제조한다. 이러한 활성화된 중간체는 제조 후 상기 반응식에 직접 사용하거나, 또는 제조 후에 단리하고 상기 반응식에 사용한다.

반응식 H는 화학식 (4)의 화합물의 제조 방법을 기재한다.

반응식 H



반응식 H의 단계 a에서 화학식 (15)의 브로모 화합물을 화학식 (35)의 니트릴로 전환시킨다.

예를 들어, 화학식 (15)의 화합물을 구리 (I) 시아니아드로 처리하여 화학식 (35)의 화합물을 생성한다. 반응은 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 반응은 전형적으로는 약 1 몰 내지 약 3 몰의 구리 (I) 시아나이드의 존재하에 실시한다. 반응은 대략 상온 내지 약 100℃의 온도에서 실시하며, 일반적으로 약 6 내지 48시간이 소요된다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 H의 단계 b에서, 화학식 (35)의 니트릴 화합물을 환원시켜 R_2가 수소 인 화학식 (4)의 화합물을 생성한다.

예를 들어, 화학식 (35)의 니트릴 화합물을 코발트 클로라이드의 존재하에 수소화붕소나트륨와 접촉시킨다. 반응은 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 내에서 실시한다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 50℃의 온도에서 실시한다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72시간이 소요된다. 반응은 산 수용액을 이용한 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래프 및 재결정화와 같은 당업계에 널리 공지된 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 화학식 (35)의 니트릴 화합물을 라니(등록상표) 니켈과 같은 적합한 촉매 상에서 수소화한다. 반응은 적합한 용매 내에서 실시하며, 라니(등록상표) 니켈을 촉매로서 사용할 경우, 적합한 용매는 일반적으로 에탄올/수산화암모늄과 같이 암모니아를 함유할 것이다. 반응은 일반적으로 상온 내지 50℃의 온도에서 실시한다. 반응은 파르 수소화 장치와 같은, 가압하에 반응을 실시하도록 고안된 장치에서 15 psi (103 kPa) 내지 120 psi (827 kPa)의 압력으로 실시한다. 생성물은 여과 및 증발에 의해 조심스럽게 촉매를 제거함으로써 단리할 수 있다. 생성물은 추출, 증발, 분쇄, 크로마토그래프 및 재결정화로 정제 할 수 있다.

반응식 H의 단계 c에서, 화학식 (35)의 니트릴 화합물을 화학식 (36)의 아미드로 전환시킨다.

예를 들어, 화학식 (35)의 화합물을 가수분해 조건하에 산 또는 염기로 처리하여 화학식 (36)의 화합물을 생성한다. 반응은 각각 물을 포함하는, 에탄올, 이 소프로판올, 디메틸술폭사이드와 같은 적합한 용매 내에서 수행한다. 방향족 니트릴을 아미드로 가수분해하는 것은 당업계에 널리 공지 및 숙지되어 있다. 반응 생성물은 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제할 수 있다. 이들 기술로는 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화가 포함된다.

반응식 H의 단계 d는 화학식 (5)의 화합물 및 적당한 화학식 HNR_2의 아민을 아미드 형성 반응으로 반응시키는, 화학식 (37)의 아미드의 형성을 도시한다. 적당한 화학식 HNR_2의 아민은 화학식 I의 최종 생성물에 요구되는 R_2를 제공하는 아민이다. 아미드를 형성하는 적합한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고 상기한 반응식 B에서 기재하였다.

반응식 H의 단계 e에서, 화학식 (36) 또는 (37)의 아미드 화합물을 화학식 (4)의 화합물로 환원시킨다. 이러한 아미드의 환원은 상기 반응식 B에서 기재하였고 당업계에 공지된 바와 같이 용이하게 실시한다.

반응식 H의 단계 f에서, 화학식 (2)의 화합물 및 화학식 HNR_2의 적당한 아민은 환원성 아민화를 일으켜 화학식

(4)의 화합물을 생성한다. 이러한 환원성 아민화는 상기 단계 B에서 기재한 방법 및 당업계에 공지된 다른 방법으로 용이하게 실시한다.

숙련된 당업자가 숙지하는 바와 같이, 화학식 II의 화합물은 상기한 것과 유사한 방법으로 용이하게 제조된다.

본 발명은 하기 실시예 및 제조에 의해 추가로 예시된다. 이들 실시예 및 제조는 단지 예시일 뿐, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다.

실시예 및 제조에 사용된 용어는 다르게 명시되지 않은 한 일반적인 의미를 갖는다. 예를 들어, '°C'는 섭씨를 가리키고; 'N'은 노르말 농도를 가리키며; 'M'은 몰 농도를 가리키고; 'mmol'은 밀리몰을 가리키고; 'g'은 그램을 가리키고; 'mL'은 밀리리터를 가리키고; 'mp'는 융점을 가리키고; '염수'는 염화나트륨 포화수용액을 가리킨다. ^{1}H NMR에서, 다르게 지시되지 않은 한, 모든 화학적 이동은 δ로 주어진다.

실시예 1

2-(3-(4-플루오로페녹시)페닐)-(1,3)디옥솔란

4-플루오로페놀 (3.0 g, 227.8 mmol), 2-(3-브로모페닐)-1,3-디옥솔란 (5.0 ㎖, 33.3 mmol), 탄산칼륨 (무수, 8.0 g, 55.6 mmol) 및 건조 피리딘 (50 ㎖)을 합하였다. 90°C로 가열하여 산화구리 (5.5 g, 69.5 mmol)를 첨가하였다. 환류하에 가열하였다. 24시간 후에, 실온으로 냉각시켜 디클로로메탄으로 희석하고 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 헥산:EtOAc (95:5)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 1의 방법으로, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-(3-(2-플루오로페녹시)페닐)-(1,3)디옥솔란;

b) 2-(3-(3-플루오로페녹시)페닐)-(1,3)디옥솔란;

c) 2-(3-(나프트-2-일옥시)페닐)-(1,3)디옥솔란;

d) 2-(3-(나프트-1-일옥시)페닐)-(1,3)디옥솔란;

e) 2-(3-(피리드-3-일옥시)페닐)-(1,3)디옥솔란;

f) 3-(피리딘-3-일옥시)벤즈알데히드;

g) 3-(피리미딘-5-일옥시)벤즈알데히드; 및

h) 3-(피리딘-4-일옥시)벤즈알데히드.

실시예 2

3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)페닐아민

2-(3-브로모페닐)-1,3-디옥솔란 (0.7 ㎖, 4.3 mmol), 아닐린 (0.4 ㎖, 4.7 mmol), 나트륨 t-부톡시드 (0.6 g, 6.0 mmol), BINAP (10.0 mg, 0.03 mol), $Pd_2(dba)_3$ (30.0 mg, 0.01 mmol) 및 톨루엔 (20 ㎖)을 합하였다. 80°C에서 가열하였다. 18시간 후에, 실온으로 냉각시켜 에테르 (40 ㎖)로 희석하고, 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (95:5)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 2의 방법으로, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 벤질-(3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)-아민;

b) (3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)-피리딘-3-일아민;

c) (3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)-피리딘-4-일아민; 및

d) (3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)-피리딘-2-일아민.

실시예 3

2-(3-페닐술파닐페닐)-[1,3]-디옥솔란

2-(3-브로모페닐)-1,3-디옥솔란 (3.0 ㎖, 20.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (100 ㎖)을 합하였다. 약 -78℃로 냉각시켰다. 헥산 중 1.6 M 용액인 n-부틸리튬 용액 (13.4 ㎖, 21.0 mmol)을 적가하였다. 10분 후에, 페닐 디술피드 (4.3 g, 20.0 mmol)를 테트라히드로푸란 중 용액 (50 ㎖)으로서 첨가하였다. 1시간 후에, 1시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후에 물 (150 ㎖)로 급냉시키고 에테르로 추출하였다. 합한 유기층들을 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 추출한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (9:1)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 3의 방법으로, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-(3-p-톨릴술파닐페닐)-[1,3]-디옥솔란.

실시예 4

2-(3-벤젠술포닐페닐)-[1,3]-디옥솔란

2-(3-페닐술파닐페닐)-[1,3]-디옥솔란 (1.0 g, 3.6 mmol) 및 디클로로메탄 (15 ㎖)을 합하였다. 약 -78℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (10 ㎖) 중 m-클로로과벤조산 (2.3 g, 7.2 mmol)의 슬러리를 첨가하였다. 30분 후에, 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 EtOAc로 용출시키는 크로마토그래피 하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 4의 방법으로, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-(3-(톨루엔-4-술포닐)-페닐)-[1,3]-디옥솔란.

실시예 5

(3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)페닐메탄올

2-(3-브로모페닐)-1,3-디옥솔란 (10.0 ㎖, 66.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (100 ㎖)을 합하고, 약 -78℃로 냉각시켰다. 헥산 중 1.6 M 용액인 n-부틸리튬 용액 (44.0 ㎖, 66.0 mmol)을 적가하였다. 10분 후에, 테트라히드로푸란 (50 ㎖) 중 벤즈알데히드 (7.6 ㎖, 66.0 mmol) 용액을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 디클로로메탄으로 추출한 후에, 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (7:3)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 6

(3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)페닐메탄온

디클로로메탄 중 (3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)-페닐-메탄올 (5.0 g, 18.5 mmol) 및 18-크라운-6 (160 mg, 0.6 mmol)을 합하였다. 과망간산칼륨 (8.8 g, 55.5 mmol)을 첨가하였다. 약 40℃로 가열하였다. 4시간 후, 실온으로 냉각하고 물 및 아황산수소나트륨 (6.0 g)을 첨가하였다. 1 N 수산화나트륨 용액 (약 60 ㎖)으로 염기화하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 EtOAc로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 7

3-벤질벤즈알데히드

아세토니트릴 (25 ㎖) 중 (3-[1,3]디옥솔란-2-일페닐)-페닐-메탄올 (2.3 g, 8.7 mmol) 및 요오드화나트륨 (5.3 g, 35.0 mmol)를 합하였다. 실린지로 디클로로메틸실란 (2.1 ㎖, 17.4 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에 EtOAc로 희석하고 물, 포화 중탄산나트륨, 10% 티오황산나트륨으로 세척한 후 염수로 세척하였다. 유기층들을 건조시키고 (Na_2

SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (9:1)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 8

2-(3-(α-플루오로벤질)페닐)-[1,3]-디옥솔란

(3-[1,3]-디옥솔란-2-일페닐)페닐메탄올 (2.3 g, 8.9 mmol) 및 디클로로메탄 (50 ㎖)을 합하였다. (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (1.7 ㎖, 12.9 mmol) 용액을 적가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (7:3)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 9

3-니트로디벤조푸란

디벤조푸란 (20.0 g, 0.11 mol) 및 아세트산 (80 ㎖)을 합하였다. 65℃로 가열하였다. 98% 질산 (20.0 g, 11.8 mol)을 첨가하였다. 3시간 후에, 실온으로 냉각시켜 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하여 물로 세정하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 10

N-디벤조푸란-3-일아민

3-니트로디벤조푸란 (22.0 g, 0.1 mol) 및 라니 니켈 (2.75 g) 및 에탄올 (365 ㎖)을 합하여 실온 및 40 psi (276 kPa)에서 수소화하였다. 18시간 후, 여과하고 여액을 잔류물로 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (9:1)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 11

3-브로모디벤조푸란

N-디벤조푸란-3-일아민 (2.0 g, 10.8 mmol), 물 (20 ㎖) 및 농축 브롬화수소산 (6 ㎖)을 합하였다. 0℃로 냉각시켰다. 물 (16 ㎖) 중 아질산나트륨 (0.7 g, 10.8 mmol) 용액을 첨가하였다. 15분 후에, 상기 혼합물을 물 (9.2 ㎖) 중 브롬화구리 (1.7 g, 12.3 mmol)와 브롬화수소산 (4 ㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 상온으로 가온시켰다. 18시간 후, 물을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층 들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (8:2)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 12

디벤조푸란-3-카르브알데히드

3-브로모디벤조푸란 (0.5 g, 2.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (30 ㎖)을 합하였다. 약 -78℃로 냉각시켰다. 헥산 중 1.6 M 용액인 t-부틸리튬 용액 (2.2 ㎖, 3.0 mmol)을 첨가한 후, 약 0℃로 10분 동안 가온하였다. 약 -78℃로 냉각시키고 디메틸포름아미드 (0.5 ㎖, 5.9 mmol)를 첨가하였다. 실온으로 가온하고 물로 급냉시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (8:2)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 13

3-(아졸-2-일옥시)벤즈알데히드

밀폐된 튜브에서, 디메틸포름아미드 (20 ㎖) 중에서 2-브로모-티아졸 (2.0 ㎖, 22.2 mmol), 3-히드록시-벤즈알데히드 (1.8 g, 15.0 mmol) 및 탄산칼륨 (2.1 g, 15.0 mmol)을 합하였다. 100℃로 가열하였다. 48시간 후, 냉각시키고 물 (150 ㎖)에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (9:1)으로 용출시키는 크로마토그

래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 14

6-브로모-1H-인돌

4-브로모-2-니트로톨루엔 (5.0 g, 23.1 mmol), 디메틸포름아미드(50 ㎖), DMF-디메틸아세탈 (9.0 ㎖, 69.4 mmol) 및 피롤리딘 (2.0 ㎖, 23.1 mmol)을 합하였다. 110℃로 가열하였다. 3시간 후, 실온으로 냉각시키고 에테르로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층들을 합하고 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물 및 80% 아세트산 수용액 (120 ㎖)을 합하고 75℃에서 가열하였다. 아연말 (zinc dust) (13.1 g, 200.5 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 85℃로 가열하였다. 2시간 후, 냉각하고 여과하였다. 여액을 에테르로 희석하고 물로 세척하고 건조 (Na_2SO_4) 및 농축하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (9:1)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 14의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다: 4-브로모-1H-인돌.

실시예 15

1H-인돌-6-카르브알데히드

헥산 세척된 수소화 칼륨 (1.3 g, 10.7 mmol) 및 에테르 (20 ㎖)를 합하였다. 약 0℃로 냉각시키고 에테르 (5 ㎖) 중 6-브로모-1H-인돌 용액 (2.1 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 약 -78℃로 냉각시키고 헥산 중 1.4 M 용액인 t-부틸리튬 용액 (14.0 ㎖, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에 에테르 (5 ㎖) 중 디메틸포름아미드 (1.7 ㎖, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 서서히 실온으로 가온한 후 1 M 인산의 빙냉 용액에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4), 여과하고 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (9:1)으로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 15의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다: 1H-인돌-4-카르브알데히드.

실시예 16

1-페닐-1H-인돌-6-카르브알데히드

밀폐된 튜브에서 크실렌 (40 ㎖) 중 1H-인돌-6-카르브알데히드 (0.9 g, 6.2 mmol), 구리(I) 트리플루오로메탄술페이트-착물 (0.2 g, 0.3 mmol), 페난트롤린 (1.3 g, 6.2 mmol), 트랜스디벤질리덴아세톤 (0.1 g, 0.3 mmol), 탄산세슘 (2.6 g, 7.9 mmol) 및 요오도벤젠 (1.6 ㎖, 14.3 mmol)을 합하였다. 약 110℃에서 가열하였다. 24시간 후에, 실온으로 냉각시키고 디클로로메탄 및 포화 염화암모늄으로 희석시켰다. 층을 분리하여 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 및 염수를 사용하여 순차적으로 세척한 후에 건조시켜 (Na_2SO_4) 여과하고 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:EtOAc (8:2)으로 용출시 키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 16의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다: 1-페닐-1H-인돌-4-카르브알데히드.

실시예 17

3-페닐술파닐벤즈알데히드

2-(3-페닐술파닐페닐)-[1,3]-디옥솔란 (0.3 g, 1.1 mmol) 및 아세토니트릴 (8.0 ㎖)을 합하고 염산 용액 (1 N, 2.0 ㎖)을 첨가하였다. 18시간 후, 진공중에서 농축하여 대부분의 아세토니트릴을 제거하고 물로 희석하고 에테르로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 포화 중탄산나트륨으로 1회 세척한 후 염수로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과 및 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 17의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-벤젠술포닐벤즈알데히드;

b) 3-p-톨릴술파닐벤즈알데히드;

c) 3-(p-토실)벤즈알데히드;

d) 3-벤질아미노벤즈알데히드;

e) 3-페닐아미노벤즈알데히드;

f) 3-벤조일벤즈알데히드;

g) 3-(α-플루오로벤질)벤즈알데히드;

h) 3-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드;

i) 3-(2-플루오로페녹시)벤즈알데히드;

j) 3-(3-플루오로페녹시)벤즈알데히드;

k) 3-(나프트-2-일옥시)벤즈알데히드;

l) 3-(나프트-1-일옥시)벤즈알데히드;

m) 3-(피리딘-3-일아미노)벤즈알데히드;

n) 3-(피리딘-4-일아미노)벤즈알데히드;

o) 3-(피리딘-2-일아미노)벤즈알데히드; 및

p) 3-(피리딘-2-일옥시)벤즈알데히드.

실시예 18

2-나프트-2-일에틸아민

나프트-2-일아세토니트릴 (1.0 g, 6.0 mmol) 및 염화니켈(II) 헥사히드레이트 (0.7 g, 3.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (30 ㎖)을 합하였다. 테트라히드로푸란 중 1 M 용액인 보란-테트라히드로푸란 착물 (24.0 ㎖, 24.0 mmol)을 적가하였다. 1시간 후, 증발시켜 잔류물을 수득하였다. EtOAc:(MeOH + 2% NH_4OH) (8:2)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 18의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다: 2-나프트-1-일에틸아민.

실시예 19

5-메탄술포닐트립트아민

메탄올/물 (1:1) 300 ㎖ 중에서 2-(3-클로로프로필)-(1,3)-디옥솔란 (6.69 g, 44.5 mmol), (4-메탄술포닐페닐) 히드라진 염산염 (9.92 g, 44.5 mmol) 및 Na_2HPO_4 (1.58 g, 11.1 mmol)를 합하였다. 환류하에 가열하였다. 4.5시간 후에 상온으로 냉각시킨 후 잔류물로 증발시켰다. 잔류물을 1 N NaOH에 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)하고 여과한 후 잔류물로 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (84/16)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 밝은 갈색의 고형물로서 수득하였다: mp 134-138℃, MS (ACPI): m/e 239.1 (M+1). $C_{11}H_{14}N_2O_2S$에 대한 분석: 계산치: C, 55.44; H, 5.92; N, 11.76; 측정치: C, 55.33; H, 5.97; N, 11.48.

실시예 20

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아민

디옥산 (50 ㎖) 중에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.2 g, 5.34 mmol), 6-클로로트립트아민 (866.4 mg, 4.45 mmol) 및 $NaHCO_3$ (598.2 mg)을 합하였다. 상온에서 교반하였다. 15시간 후, 잔류물로 증발시키고 물과 디클로로메탄에 잔류물을 분배시켰다. 층을 분리하여 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과한 후 증발시켜 표제 화 합물을 밝은 황색의 오일로서 수득하였다.

실시예 21A

N-메틸-2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아민

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아민 (1.3 g, 4.41 mmol) 및 건조 THF (20 ㎖)를 합하고, 빙조에서 냉각시킨 건조 THF (30 ㎖) 중 $LiAlH_4$ (1.0 g, 26.5 mmol) 현탁액에 적가하였다. 환류하에 가열하였다. 2시간 후, 상온으로 냉각시키고 교반하였다. 15시간 후, 포화 $NaSO_4$ (100 ㎖/mol)로 급냉시키고 상온에서 1시간 동안 교반한 후 진공하에 여과하였다. THF로 침전물을 세척하고 여액을 증발시키고 세척하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (84/16)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (ACPI): m/e 209.0 (M+1).

실시예 21B

5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌

톨루엔 (510 ㎖) 중에서 5-브로모인돌 (5.00 g, 25.50 mmol) 및 $Pd(Ph_3P)_4$ (1.47 g, 1.28 mmol)를 합하였다. 30분 후, 에탄올 (153 ㎖) 중 4-플루오로벤젠보론산 용액 (5.35 g, 38.26 mmol)을 첨가한 후 포화 $NaHCO_3$ (255 ㎖)을 첨가하였다. 환류하에 가열하였다. 4시간 후, 상온으로 냉각시키고 포화 NaCl (250 ㎖)에 붓고 유기층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들 을 합하고, 염수로 세척하고 건조한 후 잔류물로 증발시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (10/90)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: mp 84-89℃. MS (ACPI): m/e 212.0 (M+1). $C_{14}H_{10}FN$에 대한 분석: 계산치: C, 79.60; H, 4.77; N, 6.63; 측정치: C, 79.33; H, 4.92; N, 6.64.

실시예 21의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-페닐-1H-인돌: mp 71-74℃. MS (ACPI): m/e 194.0 (M+1). $C_{14}H_{11}N$에 대한 분석: 계산치: C, 87.01; H, 5.74; N, 7.25; 측정치: C, 86.67; H, 5.82; N, 7.31.

b) 4-페닐펜에틸아민 염산염: (예외- 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (90/10)을 사용하여 상기 잔류물을 실리카 겔상 크로마토그래피하여 최종 생성물을 수득하였다. HCl 염을 에틸 아세테이트 중에서 제조하였다: MS (ACPI): m/e 198.1 (M+1). $C_{14}H_{16}ClN$에 대한 분석: 계산치: C, 71.94; H, 6.90; N, 5.99; 측정치: C, 71.66; H, 6.90; N, 5.94.

실시예 22

7-시아노-1H-인돌

1-메틸-2-피롤리딘 (40 ㎖) 중에서 7-브로모인돌 (4.72 g, 24.0 mmol) 및 시안화구리 (4.30 g, 48.1 mmol)를 합하였다. 200℃로 가열하였다. 2.5시간 후, 실온으로 냉각하고 물-에틸 아세테이트 (200 ㎖, 1/1)를 첨가하여 고형물을 수득하였다. 셀라이트를 통하여 여과하고 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층들을 합한 후, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 헥산:에틸 아세테이트 (10:1)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물 (1.87 g)을 황색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)) 6.64-6.66 (m, 1H), 7.17 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, J= 8.0 H), 12.03 (br, 1H).

실시예 23

3-포르밀-5-시아노-1H-인돌

10℃ 미만의 온도를 유지하면서 옥시염화인 (11.76 g, 76.67 mmol)을 DMF (24.3 ㎖)에 적가하였다. 상온으로 가온하고 상온에서 15분 동안 교반하였다. 35℃ 미만의 온도로 유지하면서 5-시아노인돌 (10.00 g, 70.34 mmol)을 DMF (30 ㎖) 중의 용액으로서 적가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 얼음/물 (300 ㎖)에 부은 후, 5 N NaOH (54 ㎖)를 첨가하며 교반하였다. 추가량의 5 N NaOH (19.7 ㎖)를 서서히 첨가한 후, 90℃로 1분 동안 가열한 후에 상온으로 냉각시켜 침전물을 수득하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 248-250℃. MS (ACPI): m/e 171.0 (M+1). $C_{10}H_6N_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 70.58; H, 3.55; N, 16.46; 측정치: C, 70.41; H, 3.53; N, 16.33.

실시예 23의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-포르밀-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌; mp 215-217℃. MS (ACPI): m/e 239.1 (M+1). $C_{15}H_{10}FNO$에 대한 분석: 계산치: C, 75.30; H, 4.21; N, 5.85; 측정치: C, 74.94; H, 4.17; N, 5.84;

b) 3-포르밀-5-페닐-1H-인돌; mp >250℃. MS (ACPI): m/e 222.1 (M+1). $C_{15}H_{11}NO$에 대한 분석: 계산치: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33; 측정치: C, 81.04; H, 5.05; N, 6.36;

c) 3-포르밀-6-메틸-1H-인돌; mp 178-180℃. MS (ACPI): m/e 159.9 (M+1). $C_{10}H_{9}NO$에 대한 분석: 계산치: C, 75.45; H, 5.70; N, 8.80; 측정치: C, 75.60; H, 5.78; N, 8.97;

d) 3-포르밀-6-시아노-1H-인돌; mp 246℃. MS (ACPI): m/e 171.0 (M+1). $C_{10}H_{6}N_{2}O$에 대한 분석: 계산치: C, 70.58; H, 3.55; N, 16.46; 측정치: C, 70.51; H, 3.59; N, 16.40; 및

e) 3-포르밀-6-트리플루오로메톡시-1H-인돌; mp 189-192℃. MS (ACPI): m/e 230.0 (M+1). $C_{10}H_{6}F_{3}NO_{2}$에 대한 분석: 계산치: C, 52.41; H, 2.64; N, 6.11; 측정치: C, 52.31; H, 2.61; N, 6.09.

f)3-포르밀-7-시아노-1H-인돌; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) d 7.41 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.80-7.82 (m, 1H), 8.42-8.50 (m, 2H), 10.02 (s 1H), 13.06 (br, 1H).

g) 3-포르밀-6-브로모-1H-인돌; mp 197-200℃. $C_{9}H_{6}BrNO$에 대한 분석: 계산치: C, 48.25; H, 2.70; N, 6.25; 측정치: C, 47.87; H, 2.68; N, 6.17.

h) 3-포르밀-7-플루오로-1H-인돌; mp 211-214℃. MS(ACPI): m/e 163.9 (M+1). $C_{9}H_{6}FNO$에 대한 분석: 계산치: C, 66.26; H, 3.71; N, 8.59; 측정치: C, 66.12; H, 3.67; N, 8.56.

실시예 25

3-(2-니트로비닐)-5-시아노-1H-인돌

니트로메탄 (660 ㎖) 중에서 3-포르밀-5-시아노-1H-인돌 (10.60 g, 63.32 mmol) 및 암모늄 아세테이트 용액 (10.60 g)을 합하였다. 90℃로 가열하였다. 2시간 후, 상온으로 냉각시켜 침전물을 수득하였다. 여과로 침전물을 수집하고 MeOH/물 (1:1) (500 ㎖)로 세척하고 건조하여 표제 화합물을 수득하였다: mp 247-251℃. MS (ACPI): m/e 214.0 (M+1).

실시예 25의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-(2-니트로비닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌; mp 217-220℃. MS (ACPI): m/e 282.2 (M+1). $C_{15}H_{10}FN_{2}O_{2}$에 대한 분석: 계산치: C, 68.08; H, 3.93; N, 9.92; 측정치: C, 67.73; H, 3.92; N, 9.73;

b) 3-(2-니트로비닐)-5-페닐-1H-인돌; MS (ACPI): m/e 265.1 (M+1);

c) 3-(2-니트로비닐)-6-메틸-1H-인돌; MS (ACPI): m/e 203.1 (M+1);

d) 3-(2-니트로비닐)-6-시아노-1H-인돌; mp >250℃. MS (ACPI): m/e 212.0 (M-1). $C_{11}H_{7}N_{3}O_{2}$에 대한 분석: 계산치: C, 61.97; H, 3.31; N, 19.71; 측정치: C, 62.09; H, 3.34; N, 20.06; 및

e) 3-(2-니트로비닐)-6-트리플루오로 메톡시-1H-인돌; mp 139-143℃. MS (ACPI): m/e 273.0 (M+1).

f) 3-(2-니트로비닐)-6-페녹시-1H-인돌: ^{1}H NMR (DMSO d_6) 12.1 (s, 1H), 8.38-8.34 (d, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H).

g) 3-(2-니트로-비닐)-5-(피리딘-3-일옥시)-1H-인돌: ISMS 282 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 9.5 (bs, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.26-8.24 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H).

h) 3-(2-니트로-비닐)-7-시아노-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.36 (t, 1H, *J*= 7.7 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.36-8.46 (m, 3H); MS (전기분사), m/e: 212.1 (M-1)

i) 3-(2-니트로비닐)-6-브로모-1H-인돌; mp 210℃, dec. $C_{10}H_7BrN_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 44.97; H, 2.64; N, 10.49; 측정치: C, 44.62; H, 2.70; N, 10.49.

j) 3-(2-니트로비닐)-7-플루오로-1H-인돌; mp 176-180℃. MS (ACPI): m/e 207.1 (M+1). $C_{10}H_7FN_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.26; H, 3.42; N, 13.59; 측정치: C, 58.01; H, 3.31; N, 13.26.

실시예 26

3-(2-니트로에틸)-5-시아노-1H-인돌

수소화붕소나트륨 (25.65 g, 678 mmol)을 빙조에서 냉각시킨 MeOH/DMF (1:1) (600 ㎖) 중 3-(2-니트로비닐)-5-시아노-1H-인돌 (12.68 g, 59.5 mmol) 용액에 첨가하였다. 1.5시간 후, 염수 (600 ㎖)를 첨가한 후에 5 N HCl을 이용하여 pH를 대략 7로 조정하였다. 감압하에 증발시켜 메탄올을 제거한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 잔류물로 증발시켰다. 증발 후, 상기 잔류물을 디클로로메탄으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 무색의 각기둥으로서 수득하였다: mp 132-136℃. MS (ACPI): m/e 215.0 (M+1). $C_{11}H_9N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52; 측정치: C, 61.09; H, 4.10; N, 19.16.

실시예 26의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-(2-니트로-에틸)-7-시아노-1H-인돌; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.39 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 4.87 (t, 2H, J= 7.0 Hz), 7.17 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.99 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 11.96 (br, 1H). MS (전기분사), m/e: 214.1 (M-1).

실시예 27

5-시아노트립트아민

아연 분말 (16.22 g, 248.1 mmol)을 네번에 걸쳐 2 N HCl (300.0 ㎖)에 첨가하였다. 3-(2-니트로에틸)-5-시아노-1H-인돌 (2.25 g, 10.5 mmol)을 메탄올 (300.0 ㎖) 중의 용액으로서 적가하였다. 환류하에 가열하였다. 2.5시간 후, 상온으로 냉각시키고 5 N NaOH를 사용하여 pH를 11로 조정하고 셀라이트를 통하여 여과하고 물로 세척한 후, 여액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 102-105℃, MS (ACPI): m/e 186.1 (M+1). $C_{11}H_{11}N_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 71.33; H, 5.99; N, 22.69; 측정치: C, 71.03; H, 5.91; N, 22.64.

실시예 27의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-(2-아미노에틸)-7-시아노-1H-인돌; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 2.76-2.82 (m, 4H), 7.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.91-7.94 (m, 1H), 11.80 (br, 1H); MS (전기분사), m/e: 186.1 (M+1), 184.1 (m-1).

실시예 27의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 6-브로모트립트아민; mp 114-116℃. $C_{10}H_{11}BrN_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 50.23; H, 4.64; N, 11.72; 측정치: C, 49.96; H, 4.49; N, 11.47.

실시예 28

N-t-부톡시카르보닐-2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)에틸아민

THF (60 ㎖) 중에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 및 5-시아노트립트아민 (1.33 g, 7.15 mmol) 및 2 N NaOH (4.2 ㎖)의 용액을 합하였다. 상온에서 3시간 후, 잔류물로 증발시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 잔류물로 증발시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (97/3)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: mp 129-132℃. MS (ACPI): m/e 286.2 (M+1). $C_{16}H_{19}N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.35; H, 6.71; N, 14.73; 측정치: C, 67.16; H, 6.68; N, 14.46.

실시예 28의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) N-t-부톡시카르보닐-2-(6-시아노-1H-인돌-3-일)에틸아민.

실시예 29

N-t-부톡시카르보닐-2-(5-아미도-1H-인돌-3-일)에틸아민

물 (64.0 ㎖) 및 NaOH (8.53 g)을 합하고 빙조에서 약 5℃로 냉각시켰다. 에탄올 (128.0 ㎖) 중 N-t-부톡시카르보닐-2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)에틸아민 (1.85 g, 6.50 mmol) 용액을 첨가한 후, 냉각시킨 용액에 첨가하였다. 5℃ 미만의 온도로 유지하면서 30% 과산화물 (6.4 ㎖)을 적가하였다. 30분 후, 상온으로 가온 시켰다. 22시간 후, 20% 중아황산나트륨 용액 (45.0 ㎖)을 첨가하면서 교반하여 과량의 과산화물을 분해시켰다. 30분 후, 감압하에 증발시켜 에탄올을 제거하고 생성된 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 잔류물로 증발시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (96/4)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 증발시킨 후 표제 화합물을 수득하였다: mp 65-68℃. MS (ACPI): m/e 304.2 (M+1). $C_{16}H_{21}N_3O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 63.35; H, 6.98; N, 13.85; 측정치: C, 63.26; H, 6.99; N, 13.71.

실시예 28의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) N-t-부톡시카르보닐-2-(6-아미도-1H-인돌-3-일)에틸아민: MS (ACPI): m/e 302.3 (M-1).

실시예 30

5-아미도트립트아민

N-t-부톡시카르보닐-2-(5-아미도-1H-인돌-3-일)에틸아민 (1.83 g, 6.04 mmol)을 디옥산 (25.0 ㎖) 중에 용해시켰다. 디옥산 (7.5 ㎖) 중 4 M HCl을 적가하였다. 18시간 후, 여과를 통해 고형물을 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 건조시킨 후, 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다: mp 192-195℃. MS (ACPI): m/e 202.0 (M+1).

실시예 30의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 6-아미도트립트아민: mp 169-173℃. MS (ACPI): m/e 204.1 (M+1).

실시예 32

5-(4-플루오로페닐)트립트아민

$LiAlH_4$ (2.66 g, 70.17 mmol) 및 건조 THF (70.0 ㎖)를 합하고 현탁액을 빙조에서 냉각시켰다. 건조 THF (30.0 ㎖) 중 5-(4-플루오로페닐)-3-(2-니트로비닐) -1H-인돌 (3.30 g, 11.69 mmol) 용액을 적가하였다. 환류하에 가열하였다. 1시간 후, 상온으로 냉각시키고 교반하였다. 15시간 후, 포화 Na_2SO_4 (100 ㎖/mol)로 급냉시키고 상온에서 교반하였다. 1시간 후, 여과하고 침전물을 THF로 세정하고 여액을 잔류물로 증발시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (80/20)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 디에틸 에테르 중의 HCl 염을 제조하였다: mp >250℃. MS (ACPI): m/e 255.0 (M+1). $C_{16}H_{16}ClFN_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 66.09; H, 5.55; N, 9.63; 측정치: C, 65.78; H, 5.48; N, 9.58.

실시예 32의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-페닐트립트아민; mp 244-246℃. MS (ACPI): m/e 237.1 (M+1). $C_{16}H_{17}ClN_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 70.45; H, 6.28; N, 10.27; 측정치: C, 70.75; H, 6.33; N, 10.27. (염산염으로서 단리됨);

b) 6-메틸트립트아민; mp 139-141℃. MS (ACPI): m/e 175.0 (M+1). $C_{11}H_{14}N_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 75.82; H, 8.10; N, 16.08; 측정치: C, 76.05; H, 8.26; N, 16.12.

c) 6-트리플루오로메톡시트립트아민; MS (ACPI): m/e 245.0 (M+1). $C_{11}H_{11}F_3N_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 54.10; H, 4.54; N, 11.47; 측정치: C, 53.92; H, 4.50; N, 11.06.

d) 7-플루오로트립트아민; MS (ACPI): m/e 179.0 (M+1). $C_{10}H_{11}FN_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.40; H, 6.22; N, 15.72; 측정치: C, 67.06; H, 6.11; N, 15.48.

실시예 33

6-에톡시카르보닐-1H-인돌

6-카르복시-1H-인돌 및 에탄올 (110 ㎖)을 합하고 5℃로 냉각시켰다. 10℃ 미만의 온도로 유지하면서 농축 H_2SO_4 (96%, 11.08 ㎖)를 적가하였다. 환류하에 가열하였다. 4시간 후, 냉각시키고 얼음/물에 붓고 pH를 약 pH 9로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 잔류물로 농축하였다. 상기 잔류물을 클로로포름으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 표제 화합물을 수득하였다: mp 72-75℃. MS (ACPI): m/e 189.9 (M+1).

실시예 34

3-(2-니트로비닐)-6-에톡시카르보닐-1H-인돌

1-디메틸아미노-2-니트로에틸렌 (1.93 g, 16.58 mmol) 및 TFA (10.0 ㎖)를 합하고 용해될 때까지 교반하였다. 6-에톡시카르보닐-1H-인돌 (3.14 g, 16.58 mmol)을 첨가하고 상온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한 후 잔류물로 증발시켰다. 잔류물을 가온시킨 에탄올 중에서 교반하고 상온으로 냉각시킨 후, 여과 및 건조하여 표제 화합물을 암황색 분말로서 수득하였다: mp 241℃. MS (ACPI): m/e 261.1 (M+1). $C_{13}H_{12}N_2O_4$ 에 대한 분석: 계산치: C, 60.00; H, 4.65; N, 10.76; 측정치: C, 59.99; H, 4.63; N, 10.59.

실시예 35

3-(2-니트로에틸)-6-에톡시카르보닐-1H-인돌

THF/메탄올 (9:1) 100 ㎖ 중에서 3-(2-니트로비닐)-6-에톡시카르보닐-1H-인돌 (4.0 g, 15.37 mmol) 및 $NaBH_4$ (726.7 mg, 19.21 mmol)를 합하고 상온에서 교반하였다. 1.5시간 후, 잔류물로 농축하였다. 잔류물을 염수 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배시키고 염수로 세척하고 유기층들을 합하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 증발시켜 표제 화합물을 황색 분말로서 수득하였다: mp 124-127℃. MS (ACPI): m/e 263.0 (M+1). $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 에 대한 분석: 계산치: C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68; 측정치: C, 59.40; H, 5.36; N, 10.53.

실시예 35의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-(2-니트로에틸)-6-시아노-1H-인돌: m/e 214.1 (M-1). $C_{11}H_9N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52; 측정치: C, 61.05; H, 4.09; N, 19.19.

b) 3-(2-니트로에틸)-6-브로모-1H-인돌;

c) 3-(2-니트로에틸)-6-메탄술포닐-1H-인돌; mp 162-164℃. MS (ACPI): m/e 269.1 (M+1).

d) 3-(2-니트로에틸)-6-벤젠술포닐-1H-인돌 (예외: THF 75 ㎖를 사용함).

실시예 36

6-에톡시카르보닐트립트아민

Pt_2O (440 mg) 및 에틸 아세테이트 (100 ㎖) 중 3-(2-니트로에틸)-6-에톡시카르보닐-1H-인돌 (3.55 g, 13.54 mmol) 용액을 합하였다. 60 psi (410 kPa) 및 상온에서 수소화하였다. 4시간 후, 셀라이트를 통하여 여과하고 여액을 잔류물로 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (85/15)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 표제 화합물을 회백색 분말로서 수득하였다: mp 127-131℃. MS (ACPI): m/e 233.0 (M+1). $C_{13}H_{16}N_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06; 측정치: C, 66.87; H, 6.86; N, 11.86.

실시예 36의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 6-시아노트립트아민: mp 144-147℃. MS (ACPI): m/e 186.0 (M+1). $C_{11}H_{11}N_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 71.33; H, 5.99; N, 22.69; 측정치: C, 71.10; H, 5.89; N, 22.38.

b) 6-메탄술포닐트립트아민: mp 149-153℃. MS (ACPI): m/e 239.1 (M+1). $C_{11}H_{14}N_2O_2S$에 대한 분석: 계산치: C, 55.44; H, 5.92; N, 11.76; 측정치: C, 55.12; H, 5.82; N, 11.97.

c) 6-벤젠술포닐트립트아민: mp 169-172℃. MS (ACPI): m/e 301.0 (M+1).

실시예 38

6-트리플루오로메톡시-1H-인돌

1-메틸-4-트리플루오로메톡시벤젠 (5.44 g, 30.87 mmol) 및 H_2SO_4 (96%, 30.9 ㎖)를 합하였다. 약 0°C로 냉각시켰다. 10°C 미만의 온도로 유지하면서 발연 HNO_3 (2.06 g, 32.72 mmol)를 적가하였다. 첨가를 완료했을 때, 상온으로 가온시켰다. 2.5시간 후, 혼합물을 얼음/물에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 잔류물로 농축하였다. 상기 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (75/25)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 1-메틸-2-니트로-4-트리플루오로메톡시벤젠을 수득하였다: MS (ACPI): m/e 220.1 (M-1).

1-메틸-2-니트로-4-트리플루오로메톡시벤젠 (3.73 g, 16.86 mmol), 피롤리딘 (1.32 g, 18.55 mmol), N,N-디메틸포름아미드디메틸 아세탈 (6.03 g, 50.58 mmol) 및 건조 DMF (35 ㎖)를 합하였다. 약 105°C로 가열하였다. 19시간 후, DMF를 감압하에 제거하여 오일성 잔류물을 수득하였다. 잔류물 및 에틸 아세테이트를 합하고 염수로 세척하고 건조 (Na_2SO_4)한 후, 농축시켜 N,N-디메틸-2-(2-니트로-4-트리 플루오로메톡시페닐)비닐아민을 수득하였다.

에탄올 (100 ㎖) 중에서 N,N-디메틸-2-(2-니트로-4-트리플루오로메톡시페닐)비닐아민 (4.64 g, 16.8 mmol) 및 라니 (등록상표) 니켈 (900 mg)을 합하였다. 60 psi (410 kPa) 및 상온에서 수소화하였다. 18시간 후, 셀라이트를 통하여 여과하고, 여액을 잔류물로 농축시키고 헥산/에틸 아세테이트 (30/70)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 표제 화합물을 회백색 분말로서 수득하였다: mp 59°C. MS(ACPI): m/e 200.0 (M-1).

실시예 39

2-페닐펜에틸아민

2-페닐페닐아세토니트릴 (4.69 g, 24.26 mmol) 및 디에틸 에테르 (10 ㎖)를 합하고 냉각시킨 (-10°C) 디에틸 에테르 (100 ㎖) 중 $LiAlH_4$ 용액 (2.76 g, 72.81 mmol)에 적가하였다. 상온으로 가온시켰다. 2시간 후, 포화 황산나트륨 (100 ㎖/mol)으로 급냉시켰다. 여과하여 침전물을 제거하고 여액을 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과하고 잔류물로 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/2 N NH_3 (메탄올) (95/5)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 디에틸 에테르 중의 HCl 염을 제조하였다: mp 197-199°C. MS (ACPI): m/e 198.1 (M+1). $C_{14}H_{16}ClN$에 대한 분석: 계산치: C, 71.94; H, 6.90; N, 5.99; 측정치: C, 72.15; H, 6.84; N, 6.09.

실시예 40

7-클로로-1H-인돌

문헌 [J. Med. Chem. 1990, 33, 2777]의 방법에 따라, 무수 톨루엔 (80 ㎖) 중의 2-클로로아닐린 (5.8 g, 45.45 mmol)을 냉각시킨 디클로로메탄 중의 BCl_3 1 M 용액 (50 ㎖)에 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 0°C에서 10분 후, 클로로아세토니트릴 (13.72 g, 11.53 ㎖, 181.8 mmol, 4 당량) 및 트리클로라이드 (6.67 g, 50 mmol, 1.1 당량)를 45분 동안 5회에 걸쳐 같은 양으로 첨가한 후 환류 가열하였다 (~65°C). 6시간 후, 실온으로 냉각하였다. 16시간 후, 반응물을 빙조에서 냉각시키고 2 N HCl (61.4 ㎖)을 첨가한 후에 반응물을 환류 가열하였다. 45분 후, 빙조에서 냉각시키고 15°C 미만의 반응물 온도로 유지하면서 pH가 약 5일 때까지 2 N NaOH로 산을 중화시켰다. 반응물을 분별 깔때기로 이동시키고 유기층들을 제거하였다. 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다 (2 × 200 ㎖). 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 용매를 제거하여, 추가의 정제 없이 사용할 수 있는 1-(2-아미노-3-클로로페닐)-2-클로로에탄온을 수득하였다.

1-(2-아미노-3-클로로페닐)-2-클로로에탄온 (7.0 g, 34.30 mmol)을 10% 1,4-디옥산 수용액 (75 ㎖) 중에 용해시켰다. 고형물로서 $NaBH_4$ (2.6 g, 68.6 mmol, 2당량)를 조심스럽게 첨가하였다. 환류하에 가열하였다. 4시간 후, 실온으로 냉각하고 물 (300 ㎖)로 희석하고 디클로로메탄 (2 ×200 ㎖)으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 용매를 제거하니 플라스크에 밝은 갈색 오일로서 남았다. HPLC (실리카 겔 이동상: 50분 동안 100% 헥산에서 헥산 중의 50% EtOAc까지)로 오일을 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 5.16 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.70 (bs, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.09 (m, 2H); MS (ES+): m/z 154, 152 $(M+H)^+$.

실시예 40의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-브로모-7-에틸-1H-인돌: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 1.25 (t, 3H), 2.85 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 7

.02 (M, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 11.28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 224, 226 $(M+H)^+$; $C_{10}H_{10}BrN$에 대한 분석: 계산치; C, 53.60; H, 4.50; N, 6.25; ; C, 53.50; H, 4.34; N, 6.22.

실시예 42

6-트리플루오로메틸-1H-인돌

2-브로모-5-트리플루오로메틸페닐아민 (27.06 g, 112.74 mmol) 및 피리딘 200 ㎖를 합하였다. 빙조에서 냉각시키고 에틸 클로로포름에이트 (18.35 g, 169.11 ㎖, 1.5 당량)를 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물 점차 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 진공하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 Et_2O/물 중에 용해시키고 분별 깔때기로 이동시켰다. 층을 분리하여 수성층을 Et_2O (2 ×300 ㎖)로 추출하고 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하 에 증발시켜 추가의 정제 없이 사용할 수 있는 N-(2-브로모-5-트리플루오로메틸페닐)카르밤산 에틸 에스테르를 수득하였다.

문헌 [J. Org. Chem. 1997, 62, 6507]에 기재된 절차에 따라, N-(2-브로모-5-트리플루오로메틸페닐)카르밤산 에틸 에스테르 (34.33 g, 110 mmol), 트리에틸아민 (300 ㎖), 디클로로비스 (트리페닐포스핀)팔라듐(II) (5.4 g, 7.7 mmol) 및 요오드화구리(I) (1.47 g, 7.7 mmol)를 합하였다. 어두운 색의 (dark) 용액을 빼내고 N_2를 2회 공급한 후, (트리메틸실릴)아세틸렌 (16.21 g, 165 mmol, 23.32 ㎖)을 신속하게 첨가하면서 격렬하게 교반하였다. 80°C로 가열하였다. TLC로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인했을 때, 물 및 Et_2O를 첨가하고 셀라이트를 통하여 여과하고 여액을 진공하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물로 희석하고 Et_2O로 추출하고 유기층들을 합하고 증발물을 제거하여 암갈색 오일을 수득하였다. 오일을 실리카 겔에 흡수시키고 100% 헥산으로 평형시킨 실리카 겔의 짧은 컬럼에 로딩시켰다. 100% 헥산 (2 L)으로 세척하고 생성물을 헥산 중의 1% EtOAc로 용출시켰다. 생성물을 함유하는 분획들을 모으고 진공하에 용매를 제거하여 5-트리플루오로메틸-2-트리메틸실라닐에티닐 페닐아민을 적색/갈색 오일로서 수득하였다; MS (IS): m/z 330 $(M+H)^+$.

NaH (10.83 g, 오일 중 60%, 270.8 mmol, 4 당량)를 EtOH (200 ㎖)에 조심스럽게 첨가하였다. 냉각되었을 때, EtOH (400 ㎖) 중의 5-트리플루오로메틸-2-트리메틸실라닐에티닐페닐아민 (22.3 g, 67.7 mmol) 용액을 첨가하고 격렬하게 교반 하였다. 2시간 후, 환류하에 가열하였다. 4시간 후, 진공하에 증발시켜 EtOH를 제거하고 수득한 잔류물을 물로 희석하고 Et_2O로 추출하였다. 유기층들을 합하고 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과 및 증발시켜 어두운 색의 오일을 수득하였다. 오일을 실리카 겔에 흡수시키고 실리카 겔의 짧은 컬럼에 로딩하였다. 헥산 중의 20% EtOAc으로 용출시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 모으고 용매를 제거하니 암갈색 오일이 남았다. 헥산 중의 1% Et_2O에서 헥산 중의 15% Et_2O로의 구배를 이용한 HPLC (실리카 컬럼)로 오일을 추가로 정제하였다. 생성물을 포함하는 분획을 모으고 용매를 제거하여 표제 화합물을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, d6-DMSO-d6): 6.58 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.74 (m, 2H), 11.51 (bs, 1H); MS(EI+): m/z 185 (M+).

실시예 42의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-이소프로필-1H-인돌: MS(ES+): m/z 160 $(M+H)^+$; (ES)-: m/z 158 $(M-H)^-$.

실시예 44

6-플루오로-5-메톡시-1H-인돌

둥근 바닥 플라스크에서 농축 H_2SO_4 중에 발연 질산 (24 ㎖)을 용해시켰다. 3,4-디플루오로브로모벤젠 (20 g, 104 mmol)을 피펫으로 적가하면서 격렬하게 교반하였다. 첨가한 후, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 반응물을 빙수에 붓 고 Et_2O (2 ×250 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 수집하고 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 제거하여 1-브로모-4,5-디플루오로-2-니트로벤젠을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

1-브로모-4,5-디플루오로-2-니트로벤젠 (24 g, 100 mmol)을 MeOH 중의 나트륨 메톡시드 (1.2 당량) 용액에 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 진공하에 용매를 제거하고 잔류물을 물로 희석하고 Et_2O (2 ×250 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 용매를 제거하여 1-브로모-4-플루오로-5-메톡시-2-니트로벤젠을 황색 고형물로서 수득하였다: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.99 (s, 3H), 7.26 (m,1H), 7.83 (d, 1H); MS(FD+): m/z 249, 251 (M+); $C_7H_5BrFNO_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 33.63; H, 2.02; N, 5.60; 측정치: C, 33.79; H, 1.98; N, 5.62.

1-브로모-4-플루오로-5-메톡시-2-니트로벤젠 (20.5 g, 82 mmol) 및 THF (600 ㎖) 중의 탄소/백금 (황화물)을 합하고 60 psi (414 kPa)에서 4시간 동안 수소화하였다. 셀라이트를 통하여 반응물을 여과하여 촉매를 제거하고 용매

를 제거하여, 추가의 정제 없이 취할 수 있는 2-브로모-5-플루오로-4-메톡시아닐린을 갈색 고형물로서 수득하였다.

2-브로모-5-플루오로-4-메톡시아닐린을 사용하여, 실시예 42의 방법으로 N-(2-브로모-5-플루오로-4-메톡시페닐)카르밤산 에틸 에스테르를 갈색 고형물로서 수 득하였고: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.97 (bd, 1H); MS(FD+): m/z 291, 293 (M+); N-(5-플루오로-4-메톡시-2-트리메틸실라닐에티닐페닐)카르밤산 에틸 에스테르를 황색 고형물로서 수득하였고: MS(ES+): m/z 310 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 308 $(M-H)^-$; 표제 화합물을 고형물로 서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.93 (s, 3H), 6.48 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 8.11 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 166 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 164 $(M-H)^-$; C_9H_8FNO에 대한 분석: 계산치: C, 65.45; H, 4.88; N, 8.48; 측정치: C, 65.17; H, 4.97; N, 8.70.

실시예 45

5,6-디플루오로-1H-인돌

실시예 42의 방법을 이용하여 2-브로모-4,5-디플루오로아닐린을 수득하였고, N-(2-브로모-4,5-디플루오로페닐)카르밤산 에틸 에스테르를 수득하였고, N-(4,5-디플루오로-2-트리메틸실라닐에티닐페닐)카르밤산 에틸 에스테르를 수득하였고, 표제 화합물을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 6.43 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 11.25 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 152 $(M-H)^-$; $C_8H_5F_2N$에 대한 분석: 계산치: C, 62.75; H, 3.29; N, 9.15; 측정치: C, 62.41; H, 3.12; N, 8.98.

실시예 46

5-트리플루오로메톡시-1H-인돌

실시예 42의 방법에 따라 2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)아닐린을 이용하여 N-(2-브로모-4-트리플루오로메톡시페닐)카르밤산 에틸 에스테르를 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 1.34 (t, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.20 (d, 1H); MS(ES-): m/z 326, 328 $(M-H)^-$; $C_{10}H_9BrF_3NO_3$에 대한 분석: 계산치; C, 36.6096; H, 2.7650; N, 4.2692; 측정치; C, 36.50; H, 2.67; N, 3.97; 이로부터 N-(4-트리플루오로메톡시-2-트리메틸실라닐에티닐페닐) 카르밤산 에틸 에스테르를 수득하였고, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다: MS(ES-): m/z 200 $(M-H)^-$.

실시예 47

4-페닐-1H-인돌

문헌 [Synlett. 1994, 93-94]에서의 카레라 (Carrera) 및 쉐파드 (Sheppard)의 방법을 이용하여, 4-브로모인돌로부터 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 6.56 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.67 (m, 2H), 11.27 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 194 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 192 $(M-H)^-$.

실시예 48

(2-니트로-5-트리플루오로메틸페닐)-아세토니트릴

문헌 [Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208]의 방법을 이용하여, 4-니트로벤조트리플루오라이드 (15 g, 78.49 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 수득하였다: MS(ES-): m/z 229 $(M-H)^-$.

실시예 49

5-트리플루오로메틸-1H-인돌

문헌 [Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208]의 방법으로 (2-니트로-5-트리플루오로메틸페닐)아세토니트릴을 사용하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 6.60 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 11.51 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 184 $(M-H)^-$.

실시예 50

3-포르밀-4-메톡시-1H-인돌

옥시염화인 (1.1 당량)을 첨가하면서 DMF (빙조에서 냉각시킴)로 격렬하게 교반하였다. 첨가를 완료한 후, 빙조에서 ~10분 동안 교반한 후에 무수 DMF 중의 4-메톡시-1H-인돌 (5 g) 용액을 첨가하면서 격렬하게 교반하였다. 0℃에서 교반하였다. 1시간 후, 실온으로 가온하였다. 16시간 후, 2 N NaOH 4 당량을 조심스럽게 첨가하면서 격렬하게 교반하였다. 약 80℃로 가열한 후, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 냉각시킨 물에 부으면서 격렬하게 교반하여 고형물을 수득하였다. 실온에 서 여과를 통해 고형물을 수집하고 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다. 여액을 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하고 50% 염수로 세척하였다. 유기층들을 수집하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 용매를 제거하여 표제 화합물을 밝은 자색 고형물로서 수득하였다. 표제 화합물의 총 수율은 5.44 g이었다: MS (ES+): m/z 175 $(M+H)^+$, 160 $(M-CH_3)^+$; (ES-): m/z 174 $(M-H)^-$.

실시예 50의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-포르밀-6-메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO): 3.79 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H); 6.98 (m, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 11.92 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 176 $(M+H)^+$;(ES-): m/z 174 $(M-H)^-$;

b) 3-포르밀-7-메톡시-1H-인돌;

c) 3-포르밀-4-클로로-1H-인돌;

d) 3-포르밀-6-클로로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 7.24 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 12.21 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 182, 180 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 180, 178 $(M-H)^-$;

e) 3-포르밀-7-클로로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.23 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.38 (bs, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.54 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 182, 180 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 180, 178 $(M-H)^-$;

f) 3-포르밀-4-플루오로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.01 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.03 (d, 1H), 12.48 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 164 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 162 $(M-H)^-$;

g) 3-포르밀-5-메톡시-6-트리플루오로메틸-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.91 (s, 3H), 7.77 (dd, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.29 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 244 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 242 $(M-H)^-$;

h) 3-포르밀-6-클로로-5-메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.88 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.08 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 210, 212 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 208, 210 $(M-H)^-$;

i) 3-포르밀-4-클로로-5-메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.89 (s, 3H), 7.13m (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 12.39 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 210, 212 $(M+H)^+$ (ES-): m/z 208, 210 $(M-H)^-$;

j) 3-포르밀-6-트리플루오로메틸-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.52 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.47 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 214 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 212 $(M-H)^-$;

k) 3-포르밀-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌, ^{1}H (300MHz, d6-DMSO): 2.65 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 10.00 (s, 1H), 11.85 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 190 $(M+H)^+$;(ES-): m/z 188 $(M-H)^-$;

l) 3-포르밀-6-플루오로-5-메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.87 (s, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 12.03 (bs, 1h); MS(ES+): m/z 194 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 192 $(M-H)^-$;

m) 3-포르밀-5,6-디플루오로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.56 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 12.25 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 182 $(M+H)^+$ (ES-): m/z 180 $(M-H)^-$;

n) 3-포르밀-6-클로로-5-플루오로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.72 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 12.29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 198 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 196 $(M-H)^-$;

o) 3-포르밀-5-트리플루오로메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.24 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 230 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 228 $(M-H)^-$

; $C_{10}H_6F_3NO_2$ 에 대한 분석: 계산치; C, 52.4138; H, 2.6391; N, 6.1122; 측정치; C, 52.70; H, 2.73; N, 6.13;

p) 3-포르밀-4,6-디플루오로-5-메톡시-1H-인돌, MS(ES+): 212 $(M+H)^+$; (ES-): 210 $(M-H)^-$;

q) 3-포르밀-4-페닐-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 8.20 (bs, 1H), 9.37 (s, 1H), 12.40 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 222 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 220 $(M-H)^-$;

r) 3-포르밀-6-페닐-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.35 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (m, 3H), 8.15 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.20 (bs, 1H). MS(EI+): m/z 221 $(M)^+$;

s) 3-포르밀-5-이소프로필-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 1.24 (d, 6H), 2.99 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 9.90 (s, 1H), 12.02 (bs, 1H); MS(ES+): 188 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 186 $(M-H)^-$;

t) 3-포르밀-4,6-디플루오로-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.81 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 10.14 (d, 1H); MS(ES+): m/z 226 $(M+H)^+$; 및

u) 3-포르밀-4,6-디플루오로-1-메틸-1H-인돌: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.87 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.41 (m, 1H),8.32 (s, 1H), 9.93 (d, 1H); MS(ES+): 196 $(M+H)^+$.

실시예 51

3-(2-니트로비닐)-4-메톡시-1H-인돌

고형물로서의 암모늄 아세테이트 (톨루엔으로 처리하고 진공하에서 톨루엔을 제거한 것으로부터 건조시킴) (0.75 당량), 니트로메탄 (20 당량) 및 4-메톡시-1H-인돌-3-카르브알데히드 (5.4 g, 30.82 mmol)를 합하였다. 약 65℃로 가열하였다. 반응이 거의 완료되었다고 판단한 후 (TLC로 수행), 실리카 겔을 첨가하고 진공하에 증발시켜 니트로메탄을 제거하였다. 실리카 겔을 반응 혼합물로부터 실리카 겔의 짧은 컬럼 상부에 로딩하고 헥산 중의 25% 아세톤으로 용출시키고 증발시킨 후, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용할 수 있는 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 51의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-(2-니트로비닐)-6-메톡시-1H-인돌;

b) 3-(2-니트로비닐)-7-메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300 MHz; d6-DMSO): 3.95 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 12.40 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 219 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 217 $(M-H)^-$;

c) 3-(2-니트로비닐)-4-클로로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO): 5.08 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 12.6 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 221, 223 $(M-H)^-$;

d) 3-(2-니트로비닐)-6-클로로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 5.03 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 12.23 (bs, 1H); MS (ES-): m/z 223, 221 $(M-H)^-$;

e) 3-(2-니트로비닐)-7-클로로-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.23 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H), 12.58 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 225, 223 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 223, 221 $(M-H)^-$;

f) 3-(2-니트로비닐)-4-플루오로-1H-인돌,

g) 3-(2-니트로비닐)-5-메톡시-6-트리플루오로메틸-1H-인돌, MS (ES+): m/z 286 (M+); (ES-): m/z 285 $(M-H)^-$;

h) 3-(2-니트로비닐)-6-클로로-5-메톡시-1H-인돌,

i) 3-(2-니트로비닐)-4-클로로-5-메톡시-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.88 (s, 3H), 5.03 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 12.42 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 151, 153 $(M-H)^-$;

j) 3-(2-니트로비닐)-6-트리플루오로메틸-1H-인돌, MS(ES+): m/z 257 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 255 $(M-H)^-$;

k) 3-(2-니트로비닐)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.58 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.82 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 12.14 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 233 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 231 $(M-H)^-$;

l) 3-(2-니트로비닐)-6-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;

m) 3-(2-니트로비닐)-5,6-디플루오로-1H-인돌;

n) 3-(2-니트로비닐)-6-클로로-5-플루오로-1H-인돌;

o) 3-(2-니트로비닐)-5-트리플루오로메톡시-1H-인돌;

p) 3-(2-니트로비닐)-4,6-디플루오로-5-메톡시-1H-인돌;

q) 3-(2-니트로비닐)-4-페닐-1H-인돌;

r) 3-(2-니트로비닐)-6-페닐-1H-인돌;

s) 3-(2-니트로비닐)-5-이소프로필-1H-인돌;

t) 3-(2-니트로비닐)-4,6-디플루오로-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.82 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.30 (m, 2H); MS(ES+): m/z 269 $(M+H)^+$; 및

u) 3-(2-니트로비닐)-4,6-디플루오로-1-메틸-1H-인돌.

실시예 52

4-메톡시트립트아민

$LiAlH_4$ (6.78 g; 178.74 mmol; 6 당량) 및 무수 THF를 합하였다. 3-(2-니트로비닐)-4-메톡시-1H-인돌 (6.5 g; 29.79 mmol)을 무수 THF 중에 용해시키고 $LiAlH_4$ 용액에 적가하면서 격렬하게 교반하였다. 첨가를 완료한 후, 환류하에 가열하였다. 1시간 후 상온으로 냉각시키고 교반하였다. 16시간 후, 문헌 [J. Med. Chem . 1995, 38, 2050]에 기재된 바와 같이 과량의 $LiAlH_4$를 급냉시켰다. 회색 현탁액을 셀라이트를 통하여 여과하고 셀라이트를 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액을 진공하에 잔류물로 증발시켰다. 상기 잔류물을 이동상으로서 $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (95:10:1) 1 L, 그 후 $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (90:10:1) 1 L로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피를 하였다. 생성물을 포함하는 분획을 모으고 증발시켜 표제 화합물을 황갈색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 2.96 (t, 2H); 3.42 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 6.42 (dd, 1H); 6.93 (m, 3H); 10.7 (s, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; 159 $(M-°CH_3)^+$; (ES-): m/z 189 $(M-H)^-$.

실시예 52의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 6-메톡시트립트아민, ^{1}H NMR (300 MHz; d6-DMSO): 2.86 (t, 2H); 3.42 (t, 2H); 3.75 (s, 3H); 6.62 (dd, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.97 (bs, 1H); 7.37 (m, 1H); 10.55 (s, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 189 $(M-H)^-$;

b) 7-메톡시트립트아민, ^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO): 2.88 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$, 174 $(M-NH_2)^+$;(ES-): m/z 189 $(M-H)^-$;

c) 4-클로로트립트아민, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.11 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 11.19 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 178, 180 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 193 $(M-H)^-$;

d) 6-클로로트립트아민, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.89 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 10.91 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 197, 195 $(M+H)^+$, 180, 178 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 195, 193 $(M-H)^-$;

e) 7-클로로트립트아민, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.91 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H), 11.15 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 197, 195 $(M+H)^+$, 180, 178 $(M-NH2)^+$;(ES-): m/z 195, 193 $(M-H)^-$;

f) 4-플루오로트립트아민,

g) 5-메톡시-6-트리플루오로메틸트립트아민,

h) 6-클로로-5-메톡시트립트아민, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.89 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.12 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.01 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 225, 227 $(M+H)^+$, 208, 210 $(M-NH2)^+$; (ES-): m/z 223, 225 $(M-H)^-$;

i) 4-클로로-5-메톡시트립트아민, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.10 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 10.93 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 208, 210 $(M-NH_2)^+$ (ES-): m/z 223, 225 $(M-H)^-$;

j) 6-트리플루오로메틸트립트아민,

k) 5-메톡시-2-메틸트립트아민, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.28 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.31 (bt, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.09 (d, 1H); MS(ES+): m/z 188 $(M-NH_2)^+$ (ES-): m/z 203 $(M-H)^-$;

l) 6-플루오로-5-메톡시트립트아민;

m) 5,6-디플루오로트립트아민;

n) 6-클로로-5-플루오로트립트아민;

o) 5-트리플루오로메톡시트립트아민;

p) 4,6-디플루오로-5-메톡시트립트아민;

q) 4-페닐트립트아민;

r) 6-페닐트립트아민;

s) 5-이소프로필트립트아민;

t) 4,6-디플루오로-5-메톡시-1-메틸트립트아민: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.0 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.85 (m, 2H); 및

u) 4,6-디플루오로-5-메톡시-1-메틸트립트아민: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.92 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.13 (m, 2H); MS(ES+): m/z 211; $(M+H)^+$ 194 $(M-NH_2)^+$.

실시예 53

4-메톡시트립트아민 염산염

4-메톡시트립트아민 (1 g, 5.26 mmol)을 MeOH 중에 용해시키고 NH_4Cl (0.97 당량, 0.27 g, 5.10 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 진공하에 증발시켜 MeOH를 제거하니 진한 오렌지색 오일이 남았다. 오일을 MeOH 중에 용해시키고 Et_2O (200 ㎖)에 적가하면서 격렬하게 교반하여 고무성의 백색 침전물을 수득하였다. 가열하면서 교반하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 3.06 (bs, 4 H); 3.86 (s, 3H); 6.46 (dd, 1H); 7.06-6.9 (m, 3H); 7.93 (bs, 1H); 10.9 (s, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$; 175 $(M-CH_3)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (ES-): 189 $(M-H)^-$; $C_{11}H_{15}ClN_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 58.2788; H, 6.6692; N, 12.3566; 측정치; C, 58.18; H, 6.73; N, 12.15.

실시예 54

5,6-디플루오로트립트아민 염산염

실시예 53의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.97 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 11.20 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 197 (M+H) $^{+}$, 180 (M-NH $_{2}$) $^{+}$; (ES-): m/z 195 (M-H) $^{-}$.

실시예 55

4-페닐트립트아민 염산염

HCl 용액 (1,4-디옥산 중의 4 M HCl 4.6 ㎖)을 EtOAc/Et $_{2}$O 중의 4-페닐트립트아민 (3.33 g, 14.09 mmol) 용액에 적가하여 고형물을 수득하였다. 실온에서 여과를 통해 고형물을 수집하고 밤새 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 회백색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.54 (m, 4H), 6.82 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.68 (bs, 2H), 11.28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 237 (M+H) $^{+}$, 220 (M-NH2) $^{+}$; (ES-): m/z 235 (M-H) $^{-}$; C $_{16}$H $_{17}$ClN $_{2}$에 대한 분석; 계산치; C, 70.4517; H, 6.2818; N, 10.2696; 측정치; C, 70.26; H, 6.16; N, 10.20.

실시예 56

5-클로로-6-플루오로트립트아민 염산염

실시예 55의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.00 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 11.28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 213 (M+H) $^{+}$, 196, 198 (M-NH $_{2}$) $^{+}$; (ES-): m/z 211, 213 (M-H) $^{-}$.

실시예 57

4-클로로트립트아민 옥살레이트

MeOH 중의 옥살산 (1.32 g, 1.3 당량)을 EtOAc 중의 4-클로로트립트아민 (2.2 g, 11.3 mmol) 용액에 적가하면서 격렬하게 교반하였다. 첨가를 완료하였을 때, 담점까지 Et $_{2}$O를 첨가하고 플라스크를 냉장고에 두어 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 에테르로 세척하였다. 실온에서 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 회백색 고형물로서 수득하였다 : ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.11 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 11.44 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 195 (M+H) $^{+}$, 178 (M-NH $_{2}$) $^{+}$; (ES-): m/z 193 (M-H) $^{-}$; C $_{12}$H $_{13}$ClN $_{2}$O $_{4}$에 대한 분석: 계산치: C, 50.6263; H, 4.6026; N, 9.8396; 측정치: C, 50.56; H, 4.57; N, 9.66.

실시예 57의 방법을 이용하여 하기의 화합물을 수득하였다:

a) 6-페닐트립트아민 옥살레이트: 3.05 (m, 4H), 7.31 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.65 (m, 4H), 11.10 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 237 (M+H)+, 220 (M-NH2)+; (ES-): m/z 235 (M-H);

b) 4,6-디플루오로-5-메톡시트립트아민 옥살레이트: 1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.04 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 11.29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 227 (M+H) $^{+}$; (ES-): m/z 225 (M-H) $^{-}$.; C $_{13}$H $_{14}$F $_{2}$N $_{2}$O $_{5}$에 대한 분석: 계산치; C, 49.3718; H, 4.4620; N, 8.8576; 측정치; C, 49.68; H, 4.57; N, 8.60; 및

c) 5-이소프로필트립트아민 옥살레이트: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.01 (m, 4H), 6.99 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (bs, 1H), 10.85 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 203 (M+H) $^{+}$, 186 (M-NH2)+; (ES-): m/z 201 (M-H) $^{-}$.

실시예 58

5-트리플루오로메톡시트립트아민 옥살레이트 아세톤 중의 중의 옥살산 (1.3 당량)을 아세톤 중의 5-트리플루오로메톡시트립트아민 용액에 첨가하였다. 가온하고 담점까지 Et $_{2}$O를 첨가한 후, 냉장고에 밤새 두어 표제 화합물을 백색 결정체 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.02 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 11.30 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 245 (M+H) $^{+}$, 228 (M-NH $_{2}$) $^{+}$; (ES-): m/z 243 (M-H) $^{-}$; C $_{11}$H $_{11}$F $_{3}$N $_{2}$O에 대한 분석: 계산치; C, 46.7144; H, 3.9203; N, 8.3809; 측정치; C, 46.55; H, 3.62; N, 8.27.

실시예 58의 방법을 이용하여 하기의 화합물을 수득하였다:

a) 4,6-디플루오로-5-메톡시트립트아민 옥살레이트: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.04 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 11.29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 227 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 225 $(M-H)^-$.; $C_{13}H_{14}F_2N_2O_5$에 대한 분석: 계산치; C, 49.3718; H, 4.4620; N, 8.8576; 측정치; C, 49.68; H, 4.57; N, 8.60.

실시예 60

4-플루오로트립트아민 옥살레이트

아세토니트릴 중의 옥살산 (1.44 g, 1.2 당량)을 4-플루오로트립트아민의 아세토니트릴 용액에 적가하면서 격렬하게 교반하였다. 가온하고 MeOH를 첨가하여 용액을 제조하였다. 담점까지 Et_2O를 첨가하고 용액을 냉장고에서 냉각시켜 고형물 을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 45℃의 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물을 황갈색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.07 (m, 4H), 6.73 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 11.30 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 179 $(M+H)^+$;(ES-): m/z 177 $(M-H)^-$.

실시예 61

6-플루오로-5-메톡시트립트아민 옥살레이트

MeOH 중의 옥살산 (3.91 g, 1.2 당량)을 6-플루오로-5-메톡시트립트아민의 EtOAc/MeOH 용액에 적가하면서 격렬하게 교반하였다. Et_2O를 첨가하여 고형물을 수득하고 여과를 통해 고형물을 수집하고 60℃의 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.21 (m, 3H), 10.89 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 209 $(M+H)^+$; $C_{13}H_{15}FN_2O_5$에 대한 분석: 계산치: C, 52.3496; H, 5.0690; N, 9.3919; 측정치: C, 52.06; H, 4.91; N, 9.20.

실시예 62

2-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

2-플루오로히드라진 염산염 (3.25 g, 20 mmol) 및 2-(4,4-디에톡시-부틸)-이소인돌-1,3-디온 (6.99 g, 24 mmol)을 합하고 4% H_2SO_4 수용액 중에 용해시켰다. 반응물을 환류 가열하였다. 2시간 후, 상온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 30% NH_4OH 수용액으로 염기화시켜 약 11의 pH로 하였다. 디클로로메탄 (2 ×100 ㎖)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 제거하니 오렌지색 오일이 남았다. 오일을 실리카 겔에 흡수시키고 헥산 중의 15% EtOAc로 평형화된 실리카 겔의 짧은 컬럼상에 로딩하였다. 헥산 중의 15% EtOAc (1500 ㎖), 이어서 헥산 중의 30% EtOAc (2000 ㎖)로 용출시켜 증발시킨 후, 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.03 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 11.32 (bs, 1H); MS (FD): m/z 308 (M+).

실시예 63

7-플루오로트립트아민 옥살레이트

2-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온을 THF 25 ㎖ 중에 용해시켰다. 에탄올아민 (63.4 g, 62.65 ㎖, 1038 mmol, 100 당량)을 첨가하면서 격렬하게 교반하고 70℃로 가열하였다. 1.5시간 후, 실온으로 냉각하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 5 N NaOH (3 ㎖)를 함유하는 물 (250 ㎖)에 붓고 Et_2O (2 ×200 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 합하고 0.1N NaOH로 세척하였다. 유기층들을 수집하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 용매를 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

MeOH 중의 옥살산 (0.62 g, 1.2 당량)을 염기 (1.02 g, 5.72 mmol)의 EtOAc 용액에 적가하면서 격렬하게 교반하였다. 탁한 현탁액을 30분 동안 환류 가열한 후, 냉각시켜 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 60℃의 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물을 회백색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.04 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 11.51 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 179 $(M+H)^+$, 162 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 177 $(M-H)^-$; $C_{12}H_{13}FN_2O_4$에 대한 분석: 계산치: C 53.7318; H 4.8849; N 10.4431; 측정치: C, 53.50; H, 4.86; N, 10.32.

실시예 64

6-트리플루오로메틸트립트아민 옥살레이트

6-트리플루오로메틸트립트아민을 아세톤/Et_2O (1:1)에 첨가하였다. 아세톤 중의 옥살산 (1.2 당량)을 적가하여 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물을 수득하였다: MS(ES+): m/z 212 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 227 $(M-H)^-$.

실시예 65

4,6-디플루오로-5-메톡시-1H-인돌

2,6-디플루오로-4-니트로페놀 (J. Heterocyclic. Chem. 1976, 13, 1253; 10 g, 57.11 mmol)을 벤젠 300 ㎖ 중에 용해시켰다. 벤젠 (150 ㎖) 중 1-메틸-3-p-톨릴트리아젠 (9.37 g, 62.82 mmol, 1.1 당량) 용액을 적가하였다. TLC로 출발 물질 이 존재하지 않음을 확인한 후, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 1 N HCl, 이어서 포화 $NaHCO_3$, 그 후 물로 세척하였다. $MgSO_4$ 상에서 유기층들을 건조시키고 여과하고 용매를 제거하여 잔류물을 수득하였다. MeOH/물로부터 잔류물을 결정화시켜 1,3-디플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠을 백색 침상으로서 수득하였다: ^{1}H NMR (30MHz, $CDCl_3$): 4.25 (t, 3H), 7.80 (d, 2H).

DMSO (150 ㎖) 중에서 1,3-디플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠 (10.12 g, 53.51 mmol) 및 4-클로로페녹시아세토니트릴 (11.21 g, 66.89 mmol, 1.25 당량)을 합하였다. 고형물 NaOH (분말, 10.70 g, 267.55 mmol, 5 당량)의 현탁액에 5시간 동안 적가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 냉각시킨 HCl 수용액에 붓고 Et_2O (2 ×150 ㎖)으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 염수로 세척하고 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하고 헥산 중의 20% EtOAc로 용출시켜 증발시킨 후, (2,4-디플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)아세토니트릴을 황색 오일로서 수득하였다: MS(ES-): m/z 227 $(M-H)^-$.

문헌 [Israel J. Chem. 1966, 4, 155-159]에 기재된 바와 같이 고리화에서 (2,4-디플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)아세토니트릴을 이용하여 오일을 수득하였다. 상기 오일을 헥산 중의 20% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 표제 화합물을 자색 고형물로서 수득하였다; ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.85 (bs, 3H), 6.46 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 11.35 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 182 $(M-H)^-$.

실시예 65의 방법을 이용하여 하기의 화합물을 수득하였다:

a) 4,6-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 4.68 (d, 2H), 6.14 (m, 2H), 6.57 (bs, 2H); MS(ES+): m/z 205, 207 $(M+H)^+$ 이로부터 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 66

4,6-디플루오로-5-메톡시-1-메틸-1H-인돌

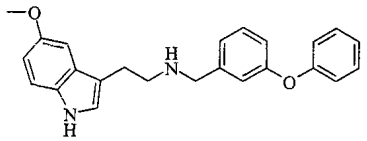
4,6-디플루오로-5-메톡시-1H-인돌 (7.5 g, 40.95 mmol) 및 냉각시킨 DMF (100 ㎖)를 합하고 NaH (1.8 g, 45.05 mmol, 1.1 당량)로 처리하면서 격렬하게 교반하였다. 약 10분 후, 요오도메탄 (11.62 g, 81.90 mmol, 2 당량)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, TLC로 출발 물질이 존재하지 않음을 확인할 때까지 반응물을 실온에서 수시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 Et_2O (2 ×150 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 제거하니 오일이 남았다. 헥산 중의 10% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상에서 오일을 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다; ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (d, 1H); MS(ES+): m/z 198 $(M+H)^+$; $C_{10}H_9F_2NO$에 대한 분석: 계산치: C,60.91; H, 4.60; N, 7.10; 측정치: C, 60.93; H, 4.63; N, 7.25.

실시예 66의 방법을 이용하여 하기의 화합물을 수득하였다:

a) 4,6-디플루오로-1-메틸-1H-인돌.

실시예 67

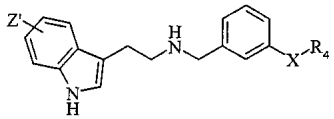
N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민



아르곤하에서 메탄올 (50 ㎖) 중 3-페녹시벤즈알데히드 (5.6 ㎖, 26.7 mmol), 5-메톡시트립트아민 (5.0 g, 26.7 mmol) 및 3Å 분자체 (1.0 g)를 합하고 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 여과로 분자체를 제거한 후 서서히 수소화붕소나트륨 (3.0 g, 60.0 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축하고, 농축된 반응 혼합물을 수산화나트륨 1 N (100 ㎖) 중에 용해시키고 디클로로메탄 (3 ×50 ㎖)으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 증류수 (50 ㎖) 및 염수 (50 ㎖)로 순차적으로 세척하고, 유기층들을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 2% NH_4OH와 EtOAc:MeOH (9:1)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

옥살레이트 염의 형성: EtOAc (50 ㎖) 중의 유리 염기 (8.7 g, 23.5 mmol)를 EtOAc (5 ㎖) 중의 옥살산 (2.1 g, 23.5 mmol) 용액에 첨가하여 침전물을 수득하였다. 침전물을 수집하고 메탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 디에틸 에테르로 세정하고 50°C의 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물을 옥살레이트로서 수득하였다; mp 188-190°C, RMN 일치, 질량: m/z 373.2 (M+), $C_{26}H_{26}N_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. 측정치: C, 67.38; H, 5.46; N, 6.04.

실시예 67의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 옥살레이트로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	X	R_4	데이타
68	H	-O-	페닐	mp 203-205°C, 질량: m/z 343.1 (M^+), $C_{25}H_{24}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 69.43; H, 5.59; N, 6.48 측정치: C, 69.25; H, 5.42; N, 6.37
69	H	-S-	페닐	mp 106-108°C, 질량: m/z 359.2 (M^+), $C_{22}H_{24}N_2O_4S$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.95; H, 5.39; N, 6.25 측정치: C, 66.19; H, 5.49; N, 6.13
70	H	-SO_2-	페닐	mp 203-205°C, 질량: m/z 391.2 (M^+), $C_{25}H_{24}N_2O_6S$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83 측정치: C, 62.05; H, 5.21; N, 5.82
71	5-메톡시	-S-	페닐	mp 198-200°C, 질량: m/z 389.3 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_5S$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.25; H, 5.48; N, 5.85 측정치: C, 64.50; H, 5.63; N, 5.73
72	5-메톡시	-SO_2-	페닐	mp 142-144°C, 질량: m/z 421.1 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_7S$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.16; H, 5.13; N, 5.49 측정치: C, 61.14; H, 5.38; N, 5.25
73	H	-S-	4-메틸페닐	mp 190-192°C, 질량: m/z 373.2 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_4S$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.51; H, 5.67; N, 6.06 측정치: C, 67.44; H, 5.69; N, 6.13
74	H	-SO_2-	4-메틸 페닐	mp 212-214°C, 질량: m/z 405.4 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_6S$ 에 대한 분석 계산치: C,63.14; H, 5.30; N, 5.66 측정치: C, 62.59; H, 5.70; N, 5.29
75	5-메톡시	-CH(F)-	페닐	mp 214-216°C, 질량: m/z 389.3 (M^+), $C_{27}H_{27}FN_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 67.77; H, 5.69; N, 5.85 측정치: C, 67.52; H, 5.77; N, 5.64
76	H	-CH(F)-	페닐	mp 216-218°C, 질량: m/z 359.2 (M^+), $C_{26}H_{25}FN_2O_4$에 대한 분석 계산치: C, 69.63; H, 5.62; N, 6.25 측정치: C, 69.55; H, 5.36; N, 5.95

77	5-메톡시	$-CH_2-$	페닐	mp 199-202°C, 질량: m/z 371.1 (M^+), $C_{27}H_{28}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 70.42; H, 6.13; N, 6.08 측정치: C, 69.73; H, 6.25; N, 6.05
78	H	$-CH_2-$	페닐	mp 222-224°C, 질량: m/z 341.2 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_4$에 대한 분석 계산치: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51 측정치: C, 72.23; H, 6.08; N, 6.37
79	5-메톡시	-CH(OH)-	페닐	mp 146-148, 질량: m/z 387.2, $C_{27}H_{28}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 68.05; H, 5.92; N, 5.88 측정치: C, 67.29; H, 6.03; N, 5.51
80	H	-CH(OH)-	페닐	mp 167-169°C, 질량: m/z 357.3 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 69.94; H, 5.87; N, 6.27. 측정치: C, 68.11; H, 6.07; N, 6.06
81	5-메톡시	-NH-	페닐	mp 170-172°C, 질량: m/z 372.3 (M^+), $C_{26}H_{27}N_3O_5$에 대한 분석 계산치: C, 67.67; H, 5.90; N, 9.10 측정치: C, 67.24; H, 6.08; N, 8.54
82	H	-NH-	페닐	mp 196-198°C, 질량: m/z 342.2 (M^+), $C_{25}H_{25}N_3O_4$에 대한 분석 계산치: C, 69.59; H, 5.84; N, 9.74 측정치: C, 67.57; H, 6.06; N, 8.84
83	5-메톡시	-NH-	벤질	mp 203-205°C, 질량: m/z 386.2 (M^+), $C_{27}H_{29}N_3O_5$에 대한 분석 계산치: C, 68.20; H, 6.15; N, 8.84 측정치: C, 67.46; H, 6.14; N, 8.79
84	H	-NH-	벤질	mp 204-206°C, 질량: m/z 356.3 (M^+), $C_{26}H_{27}N_3O_4$에 대한 분석 계산치: C, 70.10; H, 6.11; N, 9.43. 측정치: C, 68.48; H, 5.95; N, 9.26.
85	5-메톡시	-O-	H	mp 126-128°C, 질량: m/z 297.5 (M^+), $C_{18}H_{20}N_2O_2$에 대한 분석 계산치: C, 72.94; H, 6.80; N, 9.45. 측정치: C, 71.78; H, 6.71; N, 9.20. (염기로서 단리됨)

86	H	-O-	H	mp 143-145°C, 질량: m/z 267.3 (M^+), $C_{17}H_{18}N_2O$에 대한 분석 계산치: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.51. 측정치: C, 75.11; H, 6.61; N, 10.22 (염기로서 단리됨)
87	5-플루오로	-O-	페닐	mp 204-206°C, 질량: m/z 361.1 (M^+), $C_{25}H_{23}FN_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. 측정치: C, 66.83; H, 5.17; N, 6.30.
88	5-메톡시	-O-	나프트-1-일	mp 196-198°C, 질량: m/z 423.1 (M^+), $C_{30}H_{26}N_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 70.30; H, 5.51; N, 5.47. 측정치: C, 68.11; H, 5.56; N, 5.52.
89	H	-O-	나프트-1-일	mp 210-212°C, 질량: m/z 393.2 (M^+), $C_{29}H_{24}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 72.19; H, 5.43; N, 5.81. 측정치: C, 72.10; H, 5.40; N, 6.66.
90	5-메톡시	-O-	3-플루오로 페닐	mp 186-188°C, 질량: m/z 391.2 (M^+), $C_{26}H_{25}FN_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 64.99; H, 5.24; N, 5.83. 측정치: C, 63.10; H, 5.11; N, 5.67.
91	H	-O-	3-플루오로 페닐	mp 217-219°C 75% 수율, RMN 일치, 질량: m/z 361.1 (M^+), $C_{25}H_{23}FN_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. 측정치: C, 66.12; H, 5.22; N, 6.34.
92	5-메톡시	-O-	2-플루오로 페닐	mp 184-186°C, 질량: m/z 391.2 (M^+), $C_{26}H_{25}FN_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 64.99; H, 5.24; N, 5.83. 측정치: C, 65.06; H, 5.23; N, 5.85.
93	H	-O-	2-플루오로 페닐	mp 206-208°C, 질량: m/z 361.1 (M^+), $C_{25}H_{23}FN_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. 측정치: C, 66.30; H, 4.97; N, 6.21.
94	5-메톡시	-O-	4-플루오로 페닐	mp 184-186°C, 질량: m/z 391.2 (M^+), $C_{26}H_{25}FN_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 64.99; H, 5.24; N, 5.83. 측정치: C, 63.99; H, 4.95; N, 5.75.

95	H	-O-	4-플루오로 페닐	mp 222-224°C, 질량: m/z 361.1 (M^+), $C_{25}H_{23}FN_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. 측정치: C, 65.74; H, 4.81; N, 6.13.
96	5-메톡시	-O-	나프트-2-일	mp 198-200°C, 질량: m/z 423.1 (M^+), $C_{30}H_{26}N_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 70.30; H, 5.51; N, 5.47. 측정치: C, 68.97; H, 5.43; N, 5.44.
97	H	-O-	나프트-2-일	mp 219-221°C, 질량: m/z 393.2 (M^+), $C_{29}H_{24}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 72.19; H, 5.43; N, 5.81. 측정치: C, 71.65; H, 5.32; N, 5.91.
98	5-메톡시	-O-	벤질	mp 204-206°C, 질량: m/z 387.2 (M^+), $C_{27}H_{28}N_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 68.05; H, 5.92; N, 5.87. 측정치: C, 67.26; H, 5.80; N, 5.86.
99	H	-O-	벤질	mp 211-213°C, 질량: m/z 357.3 (M^+), $C_{26}H_{26}N_2O_5$에 대한 분석 계산치: C, 69.94; H, 5.86; N, 6.27. 측정치: C, 69.46; H, 5.75; N, 6.16.
100	5-히드록시	-O-	페닐	mp 188-190°C, 질량: m/z 359.2 (M^+), $C_{25}H_{24}N_2O_6$에 대한 분석 계산치: C, 66.95; H, 5.39; N, 6.24. 측정치: C, 63.56; H, 5.01; N, 5.86.
101	5-메톡시	-O-	피리미드-5-일	mp 191-193°C, 질량: m/z 375.2 (M^+), $C_{24}H_{24}N_4O_6$에 대한 분석 계산치: C, 62.06; H, 5.20; N, 12.06. 측정치: C, 61.66; H, 5.41; N, 10.87.
102	H	-O-	피리미드-5-일	mp 188-190°C, 질량: m/z 345.1 (M^+), $C_{23}H_{22}N_4O_5$에 대한 분석 계산치: C, 63.58; H, 5.10; N, 12.89. 측정치: C, 62.52; H, 5.28; N, 11.58.
103	5-메톡시	-O-	피리드-4-일	mp 124-126°C, 질량: m/z 374.2 (M^+), $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$에 대한 분석 계산치: C, 61.88; H, 5.64; N, 9.41. 측정치: C, 61.26; H, 5.70; N, 9.14. (염산염으로서 단리됨)

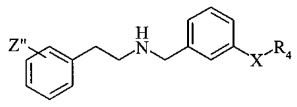
104	H	-O-	피리드-4-일	mp 147-149°C, 질량: m/z 344.2 (M^+), $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 63.46; H, 5.56; N, 10.09. 측정치: C, 61.47; H, 5.33; N, 9.43. (염산염으로서 단리됨)
105	6-클로로	-O-	피리드-4-일	mp 150-152°C, 질량: m/z 378.2 (M^+), $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.61; H, 4.91; N, 9.32. 측정치: C, 57.28; H, 4.61; N, 8.85.
106	5-메톡시	-O-	피리드-3-일	mp 178-180°C, 질량: m/z 374.2 (M^+), $C_{25}H_{25}N_3O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.78; H, 5.43; N, 9.06. 측정치: C, 63.02; H, 5.30; N, 8.87.
107	H	-O-	피리드-3-일	mp 190-192°C, 질량: m/z 344.1 (M^+), $C_{24}H_{23}N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.50; H, 5.34; N, 9.69. 측정치: C, 65.69; H, 5.21; N, 9.20.
108	5-플루오로	-O-	피리드-3-일	mp 135-137°C, 질량: m/z 362.3 (M^+), $C_{22}H_{22}Cl_2FN_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 60.83; H, 5.10; N, 9.67. 측정치: C, 61.49; H, 5.31; N, 9.70. (염산염으로서 단리됨)
109	6-클로로	-O-	피리드-3-일	mp 160-162°C, 질량: m/z 378.1 (M^+), $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.61; H, 4.91; N, 9.32. 측정치: C, 58.18; H, 4.89; N, 9.01. (염산염으로서 단리됨)
110	5-메톡시	-O-	피리드-2-일	mp 202-204°C, 질량: m/z 374.2 (M^+), $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.88; H, 5.64; N, 9.41. 측정치: C, 60.57; H, 6.35; N, 10.89. (염산염으로서 단리됨)
111	H	-O-	피리드-2-일	mp 196-198°C, 질량: m/z 344.2 (M^+), $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 63.46; H, 5.56; N, 10.09. 측정치: C, 63.69; H, 6.09; N, 11.62. (염산염으로서 단리됨)

112	6-클로로	-O-	피리드-2-일	mp 149-151°C, 질량: m/z 378.1 (M^+), $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.61; H, 4.91; N, 9.32. 측정치: C, 61.96; H, 4.91; N, 9.73. (염산염으로서 단리됨)
113	5-메톡시	-O-	티아졸-2-일	mp 180-182°C, 질량: m/z 380.3 (M^+), $C_{23}H_{23}N_3O_6S$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.83; H, 4.93; N, 8.94. 측정치: C, 58.11; H, 4.79; N, 8.84.
114	H	-O-	티아졸-2-일	mp 203-205°C, 질량: m/z 350.3 (M^+), $C_{22}H_{21}N_3O_5S$ 에 대한 분석 계산치: C, 60.12; H, 4.81; N, 9.56. 측정치: C, 59.73; H, 4.83; N, 9.36.
115	5-메톡시	-O-	2,6-디플루오로페닐술포닐	mp 137-139°C, 질량: m/z 473.1 (M^+), $C_{26}H_{24}F_2N_2O_8S$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.51; H, 4.30; N, 4.97. 측정치: C, 55.90; H, 4.47; N, 5.12.
116	H	-O-	2,6-디플루오로페닐술포닐	mp 185-187°C, 질량: m/z 443.2 (M^+), $C_{25}H_{22}F_2N_2O_7S$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.38; H, 4.16; N, 5.26. 측정치: C, 56.96; H, 4.39; N, 5.31.
117	5-메톡시	-NH-	피리드-2-일	mp 174-176°C, 질량: m/z 373.1 (M^+), $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.02; H, 5.88; N, 12.57. 측정치: C, 61.45; H, 5.91; N, 12.22. (염산염으로서 단리됨)
118	H	-NH-	피리드-2-일	mp 168-170°C, 질량: m/z 343.1 (M^+), $C_{22}H_{24}Cl_2N_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 63.61; H, 5.82; N, 13.48. 측정치: C, 62.18; H, 6.12; N, 12.11. (염산염으로서 단리됨)
119	6-클로로	-NH-	피리드-2-일	mp 164-166°C, 질량: m/z 377.1 (M^+), $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.74; H, 5.15; N, 12.45. 측정치: C, 57.75; H, 5.07; N, 11.94. (염산염으로서 단리됨)

120	5-메톡시	-NH-	피리드-3-일	mp 150-154°C, 질량: m/z 373.2 (M^+), $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.02; H, 5.88; N, 12.57. 측정치: C, 61.30; H, 6.58; N, 10.87. (염산염으로서 단리됨)
121	H	-NH-	피리드-3-일	mp 140-142°C, 질량: m/z 343.2 (M^+), $C_{22}H_{22}N_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 77.16; H, 6.47; N, 16.36. 측정치: C, 75.73; H, 6.54; N, 15.58. (염기로서 단리됨)
122	6-클로로	-NH-	피리드-3-일	mp 172-174°C, 질량: m/z 377.2 (M^+), $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.74; H, 5.15; N, 12.45. 측정치: C, 57.05; H, 5.16; N, 11.84. (염산염으로서 단리됨)
123	5-메톡시	-NH-	피리드-4-일	mp 170-172°C, 질량: m/z 373.3 (M^+), $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.02; H, 5.88; N, 12.57. 측정치: C, 61.05; H, 6.08; N, 11.97. (염산염으로서 단리됨)
124	H	-NH-	피리드-4-일	mp 174-176°C, 질량: m/z 343.4 (M^+), $C_{22}H_{24}Cl_2N_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 63.61; H, 5.82; N, 13.48. 측정치: C, 62.32; H, 6.20; N, 12.44. (염산염으로서 단리됨)
125	6-클로로	-NH-	피리드-4-일	mp 158-160°C, 질량: m/z 377.2 (M^+), $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.74; H, 5.15; N, 12.45. 측정치: C, 57.17; H, 5.19; N, 11.69. (염산염으로서 단리됨)
126	5-메톡시-6-플루오로	-NH-	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 151-153°C, 질량: m/z 397.2 (M^+), $C_{24}H_{24}F_4N_2O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.25; H, 4.72; N, 5.46. 측정치: C, 56.38; H, 4.76; N, 5.53. (말리에이트로서 단리됨)
127	5-메톡시-6-플루오로	-NH-	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	mp 145-147°C, 질량: m/z 447.2 (M^+), $C_{25}H_{24}F_6N_2O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.38; H, 4.30; N, 4.98. 측정치: C, 53.36; H, 4.29; N, 5.00. (말리에이트로서 단리됨)

128	5-메톡시-6-플루오로	-O-	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	mp 143-145°C, 질량: m/z 429.2 (M^+), $C_{25}H_{25}F_5N_2O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.14; H, 4.62; N, 5.14. 측정치: C, 55.10; H, 4.62; N, 5.18. (말리에이트로서 단리됨)
129	5-메톡시	-C(O)-	페닐	mp 163-166°, 질량: m/z 385.2 (M^+), $C_{27}H_{26}N_2O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 68.34; H, 5.52; N, 5.90. 측정치: C, 66.64; H, 5.56; N, 5.90.
130	H	-C(O)-	페닐	mp 168-170°C, 질량: m/z 355.3 (M^+), $C_{26}H_{24}N_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 70.26; H, 5.44; N, 6.30. 측정치: C, 69.51; H, 5.52; N, 6.22.
130A	6-플루오로	-O-	피리드-4-일	mp: 123.4-124.9°C. 질량 (ES+): m/z 363.0 (M+1). $C_{22}H_{20}FN_3O$ 에 대한 분석 계산치: C, 73.11; H, 5.58; N, 11.63. 측정치: C, 73.36; H, 5.41; N, 11.57. (유리 염기로서 단리됨)
130B	6-플루오로	-O-	피리드-3-일	mp 169.0-170.8°C. 질량 (APCI): m/z 362.1 (M+1). $C_{22}H_{20}F_1N_3O \cdot 1.0$ $C_4H_4O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.40; H, 5.07; N, 8.80. 측정치: C, 65.45; H, 5.12; N, 8.70. (말리에이트 염으로서 단리됨)
130C	5-메톡시 6-플루오로	-O-	2,2,2 트리플루오로에틸	mp 151-153°C 질량: m/z 397.2 (M^+), $C_{24}H_{24}F_4N_2O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.25; H, 4.72; N, 5.46. 측정치: C, 56.38; H, 4.76; N, 5.53. (말리에이트 염으로서 단리됨)

실시예 67의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 옥살레이트로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	X	R_4	데이타
131	3-클로로	-O-	페닐	mp 222-224°C, 질량: m/z 338.2 (M^+), $C_{23}H_{22}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.56; H, 5.18; N, 3.27. 측정치: C, 64.24; H, 5.02; N, 3.89.
132	3-트리플루오로 메틸	-O-	페닐	mp 220-222°C, 질량: m/z 372.2 (M^+), $C_{24}H_{22}F_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.47; H, 4.81; N, 3.04. 측정치: C, 62.69; H, 4.78; N, 3.10.
133	4-메톡시	-O-	페닐	mp 221-223°C, 질량: m/z 334.2 (M^+), $C_{24}H_{25}NO_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 68.07; H, 5.95; N, 3.31. 측정치: C, 67.98; H, 5.92; N, 3.29.
134	3,4-디메톡시	-O-	페닐	Mp 209-211°C, 질량: m/z 364.2 (M^+), $C_{25}H_{27}NO_7$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.21; H, 6.00; N, 3.09. 측정치: C, 66.28; H, 6.07; N, 3.27.
135	3-메톡시	-O-	페닐	Mp 210-212°C, 질량: m/z 334.1 (M^+), $C_{24}H_{25}NO_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 68.07; H, 5.95; N, 3.31. 측정치: C, 68.31; H, 5.78; N, 3.36.
136	3,4-디클로로	-O-	페닐	mp 219-221°C, 질량: m/z 372.1 (M^+), $C_{23}H_{21}Cl_2NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 59.75; H, 4.58; N, 3.03. 측정치: C, 58.98; H, 4.63; N, 3.66.
137	3-클로로	-O-	3-트리플루오로메틸 페닐	mp 214-216°C, 질량: m/z 406.4 (M^+), $C_{24}H_{21}ClF_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.13; H, 4.27; N, 2.82. 측정치: C, 58.28; H, 4.53; N, 2.86.
138	3-클로로	-O-	4-t-부틸 페닐	mp 221-223°C, 질량: m/z 394.2 (M^+), $C_{27}H_{30}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.00; H, 6.25; N, 2.89. 측정치: C, 66.36; H, 5.83; N, 2.94.
139	3-클로로	-O-	4-클로로 페닐	mp 212-214°C, 질량: m/z 372.1 (M^+), $C_{23}H_{21}Cl_2NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 59.75; H, 4.58; N, 3.03. 측정치: C, 61.50; H, 4.77; N, 3.20.

140	3-클로로	-O-	4-메톡시 페닐	mp 207-209°C, 질량: m/z 368.2 (M^+), $C_{24}H_{24}ClNO_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.95; H, 5.28; N, 3.06. 측정치: C, 63.17; H, 5.32; N, 3.19.
141	3-클로로	-O-	4-메틸 페닐	mp 206-208°C, 질량: m/z 352.4 (M^+), $C_{24}H_{24}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.23; H, 5.47; N, 3.17. 측정치: C, 67.52; H, 5.68; N, 3.30.
142	3-클로로	-O-	3,5-디클로로 페닐	mp 223-225°C, 질량: m/z 406.3 (M^+), $C_{23}H_{20}Cl_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.61; H, 4.06; N, 2.82. 측정치: C, 56.08; H, 3.83; N, 2.26.
143	3-클로로	-O-	3,4-디클로로 페닐	mp 217-219°C, 질량: m/z 406.4 (M^+), $C_{23}H_{20}Cl_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.61; H, 4.06; N, 2.82. 측정치: C, 55.73; H, 4.38; N, 3.02.
144	H	-O-	페닐	mp 162-164°C, 질량: m/z 304.2 (M^+), $C_{23}H_{23}NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 70.22; H, 5.89; N, 3.56. 측정치: C, 70.70; H, 5.38; N, 3.78.
145	4-클로로	-O-	페닐	mp 222-224°C, 질량: m/z 338.2 (M^+), $C_{23}H_{22}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.56; H, 5.18; N, 3.27. 측정치: C, 63.65; H, 5.18; N, 3.25.
146	3-클로로	-S-	페닐	mp 122-124°C, 질량: m/z 354.3 (M^+), $C_{23}H_{22}ClNO_4S$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.23; H, 4.99; N, 3.15. 측정치: C, 63.08; H, 5.09; N, 3.15.
147	3-클로로	$-SO_2-$	페닐	mp 110-112°C, 질량: m/z 386.1 (M^+), $C_{23}H_{22}ClNO_6S$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.04; H, 4.66; N, 2.94. 측정치: C, 58.91; H, 4.78; N, 3.05.
148	H	-S-	페닐	mp 111-113°C, 질량: m/z 320.1 (M^+), $C_{23}H_{23}NO_4S$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.46; H, 5.66; N, 3.42. 측정치: C, 67.66; H, 5.77; N, 3.41.
149	H	$-SO_2-$	페닐	mp 127-129°C, 질량: m/z 352.4 (M^+), $C_{23}H_{23}NO_6S$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.57; H, 5.25; N, 3.17. 측정치: C, 62.75; H, 5.16; N, 3.26.

150	3-클로로	-S-	4-메틸 페닐	mp 222-224°C, 질량: m/z 368.1 (M^+), $C_{24}H_{24}ClNO_4S$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.94; H, 5.28; N, 3.06. 측정치: C, 63.11; H, 5.35; N, 3.11.
151	3-클로로	$-SO_2-$	4-메틸 페닐	mp 226-228°C, 질량: m/z 400.1 (M^+), $C_{24}H_{24}ClNO_6S$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.83; H, 4.94; N, 2.86. 측정치: C, 58.79; H, 4.94; N, 2.93.
152	3-클로로	-NH-	벤질	mp 206-208°C, 질량: m/z 351.5 (M^+), $C_{24}H_{25}ClN_2O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.38; H, 5.72; N, 6.35. 측정치: C, 65.23; H, 5.86; N, 6.29.
153	3-클로로	-NH-	페닐	mp 196-198°C, 질량: m/z 337.2 (M^+), $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.71; H, 5.43; N, 6.56. 측정치: C, 56.60; H, 4.90; N, 5.64.
154	3-클로로	-CH(OH)-	페닐	mp 193-195°C, 질량: m/z 352.4 (M^+), $C_{24}H_{24}ClN_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.23; H, 5.47; N, 3.17. 측정치: C, 64.96; H, 5.60; N, 3.32.
155	3-클로로	$-CH_2-$	페닐	mp 220-222°C, 질량: m/z 336.1 (M^+), $C_{24}H_{24}ClNO_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.68; H, 5.68; N, 3.29. 측정치: C, 67.65; H, 5.83; N, 3.42.
156	3-클로로	-CH(F)-	페닐	mp 182-184°C, 질량: m/z 354.3 (M^+), $C_{24}H_{23}ClFNO_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.94; H, 5.22; N, 3.16. 측정치: C, 65.21; H, 5.26; N, 3.09.
157	3-클로로	-O-	4-플루오로 페닐	mp 218-220°C, 질량: m/z 356.2 (M^+), $C_{23}H_{21}ClFNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.96; H, 4.75; N, 3.14. 측정치: C, 60.56; H, 4.67; N, 3.17.
158	3-트리플루오로 메틸	-O-	4-플루오로 페닐	mp 221-223°C, 질량: m/z 390.2 (M^+), $C_{24}H_{21}F_4NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 60.13; H, 4.42; N, 2.92. 측정치: C, 59.18; H, 4.30; N, 2.91.
159	3-클로로	-O-	2-플루오로 페닐	mp 214-216°C, 질량: m/z 356.2 (M^+), $C_{23}H_{21}ClFNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.96; H, 4.75; N, 3.14. 측정치: C, 61.42; H, 4.68; N, 3.21.

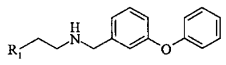
160	3-트리플루오로 메틸	-O-	2-플루오로 페닐	mp 218-220°C, 질량: m/z 390.2 (M^+), $C_{24}H_{21}F_4NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 60.13; H, 4.42; N, 2.92. 측정치: C, 59.83; H, 4.34; N, 2.96.
161	3-클로로	-O-	3-플루오로 페닐	mp 219-221°C, 질량: m/z 356.2 (M^+), $C_{23}H_{21}ClFNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.96; H, 4.75; N, 3.14. 측정치: C, 61.26; H, 4.74; N, 3.11.
162	3-트리플루오로 메틸	-O-	3-플루오로 페닐	mp 221-223°C, 질량: m/z 390.2 (M^+), $C_{24}H_{21}F_4NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 60.13; H, 4.42; N, 2.92. 측정치: C, 58.79; H, 4.28; N, 2.88.
163	3-클로로	-O-	나프트-2-일	mp 229-231°C, 질량: m/z 388.1 (M^+), $C_{27}H_{24}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.85; H, 5.06; N, 2.93. 측정치: C, 67.71; H, 5.02; N, 3.03.
164	3-트리플루오로 메틸	-O-	나프트-2-일	mp 225-227°C, 질량: m/z 422.0 (M^+), $C_{28}H_{24}F_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.75; H, 4.73; N, 2.74. 측정치: C, 65.72; H, 4.84; N, 2.88.
165	3-클로로	-O-	나프트-1-일	mp 208-210°C, 질량: m/z 388.1 (M^+), $C_{27}H_{24}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.85; H, 5.06; N, 2.93. 측정치: C, 66.71; H, 5.11; N, 3.26.
166	3-트리플루오로 메틸	-O-	나프트-1-일	mp 211-213°C, 질량: m/z 422.0 (M^+), $C_{28}H_{24}F_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.75; H, 4.73; N, 2.74. 측정치: C, 64.30; H, 4.76; N, 2.90.
167	3-클로로	-O-	H	mp 96-98°C, 질량: m/z 262.0 (M^+), $C_{15}H_{15}ClNO$ 에 대한 분석 계산치: C, 68.83; H, 6.16; N, 5.35. 측정치: C, 68.59; H, 5.99; N, 5.37. (염기로서 단리됨)
168	3-트리플루오로 메틸	-O-	H	mp 101-103°C, 질량: m/z 296.3 (M^+), $C_{16}H_{16}F_3NO$ 에 대한 분석 계산치: C, 65.07; H, 5.46; N, 4.74. 측정치: C, 65.06; H, 5.42; N, 4.80. (염기로서 단리됨)

169	3- 트리플루 오로 메틸	-O-	벤질	mp 223-225°C, 질량: m/z 386.1 (M^+), $C_{25}H_{24}F_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 63.15; H, 5.08; N, 2.94. 측정치: C, 63.22; H, 4.97; N, 3.02.
170	3-클로로	-O-	2,4- 디플루오로 페닐술포닐	mp 201-203°C, 질량: m/z 438.0 (M^+), $C_{23}H_{20}ClF_2NO_7S$ 에 대한 분석 계산치: C, 52.32; H, 3.81; N, 2.65. 측정치: C, 52.26; H, 3.80; N, 2.71.
171	3- 트리플루 오로 메틸	-O-	2,4- 디플루오로 페닐술포닐	mp 202-204°C, 질량: m/z 472.2 (M^+), $C_{24}H_{20}F_5NO_7S$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.34; H, 3.59; N, 2.49. 측정치: C, 51.61; H, 3.65; N, 2.54.
172	3-클로로	-O-	티아졸-2-일	mp 216-218°C, 질량: m/z 345.0 (M^+), $C_{20}H_{19}ClN_2O_5S$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.23; H, 4.40; N, 6.44. 측정치: C, 55.15; H, 4.16; N, 6.43.
173	3- 트리플루 오로 메틸	-O-	티아졸-2-일	mp 222-224°C, 질량: m/z 379.4 (M^+), $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5S$ 에 대한 분석 계산치: C, 53.84; H, 4.08; N, 5.98. 측정치: C, 53.71; H, 3.95; N, 5.96.
174	3-클로로	-O-	피리드-3-일	mp 213-215°C, 질량: m/z 339.1 (M^+), $C_{22}H_{21}ClN_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.61; H, 4.93; N, 6.53. 측정치: C, 60.40; H, 4.89; N, 6.74.
175	3- 트리플루 오로 메틸	-O-	피리드-3-일	mp 221-223°C, 질량: m/z 373.1 (M^+), $C_{23}H_{21}F_3N_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 59.74; H, 4.57; N, 6.05. 측정치: C, 59.17; H, 4.47; N, 6.93.
176	3-메톡시	-O-	피리드-3-일	mp 101-103°C, 질량: m/z 335.2 (M^+), $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.92; H, 5.93; N, 6.87. 측정치: C, 61.43; H, 6.07; N, 6.25. (염산염으로서 단리됨)
177	3-클로로	-O-	피리드-4-일	mp 154-156°C, 질량: m/z 339.1 (M^+), $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.34; H, 5.14; N, 6.80. 측정치: C, 58.35; H, 5.18; N, 6.69. (염산염으로서 단리됨)

178	3-트리플루오로 메틸	-O-	피리드-4-일	mp 208-210°C,, 질량: m/z 373.1 (M^+), $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29. 측정치: C, 56.57; H, 4.68; N, 6.20. (염산염으로서 단리됨)
179	3-클로로	-O-	피리미드-5-일	mp 205-207°C, 질량: m/z 340.1 (M^+), $C_{21}H_{20}ClN_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.67; H, 4.68; N, 9.77. 측정치: C, 57.66; H, 4.70; N, 8.17.
180	3-트리플루오로 메틸	-O-	피리미드-5-일	mp 218-220°C, 질량: m/z 374.1 (M^+), $C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 57.02; H, 4.35; N, 9.06. 측정치: C, 56.55; H, 4.44; N, 8.89.
181	3-클로로	-O-	피리드-2-일	mp 93-95°C, 질량: m/z 339.1 (M^+), $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.34; H, 5.14; N, 6.80. 측정치: C, 62.31; H, 5.30; N, 7.36. (염산염으로서 단리됨)
182	3-트리플루오로 메틸	-O-	피리드-2-일	mp 86-88°C, 질량: m/z 373.1 (M^+), $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29. 측정치: C, 60.00; H, 4.92; N, 6.76. (염산염으로서 단리됨)
183	3-클로로	-NH-	피리드-3-일	mp 158-160°C, 질량: m/z 338.3 (M^+), $C_{22}H_{22}ClN_3O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 61.75; H, 5.18; N, 9.82. 측정치: C, 58.90; H, 4.64; N, 8.87.
184	3-트리플루오로 메틸	-NH-	피리드-3-일	mp 182-184°C, 질량: m/z 372.3 (M^+), $C_{23}H_{22}F_3N_3O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 59.86; H, 4.80; N, 9.10. 측정치: C, 58.33; H, 4.44; N, 8.60.
185	3-클로로	-NH-	피리드-4-일	mp 156-158°C, 질량: m/z 338.3 (M^+), $C_{20}H_{22}Cl_3N_3$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.48; H, 5.39; N, 10.22. 측정치: C, 57.13; H, 5.49; N, 9.80. (염산염으로서 단리됨)

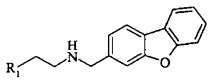
186	3-트리플루오로 메틸	-NH-	피리드-4-일	mp 142-144°C, 질량: m/z 372.3 (M^+), $C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.76; H, 4.99; N, 9.45. 측정치: C, 55.05; H, 4.88; N, 9.33. (염산염으로서 단리됨)
187	3-클로로	-NH-	피리드-2-일	mp 142-144°C, 질량: m/z 338.0 (M^+), $C_{20}H_{22}Cl_3N_3$ 에 대한 분석 계산치: C, 58.48; H, 5.39; N, 10.22. 측정치: C, 58.12; H, 5.39; N, 10.08. (염산염으로서 단리됨)
188	3-트리플루오로 메틸	-NH-	피리드-2-일	mp 144-146°C, 질량: m/z 372.1 (M^+), $C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3$ 에 대한 분석 계산치: C, 56.76; H, 4.99; N, 9.45. 측정치: C, 56.60; H, 5.04; N, 9.32. (염산염으로서 단리됨)
189	3-클로로	-O-	벤질	MS m/e 351.9 (m+1)
190	3-트리플루오로 메틸	-NH-	페닐	mp = 205-207°C; ms:m+1=371.1

실시예 67의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 옥살레이트로서 단리되었다:



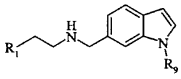
실시예 번호	R_1	데이타
191	피리드-4-일	mp 176-178°C, 질량: m/z 305.2 (M^+), $C_{22}H_{22}N_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10. 측정치: C, 67.55; H, 5.70; N, 7.24.
192	피리드-3-일	mp 198-200°C, 질량: m/z 305.2 (M^+), $C_{22}H_{22}N_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10. 측정치: C, 64.98; H, 5.43; N, 6.86.
193	티엔-2-일	mp 234-236°C, 질량: m/z 310.2 (M^+), $C_{21}H_{21}NO_5S$ 에 대한 분석 계산치: C, 63.14; H, 5.29; N, 3.50. 측정치: C, 62.25; H, 5.18; N, 3.53.
194	이미다졸 -4-일	mp 194-196°C, 질량: m/z 294.2 (M^+), $C_{20}H_{20}N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.65; H, 5.52; N, 10.95. 측정치: C, 59.94; H, 5.30; N, 10.12.
195	나프트-2-일	mp 223-225°C, 질량: m/z 354.4 (M^+), $C_{27}H_{25}NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16. 측정치: C, 73.38; H, 5.94; N, 3.40.
196	나프트-1-일	mp 223-225°C, 질량: m/z 354.4 (M^+), $C_{27}H_{25}NO_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16. 측정치: C, 73.18; H, 5.52; N, 3.23.

실시예 67의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 옥살레이트로서 단리되었다:



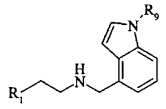
실시예 번호	R_1	데이타
197	3-클로로페닐	mp 240-242°C, 질량: m/z 336.0 (M^+), $C_{23}H_{20}ClNO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 55.23; H, 4.40; N, 6.44. 측정치: C, 55.15; H, 4.16; N, 6.43.
198	3-트리플루오로메틸 페닐	mp 255-257°C, 질량: m/z 370.0 (M^+), $C_{24}H_{20}F_3NO_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.74; H, 4.38; N, 3.04. 측정치: C, 62.95; H, 4.27; N, 3.08.
199	5-메톡시-1H-인돌-3-일	mp 232-234°C, 질량: m/z 371.1 (M^+), $C_{26}H_{24}N_2O_6$ 에 대한 분석 계산치: C, 67.81; H, 5.25; N, 6.08. 측정치: C, 67.46; H, 4.44; N, 5.44.
200	1H-인돌-3-일	mp 221-223°C, 질량: m/z 341.1 (M^+), $C_{25}H_{22}N_2O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 69.75; H, 5.15; N, 6.50. 측정치: C, 71.99; H, 4.48; N, 6.40.

실시예 67의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 옥살레이트로서 단리되었다:



실시예 번호	R_1	R_9	데이타
201	3-클로로페닐	페닐	mp 225-227°C, 질량: m/z 361.1 (M+), $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.59; H, 5.14; N, 6.21. 측정치: C, 66.21; H, 5.02; N, 6.14.
202	3-트리플루오로메틸페닐	페닐	mp 216-218°C, 질량: m/z 395.1 (M+), $C_{25}H_{25}F_3N_2O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.45; H, 4.78; N, 5.78. 측정치: C, 63.98; H, 4.67; N, 5.76.
203	5-메톡시-1H-인돌-3-일	페닐	mp 208-210°C, 질량: m/z 394.2 (M+), $C_{28}H_{27}N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 69.26; H, 5.60; N, 8.62. 측정치: C, 67.78; H, 5.29; N, 8.42.
204	1H-인돌-3-일	페닐	mp 227-229°C, 질량: m/z 364.3 (M+), $C_{27}H_{25}N_3O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22. 측정치: C, 70.02; H, 5.33; N, 8.95.
205	5-메톡시-1H-인돌-3-일	H	mp 170-172°C, 질량: m/z 318.2 (M+), $C_{22}H_{23}N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.53; H, 5.62; N, 10.26. 측정치: C, 56.16; H, 4.98; N, 8.75.

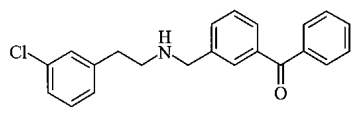
실시예 67의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 옥살레이트로서 단리되었다:



실시예 번호	R_1	R_9	데이타
206	3-클로로페닐	페닐	mp 237-239°C, 질량: m/z 361.1 (M^+), $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 66.59; H, 5.14; N, 6.21. 측정치: C, 66.55; H, 5.16; N, 6.20.
207	3-트리플루오로메틸페닐	페닐	mp 239-241°C, 질량: m/z 395.1 (M^+), $C_{25}H_{25}F_3N_2O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.45; H, 4.78; N, 5.78. 측정치: C, 64.59; H, 4.83; N, 5.83.
208	5-메톡시-1H-인돌-3-일	페닐	mp 194-196°C, 질량: m/z 396.2 (M^+), $C_{28}H_{27}N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 69.26; H, 5.60; N, 8.62. 측정치: C, 68.33; H, 5.37; N, 8.52.
209	1H-인돌-3-일	페닐	mp 206-208°C, 질량: m/z 366.2 (M^+), $C_{27}H_{25}N_3O_4$ 에 대한 분석 계산치: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22. 측정치: C, 69.23; H, 5.42; N, 8.86.
210	5-메톡시-1H-인돌-3-일	H	mp 186-188°C, 질량: m/z 318.2 (M^+), $C_{22}H_{23}N_3O_5$ 에 대한 분석 계산치: C, 64.53; H, 5.66; N, 10.26. 측정치: C, 62.88; H, 4.61; N, 9.27.

실시예 220

N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-벤조일벤질아민



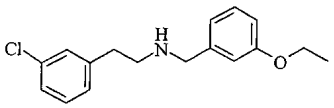
MeOH (30 ㎖) 중에서 3-벤조일벤즈알데히드 (0.45 g, 2.1 mmol) 및 (3-클로로페닐)에틸아민 (0.3 ㎖, 2.1 mmol)

및 3Å 분자체 (1.0 g)를 합하였다. 환류하에 가열하였다. 3시간 후, 냉각시키고 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 디클로로에탄 (20 ㎖) 중에 용해시키고 아세트산 (0.12 ㎖, 2.1 mmol) 및 트리아세톡시 수소화붕소나트륨 (0.6 g, 2.94 mmol)을 첨가하고 상온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 디클로로메탄 (90 ㎖)을 첨가하고 증류수 (50 ㎖), 이어서 염수 (50 ㎖)로 순차적으로 추출하였다. Na_2SO_4 상에서 유기층들을 건조시키고 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 염기로서 수득하였다.

실시예 67의 방법을 이용하여 옥살레이트로부터 표제 화합물을 수득하였다: mp 196-198℃, 질량: m/z 350.4 (M+), $C_{24}H_{22}ClNO_5$ 에 대한 분석; 계산치: C, 65.53; H, 5.04; N, 3.18. 측정치: C, 65.27; H, 5.20; N, 3.13.

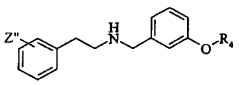
실시예 221

N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-에톡시벤질아민



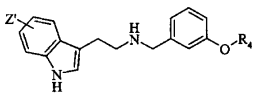
에탄올 (230 ㎖) 중에서 3-에톡시벤즈알데히드 (3.38 g, 22.5 mmol), 2-(3-클로로페닐)에틸아민 (2.33 g, 15.0 mol) 및 3Å 분자체 (2.88 g)를 합하였다. 반응 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 여과하여 분자체를 제거한 후, 수소화붕소나트륨 (1.70 g, 45.0 mmol)을 여액에 서서히 첨가하고 상온에서 교반하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 잔류물로 농축시키고, 상기 잔류물을 1 N NaOH 중에 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세 척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 잔류물로 농축하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. HCl 염을 에틸 아세테이트 중에서 제조하여 표제 화합물을 수득하였다: mp 178-180℃; MS (ACPI): m/e 290.1 (M+1); $C_{17}H_{21}Cl_2NO$에 대한 분석: 계산치: C, 62.58; H, 6.49; N, 4.29; 측정치: C, 62.65; H, 6.53; N, 4.32.

실시예 221의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 말레에이트로서 단리되었다:



실시예 번호	Z"	R_4	데이타
222	3-클로로	프로필	mp 138-140 °C. MS (ACPI): m/e 304.1 (M+1). $C_{18}H_{23}Cl_2NO$ 에 대한 분석: 계산치: C, 63.53; H, 6.81; N, 4.12; 측정치: C, 63.74; H, 6.81; N, 4.22. (염산염으로서 단리됨)
223	3-트리플루오로메틸	프로필	mp 145-147 °C. MS (ACPI): m/e 338.1 (M+1). $C_{23}H_{26}F_3NO_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 60.92; H, 5.78; N, 3.09; 측정치: C, 60.77; H, 5.60; N, 3.12.
224	3-트리플루오로메틸	에틸	mp 164-166 °C. MS (ACPI): m/e 324.2 (M+1). $C_{18}H_{21}ClF_3NO$ 에 대한 분석: 계산치: C, 60.09; H, 5.88; N, 3.89; 측정치: C, 60.42; H, 5.80; N, 3.93. (염산염으로서 단리됨)
225	2-페닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 181-183 °C. MS (ACPI): m/e 386.2 (M+1). $C_{27}H_{26}F_3NO_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 64.67; H, 5.23; N, 2.79; 측정치: C, 64.52; H, 5.01; N, 2.85.
226	4-페닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 39 °C. MS (ACPI): m/e 386.2 (M+1). (예외-반응 중 트리에틸아민 1 당량) (유리 염기로서 단리됨)

실시예 221의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 말레에이트로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
227	5-클로로	에틸	mp 153-156 °C, MS (ACPI): m/e 329.1 (M+1). $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.09; H, 5.66; N, 6.30; 측정치: C, 62.27; H, 5.38; N, 6.19
228	5-클로로	프로필	mp 163-166 °C. MS (ACPI): m/e 343.1 (M+1). $C_{24}H_{27}ClN_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.81; H, 5.93; N, 6.10; 측정치: C, 63.07; H, 5.80; N, 6.07.
229	5-클로로	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 178-181 °C, MS (ACPI): m/e 383.1 (M+1). $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 55.37; H, 4.44; N, 5.62; 측정치: C, 55.71; H, 4.39; N, 5.66.
230	5-클로로	3-플루오로프로필	mp 167-170 °C, MS (ACPI): m/e 361.1 (M+1). $C_{24}H_{26}ClFN_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 60.44; H, 5.49; N, 5.87; 측정치: C, 60.30; H, 5.25; N, 5.78.
231	5-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	mp 170-173 °CMS (ACPI): m/e 433.1 (M+1). $C_{24}H_{22}ClF_5N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 52.52; H, 4..04; N, 5.10; 측정치: C, 52.49; H, 4.06; N, 5.16.
232	5-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 163-167 °C, MS (ACPI): m/e 415.1 (M+1). $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.30; H, 4.37; N, 5.28; 측정치: C, 54.47; H, 4.36; N, 5.33.
233	5-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 179-182 °C, MS (ACPI): m/e 379.1 (M+1). $C_{24}H_{25}F_3N_2O_6$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.30; H, 5.10; N, 5.67; 측정치: C, 58.26; H, 5.09; N, 5.69.
234	6-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 156-160 °C, MS (ACPI): m/e 415.1 (M+1). $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.30; H, 4.37; N, 5.28; 측정치: C, 54.31; H, 4.34; N, 5.31.
235	5-시아노	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 176-178 °C. MS (ACPI): m/e 374.0 (M+1). $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.61; H, 4.67; N, 10.25; 측정치: C, 58.52; H, 4.61; N, 10.17. (염산염으로서 단리됨)
236	5-메틸술포닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 193-195 °C. MS (ACPI): m/e 429.9 (M+1). $C_{24}H_{25}F_3N_2O_7S$ 에 대한 분석: 계산치: C, 53.13; H, 4.64; N, 5.16; 측정치: C, 53.12; H, 4.58; N, 5.20.

237	5-시아노	3,3,3-트리플루오로 프로필	mp 150-154 °C. MS (ACPI): m/e 387.9 (M+1). $C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 59.64; H, 4.80; N, 8.35; 측정치: C, 59.55; H, 4.77; N, 8.38.
238	5-메틸 술포닐	3,3,3-트리플루오로 프로필	mp 178-181 °C. MS (ACPI): m/e 440.9 (M+1). $C_{25}H_{27}F_3N_2O_7S$ 에 대한 분석: 계산치: C, 53.95; H, 4.89; N, 5.03; 측정치: C, 53.87; H, 4.86; N, 5.04.
239	4-플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 199-202 °C. MS (ACPI): m/e 367.2 (M+1). $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95; 측정치: C, 56.82; H, 4.65; N, 6.84. (염산염으로서 단리됨)
240	4-플루오로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	mp 118-121 °C. MS (ACPI): m/e 417.2 (M+1). $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.14; H, 4.16; N, 5.26; 측정치: C, 54.39; H, 4.25; N, 5.30.
241	4-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 188-191 °C. MS (ACPI): m/e 399.0 (M+1). $C_{20}H_{20}ClF_5N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 55.24; H, 4.64; N, 6.44; 측정치: C, 55.03; H, 4.53; N, 6.34. (염산염으로서 단리됨)
242	7-플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 157-160 °C. MS (ACPI): m/e 367.2 (M+1). $C_{23}H_{22}F_4N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 57.26; H, 4.60; N, 5.81; 측정치: C, 57.34; H, 4.39; N, 6.11.
243	7-플루오로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	mp 166-168 °C. MS (ACPI): m/e 417.2 (M+1). $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.14; H, 4.16; N, 5.26; 측정치: C, 53.99; H, 3.98; N, 5.61.
244	7-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 170-173 °C. MS (ACPI): m/e 399.2 (M+1). $C_{24}H_{24}F_5N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.03; H, 4.51; N, 5.45; 측정치: C, 55.73; H, 4.30; N, 5.66.
245	5-아미도	3,3,3-트리플루오로 프로필	mp 143-147 °C. MS (ACPI): m/e 406.1 (M+1). $C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.22; H, 5.47; N, 10.36; 측정치: C, 61.96; H, 5.42; N, 10.13. (염기로서 단리됨)
246	5-아미도	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 125-130 °C. MS (ACPI): m/e 392.1 (M+1). $C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.15; H, 4.95; N, 9.82; 측정치: C, 55.80; H, 4.93; N, 9.71. (염산염으로서 단리됨)
247	6-페닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 117-120 °C. MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1). $C_{26}H_{23}F_3N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 70.74; H, 5.46; N, 6.60; 측정치: C, 70.75; H, 5.42; N, 6.66. (염기로서 단리됨)
248	6-메틸	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	m..p. 168-170°C. MS (ACPI): m/e 413.2 (M+1). $C_{21}H_{22}F_5N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.82; H, 4.77; N, 5.30; 측정치: C, 57.21; H, 4.46; N, 5.33

249	6-페닐	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	mp 110.5-113.5 °C. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). $C_{26}H_{23}F_5N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 65.82; H, 4.89; N, 5.90; 측정치: C, 65.70; H, 4.84; N, 5.93. (염기로서 단리됨)
250	6-페닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 94-98 °C. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). $C_{26}H_{24}F_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 68.41; H, 5.30; N, 6.14; 측정치: C, 68.18; H, 5.28; N, 6.06 (염기로서 단리됨)
251	6-메틸	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 176-178 °C. MS (ACPI): m/e 363.1 (M+1). $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 60.23; H, 5.56; N, 7.02; 측정치: C, 60.16; H, 5.43; N, 6.98. (염산염으로서 단리됨)
252	6-메틸	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 156-158 °C. MS (ACPI): m/e 395.1 (M+1). $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.54; H, 5.38; N, 6.50; 측정치: C, 58.60; H, 5.32; N, 6.55. (염산염으로서 단리됨)
253	6-에톡시카르보닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 166-168 °C. MS (ACPI): m/e 453.1 (M+1). $C_{23}H_{25}ClF_4N_2O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.50; H, 5.15; N, 5.73; 측정치: C, 56.18; H, 5.00; N, 5.66. (염산염으로서 단리됨)
254	6-에톡시카르보닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 169.5-171.5 °C. MS (ACPI): m/e 421.2 (M+1). $C_{26}H_{27}F_3N_2O_7$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.21; H, 5.07; N, 5.22; 측정치: C, 58.43; H, 4.85; N, 5.27.
255	6-시아노	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 175-177 °C. MS (ACPI): m/e 374.1 (M+1). $C_{24}H_{22}F_3N_3O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.90; H, 4.53; N, 8.59; 측정치: C, 58.62; H, 4.48; N, 8.50.
256	6-시아노	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 167-169 °C. MS (ACPI): m/e 406.1 (M+1). $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 57.58; H, 4.45; N, 8.06; 측정치: C, 57.31; H, 4.35; N, 8.08.
257	6-아미도	2,2,2-테트라플루오로 에틸	mp 102 °C. MS (ACPI): m/e 392.2 (M+1). $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.38; H, 5.15; N, 10.74; 측정치: C, 61.68; H, 5.11; N, 10.65. (염기로서 단리됨)
258	6-아미도	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 120 °C. MS (ACPI): m/e 424.3 (M+1). $C_{21}H_{21}F_4N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 59.57; H, 5.00; N, 9.92; 측정치: C, 59.33; H, 4.82; N, 9.79. (염기로서 단리됨)
259	6-트리플루오로메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 132-134 °C. MS (ACPI): m/e 465.1 (M+1). $C_{21}H_{20}ClF_7N_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 50.36; H, 4.03; N, 5.59; 측정치: C, 50.25; H, 3.96; N, 5.58. (염산염으로서 단리됨)

260	6-트리플루오로메톡시	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 160-164 °C. MS (ACPI): m/e 433.1 (M+1). $C_{20}H_{19}ClF_6N_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 51.24; H, 4.08; N, 5.98; 측정치: C, 51.26; H, 3.99; N, 5.96. (염산염으로서 단리됨)
260A	7-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 153.6-154.4 °C. MS (APCI): m/e 415.1 (M+1). $C_{20}H_{19}ClF_4N_2O$•1.0HCl 에 대한 분석 계산치: C, 53.23; H, 4.47; N, 6.21. 측정치: C, 52.89; H, 4.40; N, 6.18. (염산염으로서 단리됨)
260B	7-클로로	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 193.4-194.9 °C. 질량 (ES+): m/z 383.17 (M+1). $C_{19}H_{18}ClF_3N_2O$•1.0HCl 에 대한 분석 계산치: C, 54.43; H, 4.57; N, 6.68. 측정치: C, 54.66; H, 4.39; N, 6.66. (염산염으로서 단리됨)

실시예 261

N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염

아세틸 클로라이드 (2.4 ㎖, 33.8 mmol)를 무수 에탄올 (50 ㎖)에 적가하고 용액을 10분 동안 상온에서 교반하고, 에틸 아세테이트 중 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 (12.0 g, 30.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시켜 황색 고형물을 수득하였다. 상기 황색 고형물을 에틸 아세테이트/에탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 142-143°C. MS(m/e):

399 (M+1), 397 (M-1). $C_{20}H_{19}F_5N_2O \cdot HCl$에 대한 계산: 계산치: C, 55.24; H, 4.64; N, 6.44. 측정치: C, 55.44; H, 4.66; N, 6.46.

실시예 262

(N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염 L(+)타르트레이트

L-(+)-타르타르산 (49 mg, 0.33 mmol) 및 메탄올을 에틸 아세테이트 중의 (N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 (130 mg, 0.33 mmol) 용액에 첨가하였다. 용매를 증발시켜 고무를 수득하였다. 디에틸 에테르/에틸 아세테이트로부터 고무를 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 192-194 ℃.

실시예 263

N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민 염산염

아세틸 클로라이드 (2.3 ㎖, 32.4 mmol)를 무수 에탄올 (50 ㎖)에 적가하고 용액을 10분 동안 상온에서 교반하고 디에틸 에테르 중의 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2 -트리플루오로에톡시)벤질아민 (10.7 g, 29.2 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시켜 황색 고형물을 수득하였다. 에틸 아세테이트/메탄올로부터 상기 황색 고형물을 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 163-164℃; MS(m/e): 367 (M+1), 365 (M-1); $C_{19}H_{18}F_4N_2OHCl$에 대한 계산: 계산치: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95. 측정치: C, 56.45; H, 4.54; N, 6.90.

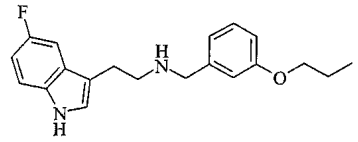
실시예 264

N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아 민 L(+)타르트레이트

메탄올 중의 L-(+)-타르타르산 (295 mg, 1.96 mmol)을 에틸 아세테이트 중의 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민 (720 mg, 1.96 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축하여 맑은 무색의 오일을 수득하였다. 상기 오일을 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 118-119℃. MS(m/e): 367 (M+1), 365 (M-1). $C_{19}H_{18}F_4N_2O \cdot C_4H_6O_6$에 대한 계산: 계산치: C, 53.49; H, 4.68; N, 5.42. 측정치: C, 53.21; H, 4.55; N, 5.41.

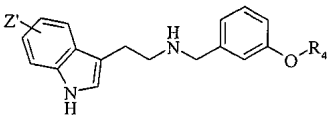
실시예 270

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민 염산염



에탄올 (200 ㎖) 중에서 3-프로폭시벤즈알데히드 (2.96 g, 18.0 mmol), 5-플루오로트립트아민 염산염 (2.58 g, 12.0 mol), 트리에틸아민 (1.15 g) 및 3Å 분자체 (2.27 g)를 합하였다. 반응 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 여과하여 분자체를 제거한 후, 수소화붕소나트륨 (1.36 g, 36.0 mmol)을 여액에 서서히 첨가하고 상온에서 교반하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 잔류물로 농축시키고 잔류물을 1 N NaOH 중에 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 잔류물로 농축하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 오일 3.31 g을 수득하였다. HCl 염을 디에틸 에테르 중에서 제조하였다: mp 197-199℃; MS (ACPI): m/e 327.2 (M+1); $C_{20}H_{24}ClFN_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 66.20; H, 6.67; N, 7.72; 측정치: C, 66.06; H, 6.63; N, 7.76.

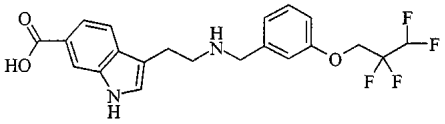
실시예 270의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 말레에이트로서 단리되었다:



281	5-페닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 148-151 °C. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 63.35; H, 5.11; N, 5.68; 측정치: C, 63.16; H, 4.99; N, 5.67. (염산염으로서 단리됨)
282	5-페닐	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로프	mp 65-70 °C, dec. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.12; H, 4.73; N, 5.48; 측정치: C, 60.98; H, 4.66; N, 5.41. (염산염으로서 단리됨)
283	5-(4-플루오로페닐)	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 214-216 °C. MS (ACPI): m/e 443.1 (M+1). $C_{25}H_{23}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.70; H, 4.84; N, 5.85; 측정치: C, 62.47; H, 4.71; N, 5.79. (염산염으로서 단리됨)
284	5-페닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 171-174 °C, dec. MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1). $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 65.15; H, 5.25; N, 6.08; 측정치: C, 65.46; H, 5.17; N, 6.10. (염산염으로서 단리됨)
285	4-페닐	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	mp 55 °C, dec. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.12; H, 4.73; N, 5.48; 측정치: C, 61.11; H, 4.83; N, 5.40. (염산염으로서 단리됨)
286	4-페닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 60 °C, dec. MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1). $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 65.15; H, 5.25; N, 6.08; 측정치: C, 65.08; H, 5.42; N, 5.93. (염산염으로서 단리됨)
287	4-페닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 56 °C, dec. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 63.35; H, 5.11; N, 5.68; 측정치: C, 63.60; H, 5.35; N, 5.48. (염산염으로서 단리됨)
288	7-플루오로	피리드-4-일	mp 212-214 °C. MS (ACPI): m/e 362.2 (M+1). (옥살레이트로서 단리됨)
289	7-플루오로	피리드-3-일	mp 167-169 °C. MS (ACPI): m/e 362.3 (M+1). (옥살레이트로서 단리됨)
299	7-페닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 116-120 °C. MS (ACPI): m/e 425.3 (M+1). $C_{29}H_{27}F_3N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 64.44; H, 5.03; N, 5.18; 측정치: C, 64.47; H, 4.96; N, 5.24.
300	7-페닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 108-111 °C. MS (ACPI): m/e 457.3 (M+1). $C_{30}H_{28}F_4N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.93; H, 4.93; N, 4.89; 측정치: C, 63.02; H, 4.91; N, 4.96.

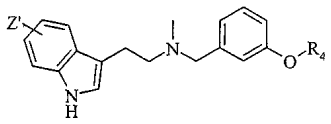
실시예 301

N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로 폭시)벤질아민 말레에이트



3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (232.6 mg, 0.98 mmol)를 디클로로에탄 (50 ㎖) 중의 N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸아민 (205.6 mg, 0.98 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시 보로히드라이드 (305.3 mg, 1.37 mmol) 용액에 첨가하였다. 상온에서 교반하였다. 24시간 후, 잔류물로 증발시키고 잔류물을 1 N NaOH 중에 용해시킨 후에 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과하고 잔류물로 증발시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 말레에이트 염을 디에틸 에테르 중에서 제조하였다: mp 125-128°C. MS (ACPI): m/e 429.3 (M+1). $C_{25}H_{25}ClF_4N_2O_5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 55.10; H, 4.62; N, 5.14; 측정치: C, 55.13; H, 4.59; N, 5.09.

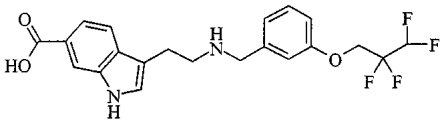
실시예 301의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
302	5-메톡시	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 144-147 °C. MS (ACPI): m/e 393.1 (M+1). $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6$ 에 대한 분석: 계산치: C, 57.26; H, 5.22; N, 5.81; 측정치: C, 56.89; H, 5.16; N, 5.82. (옥살레이트로서 단리됨)
303	4-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 104-109 °C. MS (ACPI): m/e 425.2 (M+1). $C_{24}H_{26}F_4N_2O_6$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.03; H, 5.09; N, 5.45; 측정치: C, 55.85; H, 5.05; N, 5.43. (옥살레이트로서 단리됨)
304	4-플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 199-202 °C. MS (ACPI): m/e 367.2 (M+1). $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95; 측정치: C, 56.82; H, 4.65; N, 6.84. (염산염으로서 단리됨)
305	6-페닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 94-98 °C. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). $C_{26}H_{24}F_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 68.41; H, 5.30; N, 6.14; 측정치: C, 68.18; H, 5.28; N, 6.06. (염기로서 단리됨)

실시예 306

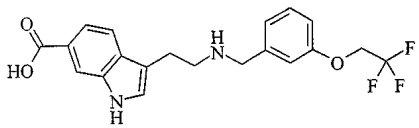
N-(2-(6-카르복시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민



에탄올 (4.8 ㎖) 중에서 N-(2-(6-에톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-N-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시벤질)아민 (1.09 g, 2.4 mmol) 및 2 N NaOH (4.8 ㎖)를 합하였다. 환류하에 가열하였다. 2시간 후, 상온으로 냉각시키고 진공하에 증발시켜 에탄올을 제거한 후 5 N HCl (1.92 ㎖)로 중화시켜 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다: mp 186℃, dec, MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1).

실시예 307

N-(2-(6-카르복시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민



실시예 306의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: mp 232-235℃. MS (ACPI): m/e 393.2 (M+1).

실시예 310

5-페녹시-1H-인돌

수산화칼륨 (3 g, 0.054 mol) 및 페놀 (15 g, 0.16 mol)을 합하고 수산화칼륨이 용해될 때까지 110℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 5-플루오로-2-니트로톨루엔 (7.75 g, 0.05 mol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 130℃로 가열하고 실온으로 냉각한 후, 10% NaOH (200 ㎖)에 부었다. 수용액을 에테르 (2 ×100 ㎖)

로 추출하고 유기층들을 합하고 10% NaOH (2 ×100 ㎖), 물 (2 ×100 ㎖)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 헥산/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 2-니트로-5-페녹시톨루엔을 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.59 (s, 3H), 6.81- 6.85 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 1H).

건조 톨루엔 10 ㎖ 중에서 2-니트로-5-페녹시톨루엔 (1.15 g, 5.0 mmol) 및 트리스(디메틸아미노)메탄 (0.87 g, 6.0 mmol)을 합하고 질소하에서 환류 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 톨루엔을 감압하에 증발시켜 잔류물을 형성하였다. 잔류물을 EtOAc 15 ㎖ 중에 용해시키고 Pd/C (10%, 100 mg)와 혼합하고, 수소 1 기압하의 실온에서 1.5일 동안 교반하였다. 촉매를 여과해 내고 여액을 농축시켰다. 헥산/EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) 6.49-6.50 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 5H), 8.15 (br, 1H).

실시예 310의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 4-(p-톨릴옥시)-2-메틸니트로벤젠: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.93-7.03 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 8.00-8.03 (m, 1H);

b) 5-p-톨릴옥시-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.31 (s, 3H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 8.15 (br, 1H);

c) 4-(o-톨릴옥시)-2-메틸니트로벤젠: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.16 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.50-6.78 (m, 2H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.18-7.35 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H);

d) 5-o-톨릴옥시-1H-인돌: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.31 (s, 3H), 6.45-6.46 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.90-6.00 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 8.11 (br, 1H);

e) 4-(m-톨릴옥시)-2-메틸니트로벤젠: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.37 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.80-6.88 (m, 4H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H);

f) 5-m-톨릴옥시-1H-인돌: 6.0 g (54%)을 수득하였다 (적색 오일). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.25 (s, 3H), 6.51-6.52 (m, 1H), 6.76-6.98 (m, 4H), 7.14-7.39 (m, 4H), 8.17 (br, 1H);

g) 4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸니트로벤젠: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.60 (s, 3H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 4H), 8.03-8.06 (m, 1H); 및

h) 5-(4-플루오로페녹시)-1H-인돌: 2.68 g (26%)을 수득하였다 (적색 오일). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.50-6.52 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 5H), 7.24- 7.38 (m, 3H), 8.18 (br, 1H).a) 5-p-톨릴옥시-1H-인돌.

실시예 311

2-옥소-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)아세틸 클로라이드

에테르 8 ㎖ 중에서 5-페녹시-인돌 (1.57 g, 7.5 mmol) 및 무수 에테르 (35 ㎖)를 합하고 염화옥살릴 (1.07 g, 8.25 mmol)를 첨가하였다. 침전물이 형성되었다. 반응물을 밤새 교반하였다. 침전물을 수집하고 진공하에 건조하여 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 6.99-7.15 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.75 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.47 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 12.49, (br, 1H).

실시예 311의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-옥소-(5-p-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)아세틸 클로라이드;

b) 2-옥소-(5-o-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)아세틸 클로라이드: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.83 (s, 3H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 5H), 7.26-7.27 (m, 1H). 7.40-7.44 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.20-8.32 (m, 2H), 8.90 (br, 1H);

c) 2-옥소-(5-m-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)아세틸 클로라이드; 및

d) 2-옥소-((4-플루오로페녹시)-1H-인돌-3-일)아세틸 클로라이드.

실시예 312

2-옥소-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)아세트아미드

2-옥소-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)아세틸 클로라이드 (2.15 g, 7.18 mmol) 및 수산화암모늄 (28-30%, 32 ㎖, 680 mmol)를 합하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% HCl (수용액)에 붓고 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 증발시켜 표제 화합물 1.94 g (96%)을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.87 (s, 2H), 7.51-7.91 (m, 7H), 8.13-8.24 (m, 3H).

실시예 312의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-옥소-2-(5-p-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)아세트아미드;

b) 2-옥소-2-(5-o-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)아세트아미드; 및

c) 2-옥소-2-(5-m-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)아세트아미드.

실시예 314

5-페녹시트립트아민 옥살레이트

실온에서 THF (60 ㎖) 중의 2-옥소-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)아세트아미드 (1.9 g, 6.86 mmol)를 THF 중의 $LiAlH_4$-THF (1.0 M, 41 ㎖, 41.0 mmol) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물 (6 ㎖), 이어서 NaOH (2 N, 3 ㎖)로 급냉시켰다. 침전물을 여과로 수집하고 에테르 (3 × 50 ㎖)로 세척하였다. 여액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄/MeOH/NH_4OH)로 정제하여 표제 화합물의 유리 아민 1.0 g (59%)을 수득하였다. 표제 화합물의 옥살산 염을 수득하였다: m.p. 156-157℃; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.94 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 5.00 (br, 2H), 6.83-7.04 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 5H), 11.05 (br, 1H); MS (전기분사), m/e: 341.1 (M-1); 분석 계산치 $C_{18}H_{18}N_2O_5$: C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18. 측정치: C, 62.97; H, 5.25; N, 8.20.

실시예 314의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 달리 언급하지 않는한 옥살레이트로서 단리되었다:

a) 5-p-톨릴옥시트립트아민: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.31 (s, 3H), 2.83 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H), 8.02 (br, 1H) (염기로서 단리됨);

b) 5-o-톨릴옥시트립트아민: m.p. 187-188℃. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.27 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 4H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.66 (br, 2H), 11.05 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 265.1 (M-1-$C_2H_2O_4$); $C_{19}H_{22}N_2O_5$의 분석 계산치: C, 64.04; H, 5.66; N, 7.86. 측정치: C, 63.90; H, 5.72; N, 7.83; 및

c) 5-m-톨릴옥시트립트아민: m.p. 164-165℃; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.26 (s, 3H), 2.89-3.07 (m, 4H), 4.52 (br, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.17-7.42 (m, 4H), 11.06 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 265.1 (M-1-$C_2H_2O_4$).

실시예 315

6-클로로-7-플루오로-1H-인돌

붕소 트리클로라이드 (36.0 ㎖, 헵탄 중의 1.0 M 용액, 36 mmol) 및 1,2-디클로로에탄 (40 ㎖)을 합하고 5℃로 냉각시켰다. 2-플루오로-3-클로로아닐린 (4.36 g, 30.0 mmol) 용액을 1.2-디클로로에탄 20 ㎖ 중에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 클로로아세토니트릴 (2.71 g, 36.0 mmol), 이어서 $TiCl_4$ (6.83 g, 3.84 ㎖, 36.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 2.5 N HCl 55.0 ㎖를 첨가하고 30분 동안 85℃로 가열하였다. 실온으로 냉각하고 디클로로메탄 (3 × 25 ㎖)으로 추출하고 유기층들을 합하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 1-(2-아미노-2-플루오로-3-클로로페닐)-2-클로로에탄온 5.1 g을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.63 (s, 2H), 6.49 (br, 2H), 6,62-6.69 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H).

1-(2-아미노-2-플루오로-3-클로로페닐)-2-클로로에탄온을 1,4-디옥산 중의 10% 물 (v/v) 50 ㎖ 중에 용해시키고 $NaBH_4$ (0.86 g, 22.8 mmol)를 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 4시간 동안 환류하고 실온으로 냉각하였다. 1 N HCl 35 ㎖을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하고 디클로로메탄 (20 ㎖ ×3)으로 추출하고, 유기층들을 합하고 H_2O 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.94 g (24%)을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.55-6.58(m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 8.38 (br, 1H).

실시예 315의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5,7-디플루오로-1H-인돌 : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.55-6.56 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 8.34 (br, 1H);

b) 6,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.53-6.56 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 8.39 (br, 1H);

c) 5,6,7-트리플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.52-6.55 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 8.35 (br, 1H); 및

d) 4,5,7-트리플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 6.68-6.71 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 12.07 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 170.0 (M-1).

e) 4,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.91 (br s, 1H), 7.44 (t, 1H, J=2.8 Hz), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H); MS (ES-): m/e 152.0 (M-1).

실시예 316

3-포르밀-6-클로로-7-플루오로-1H-인돌

옥시염화인 (0.94 g, 6.16 mmol)을 DMF (12 ㎖, 빙조에서 냉각시킴)에 첨가하면서 격렬하게 교반하였다. 약 10분 후, 무수 DMF (4 ㎖) 중의 6-클로로-7-플루오로 인돌 (0.93 g, 5.6 mmol)을 첨가하고 0°C에서 1시간 동안 교반하고 실온으로 가온하고 실온에서 밤새 (~16시간) 교반하였다. 2 N NaOH (4 당량) 14.0 ㎖로 처리하면서 격렬하게 교반하였다. 반응물을 80°C로 30분 동안 가열한 후 냉각시켰다. 반응물을 냉각시킨 물에 붓고 격렬하게 교반하여 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 실온의 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COD_3/$CDCl_3$) 7.09 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 7.83-7.86 (m, 2H), 9.89 (s, 1H). 실시예 316의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-포르밀-5,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) 6.98-7.06 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H);

b) 3-포르밀-6,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.10-7.19 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.95 (br, 1H), 10.06 (s, 1H);

c) 3-포르밀-5,6,7-트리플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) 7.87-7.93 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); 및

d) 3-포르밀-4,5,7-트리플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 7.46-7.55 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.02 (d, 1H, J= 3.7 Hz), 13.19 (br, 1H).

e) 3-포르밀-4,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): d 13.03 (br s, 1H), 10.00 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H); MS (APCI): m/e 182.0 (M+1).

f) 3-포르밀-4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): d 13.33 (br s, 1H), 9.94 (d, 1H, J=4.4 Hz), 8.49 (s, 1H); MS (ES-): m/e 216.0 (M-1).

실시예 317

3-(2-니트로비닐)-6-클로로-7-플루오로-1H-인돌

3-포르밀-6-클로로-7-플루오로-1H-인돌 (1.00 g, 5.06 mmol), 암모늄 아세테이트 (292 mg, 3.8 mmol, 0.75 당량) (톨루엔으로 처리하여 건조시키고 진공하에 톨루엔을 제거함) 및 니트로메탄 (6.17 g, 101.2 mmol, 20 당량)을 합하였다. 65℃로 가온하였다. 반응물을 완료한 후 (TLC로 확인), 실리카 겔을 첨가하고 진공하에 니트로메탄을 제거하였다. 실리카 겔의 짧은 컬럼의 상부에 실리카 겔을 로 딩하고 헥산 중의 25% 아세톤으로 용출시켜 증발시킨 후, 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 317의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-(2-니트로비닐)-5,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.68-6.81 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 7.73 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 8.18 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 10.95 (br, 1H);

b) 3-(2-니트로비닐)-6,7-디플루오로-1H-인돌: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.93-7.00 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 7.69 (d, 1H, J= 2.9 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 11.18 (br, 1H): MS (전기분사) m/e: 225 (M+1), 223 (M-1);

c) 3-(2-니트로비닐)-5,6,7-트리플루오로-1H-인돌.

d) 3-(2-니트로비닐)-4,5,7-트리플루오로-1H-인돌.

e) 3-(2-니트로비닐)-4,7-디플루오로-1H-인돌: MS (ES-): m/e 223.0 (M-1).

f) 3-(2-니트로비닐)-4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌: MS(ES-): m/e 259.0 (M-1).

실시예 318

6-클로로-7-플루오로트립트아민

무수 THF 중의 3-(2-니트로비닐)-6-클로로-7-플루오로-1H-인돌 (1.20 g, 5.06 mmol)을 리튬 알루미늄 수소화물 (30.0 ㎖, 30.0 mmol, THF 중의 1.0 M 용액) 용액에 적가하였다. 2시간 동안 환류 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 1 N NaOH을 조심스럽게 첨가하여 급냉시켜 현탁액을 수득하였다. 셀라이트를 통하여 현탁액을 여과하고 에테르로 반복적으로 세정하였다. 여액을 진공하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 디클로로메탄, 메탄올 및 수산화암모늄 (10:1:01)으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 증발시킨 후, 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.87 (t, 2H, J= 6.6 Hz), 3.02 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 8.51 (br, 1H).

실시예 318의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5,7-디플루오로트립트아민: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.46 (t, 2H, J= 6.5 Hz), 3.01 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 6.69-6.77 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 8.29 (br, 1H);

b) 6,7-디플루오로트립트아민: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.87 (t, 2H, J= 6.6 Hz), 3.02 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 8.64 (br, 1H);

c) 5,6,7-트리플루오로트립트아민: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.83 (t, 2H, J= 6.6 Hz), 3.00 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 7.08-7.14 (m, 2H), 8.71 (br, 1H); MS (전기분사), m/e: 215.0 (M+1); 및

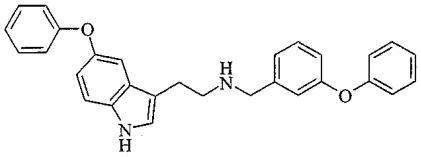
d) 4,5,7-트리플루오로트립트아민: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.93 (t, 2H, J= 6.6 Hz), 3.03 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 6.73-6.82 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 8.58 (br, 1H); MS (전기분사), m/e: 215.0 (M+1), 213.0 (M-1).

f) 4,7-디플루오로트립트아민: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.57 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 2.79 (s, 4H). MS (ES+): m/e 197.0 (M+1) 180.0 (M-NH_2).

g) 4,5,6,7-테트라플루오로트립트아민: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): d 7.31 (s, 1H), 2.78 (s, 4H); MS (ES+): m/e 233.0 (M+1) 216.0 (M-16).

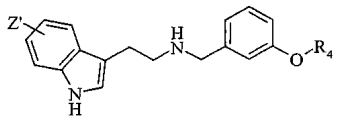
실시예 319

N-(2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민



메탄올 (15 ㎖) 중에서 5-페녹시트립트아민 (0.400 g, 1,59 mmol), 3-페녹시벤즈알데히드 (0.377 g, 1.90 mmol) 및 분자체 4Å (0.40 g)을 합하고 4시간 동안 교반하였다. 여과하고 분자체를 MeOH로 여러회 세척하였다. $NaBH_4$ (61.5 mg, 1.59 mmol)을 여액에 조금씩 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 진공하에 제거하여 잔류물을 수득하고, 잔류물을 디클로로메탄/물로 희석하고 층을 분리시키고 디클로로메탄으로 수성층을 추출하고, 유기층들을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 표제 화합물을 진공하에 농축시키고 디클로로메탄/MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하였다. 표제 화합물의 옥살레이트 염을 형성하였다: m.p. 196-198℃; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.95-3.15 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 6.85-7.46 (m, 18H), 11.06 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 435.3 (M+1); HRMS (ES+) $C_{29}H_{27}N_2O_2$ (M+H)에 대한 계산치; 435.2084 측정치; 435.2073.

실시예 319의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 옥살레이트로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
320	5-*p*-톨릴옥시	페닐	m.p. 204-206 ℃; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.25 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 4H), 4.01 (br, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.78-6.84 (m, 3H), 7.00-7.10 (m, 10H), 7.13-7.43 (m, 4H), 11.05 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$); $C_{32}H_{30}N_2O_6$ 분석 계산치: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. 측정치: C, 71.22; H, 5.59; N, 5.28
321	5-*o*-톨릴옥시	페닐	m.p. 191-192 ℃; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.28 (s, 3H), 2.99-3.15 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.756.79 (m, 1H), 6.92-7.42 (m, 15H), 9.50 (br, 2H), 11.05 (br, 1H); MS(전기분사) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$); $C_{32}H_{30}N_2O_6$ 분석 계산치: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. 측정치 C, 71.11; H, 5.59; N, 5.18
322	5-m-톨릴옥시	페닐	m.p. 174-175 ℃. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.51(s, 3H), 3.00-3.13 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 6.81-7.03 (m, 7H), 7.11-7.42 (m, 11H), 11.05 (br, 1H): MS (전기분사) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$)
323	6-클로로-7-플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 186-187 ℃. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 3.13 (s, 4H), 4.15 s, 2H), 4.78 (q, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 9.44 (br, 1H), 11.72(br, 1H): ms (전기분사) m/e: 401.2 (M+1-HCl), 399.2 (M-1-HCl): $C_{19}H_{17}ClF_4N_2O$·HCl 분석 계산치: C, 52.19; H, 4.15; N, 6.41. 측정치: C, 52.15; H, 4.14; N, 6.38 (염산염으로서 단리됨)
324	6-클로로-7-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp. 155-156 ℃; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 3.13 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, *J* = 13.5 Hz), 6.70 (tt, 1H, *J* = 51.9 Hz, *J* = 5.5 Hz), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.21-7.45 (m, 4H), 9.41 (br, 1H), 11.72(br, 1H); MS (전기분사) m/e: 433.2 (M+1-HCl), 431.2 (M-1-HCl); $C_{20}H_{18}ClF_5N_2O$·HCl 분석 계산치: C, 51.19; H, 4.08; N, 5.97. 측정치: C, 51.27; H, 4.10; N, 6.07 (염산염으로서 단리됨)

325	5,7-디플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	m.p.: 179-180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.11 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.77 (q, 2H, J = 8.7 Hz), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.00-7.14 (m, 1H), 7.21-7.43 (m, 5H), 9.41 (br, 1H), 11.61 (br, 1H); ms (전기분사) m/e: 385.2 (M+1-HCl), 383.0 (M-1-HCl); $C_{19}H_{17}F_5N_2O$·HCl·0.1H_2O 분석 계산치: C, 54.00; H, 4.34; N, 6.63. 측정치: C, 53.71; H, 4.24; N, 6.70 (염산염으로서 단리됨)
326	5,7-디플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp. 109-110 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 2.71-2.84 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.53 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.67 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 6.87-7.02 (m, 4H), 7.12-7.28 (m, 3H), 11.40 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 417.0 (M+1), 415.0 (M-1); $C_{20}H_{18}F_6N_2O$·0.1H_2O 분석 계산치: C, 57.45; H, 4.39; N, 6.70. 측정치: C, 57.24; H, 4.08; N, 6.68
327	6,7-디플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	m.p.: 164-165 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.13 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.77 (q, 2H, J = 9.1 Hz), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 9.36 (br, 1H), 11.57 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 385.2 (M+1-HCl), 383.3 (M-1-HCl); $C_{19}H_{17}F_5N_2O$·HCl 분석 계산치: C, 54.23; H, 4.31; N, 6.66. 측정치: C, 53.86; H, 4.28; N, 6.58 (염산염으로서 단리됨)
328	6,7-디플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	m.p.: 214-215 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.02-3.17 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.59 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.68 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.00-7.17 (m, 5H), 7.21-7.42 (m, 4H), 11.65(br, 1H); MS (전기분사) m/e: 417.0 (M+1-$C_4H_4O_4$), 415.0 (M-1-$C_4H_4O_4$); $C_{20}H_{18}F_6N_2O$·$C_4H_4O_4$·0.9H_2O 분석 계산치: C, 52.54; H, 4.37; N, 5.11. 측정치: C, 52.14; H, 3.95; N, 5.49 (말레이트로서 단리됨)
329	5,6,7-트리플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	m.p.: 111-112 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 2.72-2.81 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.68 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.87-7.00 (m, 3H), 7.22-7.40 (m, 3H), 11.58 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 403.1 (M+1), 401.2 (M-1). $C_{19}H_{16}F_6N_2O$ 분석 계산치: C, 56.72; H, 4.01; N, 6.96. 측정치: C, 56.61; H, 3.92; N, 6.96 (염기로서 단리됨)

330	5,6,7-트리플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	m.p.: 223-224 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.11 (s, 4H), 4.15 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.70 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 1H), 9.50 (br, 1H), 11.78 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 435.1 (M+1-HCl), 433.1 (M-1-HCl); $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$ 분석 계산치: C, 50.83; H, 3.88; N, 5.93. 측정치: C, 50.60; H, 3.74; N, 6.07 (염산염으로서 단리됨)
331	4,5,7-트리플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	m.p.: 243-244 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.16-3.21 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.75 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 3H), 9.37 (br, 1H), 11.90 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 403.1 (M+1-HCl), 401.0 (M-1-HCl); $C_{19}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$ 분석 계산치: C, 52.00; H, 3.91; N, 6.38. 측정치: C, 51.83; H, 3.62; N, 6.55 (염산염으로서 단리됨)
332	4,5,7-트리플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	m.p.: 261-262 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.18 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.69 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 9.37 (br, 1H), 11.92 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 435.1 (M+1-HCl), 433.1 (M-1-HCl); $C_{20}H_{17}F_7N_2O \cdot HCl$ 분석 계산치; C, 51.02; H, 3.85; N, 5.95. 측정치: C, 50.62; H, 3.79; N, 6.00 (염산염으로서 단리됨)
333	7-시아노	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp. 241-242 °C ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.15 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.78 (q, 2H, J = 8.7 Hz), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.60-7.62 (m,1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 9.29 (br, 2H), 11.90 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 374.2 (M+1-HCl), 372.0 (M-1-HCl); $C_{20}H_{18}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0.2\ H_2O$ 분석 계산치: C, 58.10; H, 4.73; N, 10.16. 측정치: C, 57.91; H, 4.56; N, 10.08.
334	7-시아노	2,2,3,3-테트라플루오로 에틸	mp. 212-213 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.16 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, J = 13.6 Hz), 6.69 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 9.34 (br, 2H), 11.92 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 406.2 (M+1-HCl), 404.0 (M-1-HCl); $C_{21}H_{19}F_4N_3O \cdot HCl$ 분석 계산치; C, 57.08; H, 4.56; N, 9.51. 측정치: C, 57.12; H, 4.61; N, 9.53.

실시예 335

2-플루오로-3-페녹시벤즈알데히드

THF (40 ㎖) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (5.1 ㎖, 30.0 mmol) 용액을 -78°C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (18.7 ㎖, 30.0 mmol, 헥산 중의 1.6 M)을 적가하고, -78°C에서 10분 동안 교반하였다. 2-플루오로페닐 페닐 에테르 (4.7 g, 25.0 mmol)를 적가하고 2시간 동안 -78°C에서 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드(2.3 ㎖, 30.0 mmol)를 15분 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반하고 16시간 동안 상온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 물 (50 ㎖)로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 오일을 수득하였다. 상기 오일을 헥산으로 결정화시켜 고형물을 수득하고 수집하고 헥산/에틸 아세테이트/염화메틸렌으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 75-77°C; MS(m/e): 216 (M^+); $C_{13}H_9FO_2$에 대한 계산: 계산치: C, 72.22; H, 4.20. 측정치: C, 72.41; H, 4.23. 모액을 실리카 겔 크로마토그래피 (2-3% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 추가량의 표제 화합물을 수득하였다: MS(m/e): 216 (M^+).

실시예 335의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 6-플루오로-3-페녹시벤즈알데히드: MS(m/e): 216 (M^+).

실시예 336

3-에톡시벤즈알데히드

DMSO (25 ㎖) 중에서 3-히드록시벤즈알데히드 (5.6 g, 46 mmol) 및 1-요오도에탄 (10.7 g, 69 mmol)을 합하고 80°C로 가온하였다. 탄산세슘 (22.4 g, 69 mmol)으로 조금씩 처리하였다. 첨가 중에 온도를 증가시키기 시작하여 조를 제거하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하고 염수 200 ㎖에 붓고, 디에틸 에테르 150 ㎖로 2회 추출하였다. 배합 추출물을 염수 200 ㎖으로 2회 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2; 헥산 중의 2.5% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 5.73 g (38 mmol; 83%)을 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (CDCl3) 9.94 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H),7.16-7.13 (m, 1H), 4.10-4.04 (q, 2H), 1.64-1.40 (t, 3H).

실시예 336의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-프로폭시벤즈알데히드: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9.95 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H),7.17-7.14 (m, 1H), 9.98-3.95 (t, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.05-1.02 (t, 3H).

실시예 337

p-톨루엔-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)토실레이트

불활성 분위기하에서 피리딘 (1.9 L) (분자체 4Å상에서 건조시킴)을 기계적 교반기가 장착된 둥근 바닥 플라스크 (5 L)에 첨가하고, 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올 (604.5 g, 4.58 mol)을 첨가하였다. 빙조로 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. p - 톨루엔술포닐 클로라이드 (960 g, 5.04 mol)을 20분 동안 4회에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하고 교반하였다. 빙조에서 냉각시키고 20분 후에 침전물이 형성되 었다. 반응 혼합을 1시간 동안 0°C에서 교반하고, 2시간 동안 20°C에서 교반하였다. 교반하면서 반응 혼합물을 빙수 혼합물 (1.44 L)에 붓고 20°C에서 밤새 (18시간) 방치하였다. 수성 혼합물로부터 조 토실레이트 유도체를 토실레이트 (87.8%) 1.15 kg과 상응하는 14% w/w 피리딘을 함유하는 오일성 물질 (1.34 kg)로서 분리하였다. 추가의 정제 없이 조 물질을 다음 반응 단계로 이동시켰다: ^{1}H-RMN가 일치하였다.

실시예 338

3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤즈알데히드

환류 응축기 및 기계적 교반기가 장착된 이중벽의 4 L 반응기 중에서 3-히드록시벤즈알데히드 (137.6 g, 1.127 mol), p-톨루엔-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시) 토실레이트 (243 g, 0.799 mol), 탄산칼륨 (220 g, 1.597 mol) 및 디메틸포름아미드 (2451 ㎖)를 합하고, 아르곤 분위기하의 110°C에서 46.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카 겔 400 g의 베드를 통하여 여과시켰다. 실리카 겔 베드를 에틸 아세테이트 2.451 ㎖로 용출시켰다. 합한 유기층들을 빙수 7.3 L에 부었다. 10 N 수산화나트륨 (500 ㎖)을 상기 혼합물에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고 에틸 아세테이트 (1000 ㎖)로 추출하였다. 유기상을 모으고, 물 (1000 ㎖) 및 염수 (750 ㎖)로 세척하였다. 유기 용매를 감압하에 증발시켜 조 표제 화합물을 함유하는 갈색 오일성 물질 159.79 g을 수득하였다. 30 cm 길이의 단열 컬럼이 장착된 증류 장치를 사용하여 감압 (2 mm Hg)하에 분별 증류 (2회의 연속 순환)로 정제하여 예상되는 생성물 52.4 g (HPLC에 의한 96.2% 면적)의 분획을 수득하였다.

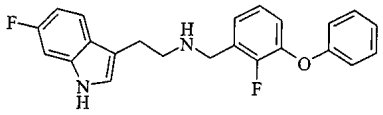
실시예 339

3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈알데히드

3-히드록시벤즈알데히드 (130.2 g, 1.066 mol), 3,3,3-트리플루오로프로폭시 토실레이트 (143 g, 0.533 mol), 탄산칼륨 (147.35 g, 1,066 mol) 및 무수 에탄올 (1430 ㎖)을 환류 응축기 및 자기 교반체가 장착된 삼구 둥근 바닥 플라스크에서 합하고, 4시간 동안 아르곤 분위기하에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축된 혼합물을 1 N 수산화나트륨 (2145 ㎖)에 붓고 30분 동안 교반하고 디클로로메탄 (2145 ㎖)으로 추출하였다. 유기층들을 기울여 따라내고 1 N 수산화나트륨 (2145 ㎖)으로 세척하였다. 분리한 후, 유기층들을 1 L 물 (pH 수성상 = 7)로 2회 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘 30 g상에서 건조시키고 디클로로메탄 유기층들을 건조한 상태까지 감압하에 증발시켜 표제 화합물 55.4 g (0.254 mol, 47.6% 수율)을 약간 황색인 오일성 물질로서 수득하였다.

실시예 340

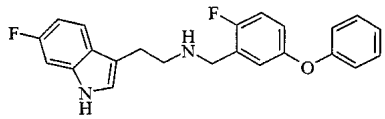
N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-2-플루오로-3-페녹시-벤질아민



무수 에탄올 (6 ㎖) 중에서 6-플루오로트립트아민 (419 mg, 2.35 mmol) 및 2-플루오로-3-페녹시벤즈알데히드 (610 mg, 2.82 mmol)를 합하였다. 혼합물을 65℃로 가열하여 균질의 용액을 수득하였다. 3Å 분자체 (400 mg)를 혼합물에 첨가하고 5시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 수소화붕소나트륨 (267 mg, 7.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수조에서 냉각시키고 아세톤으로 급냉시키고 에탄올 및 아세톤으로 희석하고 분자체를 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고 1 N NaOH으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과하고 감압하에 농축하여 오일 1.0 g을 수득하였다. 메탄올 중의 1%, 4% 2 N 암모니아/염화메틸렌으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 맑은 무색의 오일을 수득하였다. 에틸 아세테이트/메탄올 중의 염산염을 형성시켜 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: mp 173-174.5℃; MS(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); $C_{23}H_{20}F_2N_2O \cdot HCl$에 대한 계산: 계산치: C, 66.59; H, 5.10; N, 6.75. 측정치: C, 66.50; H, 5.09; N, 6.73.

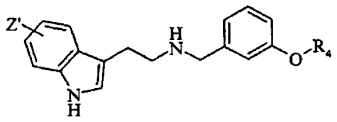
실시예 341

N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-6-플루오로-3-페녹시-벤질아민



실시예 340의 방법으로 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: mp 183.5 - 185.5℃; MS(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); $C_{23}H_{20}F_2N_2O \cdot HCl$에 대한 계산: 계산치: C, 66.59; H, 5.10; N, 6.75. 측정치: C, 66.54; H, 5.11; N, 6.68.

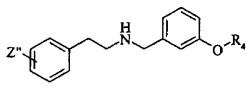
실시예 340의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
342	5-메톡시	에틸	ISMS 325 (M+1); $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ 0.2EtOH 0.1H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 65.88; H, 7.16; N, 9.53; 측정치: C, 65.90; H, 6.97; N, 7.16; ^{1}H NMR (DMSO-d6) 10.85 (s, 1H), 9.43 (bs, 2H), 7.42-7.22 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, *2H), 7.05-7.0 (m, 1H), 6.32-6.15 (m, 1H), 4.3-* 4.15 (m, 2H), 4.15-4.05 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 1.45-1.35 (t, 3H)
343	5-메톡시	프로필	ISMS 339 (M+1);$C_{21}H_{27}ClN_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.28; H, 7.23; N, 7.47; 측정치: C, 67.28; H, 7.30; N, 7.13; ^{1}H NMR (DMSO-d6) 10.85 (s, 1H), 9.43 (bs, 2H), 7.35-7.15 (m, 4H), 7.1-7.05 (m, 2H),7.0-6.92 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.3-4.16 (m, 1H), 4.15-4.05 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 1.45-1.35 (t, 3H)
344	5-플루오로	2,2,2-트리플루오로 에틸	ISMS 367 (M+1); $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95; 측정치: C, 56.37; H, 4.83; N, 6.81 (base)
345	5-메톡시	2,2,2-트리플루오로 에틸	$C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 57.91; H, 5.34; N, 6.75; 측정치: C, 57.72; H, 5.17; N, 6.61; ISMS 379 (M+1)
346	5-플루오로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	ISMS 417 (M+1); $C_{20}H_{18}F_6N_2O$ $C_2H_2O_4$ 에 대한 분석: 계산치: C, 51.18; H, 3.98; N, 5.53; 측정치: C, 51.18; H, 3.91; N, 5.51 (옥살레이트로서 단리됨)
347	5-메톡시	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	ISMS 429 (M+1); $C_{21}H_{21}F_5N_2O_2$ 1.2$C_2H_2O_4$ 0.8H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 51.02; H, 4.57; N, 5.09; 측정치: C, 50.64; H, 4.23; N, 5.15 (옥살레이트로서 단리됨)
348	5-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 411 (M+1)$C_{21}H_{22}F_4N_2O_2$ $C_2H_2O_4$ 0.1H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 55.0; H, 4.86; N, 5.58; 측정치: C, 54.74; H, 4.74; N, 5.58 (옥살레이트로서 단리됨)
349	5-메톡시	3,3,3-트리플루오로 프로필	$C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; 측정치: C, 58.42; H, 5.44; N, 6.51; ISMS 393 (M+1)

350	5-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 57.63; H, 5.08; N, 6.72; 측정치: C, 57.49; H, 5.04; N, 6.76; ISMS 381 (M+1)
351	4-클로로-5-메톡시	2,2,2-트리플루오로 에틸	$C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 53.47; H, 4.71; N, 6.24; 측정치: C, 53.33; H, 4.65; N, 6.21; ISMS 413 (M+1)
352	4-클로로-5-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 52.40; H, 4.61; N, 5.82; 측정치: C, 52.25; H, 4.50; N, 5.80; ISMS 445 (M+1)
353	4-클로로-5-메톡시	3,3,3-트리플루오로 프로필	$C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 54.4; H, 5.00; N, 6.05; 측정치: C, 54.18; H, 4.86; N, 6.06; ISMS 427 (M+1)

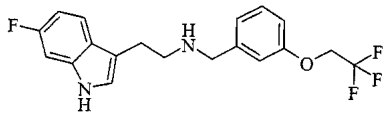
실시예 340의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
360	3-클로로	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 344 (M+1); $C_{17}H_{18}ClF_3NO$에 대한 분석: 계산치: C, 53.70; H, 4.77; N, 3.68; 측정치: C, 53.61; H, 4.96; N, 3.66
361	3-트리플루오로메틸	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 378 (M+1); $C_{20}H_{19}F_6NO_5$에 대한 분석: 계산치: C, 51.40; H, 4.10; N, 3.0; 측정치: C, 51.26; H, 4.06; N, 3.07 (옥살레이트로서 단리됨)
362	3-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	ISMS 394 (M+1); $C_{18}H_{18}C_{12}F_5NO$에 대한 분석: 계산치: C, 50.25; H, 4.22; N, 3.26; 측정치: C, 50.38; H, 4.03; N, 3.45
363	3-트리플루오로메틸	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	ISMS 428 (M+1); $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$에 대한 분석: 계산치: C, 48.75; H, 3.70; N, 2.70; 측정치: C, 48.76; H, 3.67; N, 2.79 (옥살레이트로서 단리됨)
364	3-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	$C_{18}H_{16}ClF_4NO$ $C_2H_2O_4$에 대한 분석: 계산치: C, 51.57; H, 4.33; N, 3.01; 측정치: C, 51.92; H, 4.29; N, 3.08; ISMS 376 (M+1)
365	3-트리플루오로메틸	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	$C_{19}H_{18}F_7NO$ $C_2H_2O_4$에 대한 분석: 계산치: C, 50.51; H, 4.04; N, 2.81; 측정치: C, 50.48; H, 4.02; N, 2.85; ISMS 410 (M+1) (옥살레이트로시 단리됨)
366	3-트리플루오로메틸	3,3,3-트리플루오로프로필	$C_{19}H_{19}F_6NO$ HCl에 대한 분석: 계산치: C, 53.34; H, 4.71; N, 3.27; 측정치: C, 53.23; H, 4.73; N, 3.28; ISMS 392 (M+1)
367	3-클로로	3,3,3-트리플루오로프로필	$C_{18}H_{19}ClF_3NO$ HCl에 대한 분석: 계산치: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55; 측정치: C, 54.74; H, 5.02; N, 3.11; ISMS 358 (M+1)

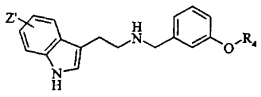
실시예 370

N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민



EtOH (30 ㎖) 중에서 6-플루오로트립트아민 옥살레이트 (350 mg, 1.3 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (506 mg, 3.9 mmol), 3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈알데히드 (266 mg, 1.3 mmol) 및 4Å 분자체 (4g)를 합하고, 7시간 동안 환류시켰다. 액체를 분리 플라스크로 기울여 따라내고 $NaBH_4$ (148 mg, 3.9 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반하고 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 5 N NaOH 25 ㎖ 및 디클로로메탄 25 ㎖ 사이에 분배시켰다. 수성층을 디클로로메탄 25 ㎖로 추출하고, 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 대략 20 ㎖ 부피로 농축하였다. 농축 NH_4OH과 혼합시킨 $CHCl_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 EtOAc 용액을 옥살산 1 당량의 EtOAc 용액과 합하여 고형물을 수득하고, 여과하고 진공하에 건조하여 표제 화합물의 옥살레이트 염을 수득하였다: ISMS 367 (M+1); $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 55.27; H, 4.42; N, 6.14; 측정치: C, 55.17; H, 4.38; N, 6.09.

실시예 370의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
372	5-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 399 (M+1); $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$ H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 53.51; H, 4.41; N, 5.67; 측정치: C, 53.12; H, 4.21; N, 5.63 (옥살레이트로서 단리됨)
373	6-플루오로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	$C_{20}H_{18}F_6N_2O$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 53.05; H, 4.23; N, 6.19; 측정치: C, 52.88; H, 4.05; N, 6.12; ISMS 417 (M+1)
374	6-클로로-5-메톡시	2,2,2-트리플루오로 에틸	$C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 53.47; H, 4.71; N, 6.24; 측정치: C, 53.65; H, 4.85; N, 6.45; ISMS 413 (M+1) (Form the salt in 50 mL 50/50 THF/EtOH using polyvinyl 피리딘 히드로 chloride)
375	6-클로로-5-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 52.40; H, 4.61; N, 5.82; 측정치: C, 52.15; H, 4.51; N, 5.69; ISMS 445 (M+1)
376	6-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{20}H_{19}F_5N_2O$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 55.24; H, 4.64; N, 6.44; 측정치: C, 55.06; H, 4.63; N, 6.44; ISMS 399 (M+1)
377	6-플루오로	3,3,3-트리플루오로 프로필	$C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 54.83; H, 5.11; N, 3.55; 측정치: C, 54.74; H, 5.02; N, 3.11; ISMS 381 (M+1)
378	5-트리플루오로 메톡시	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	$C_{21}H_{18}F_8N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 48.62; H, 3.69; N, 5.40; 측정치: C, 48.55; H, 3.48; N, 5.33; ISMS 483 (M+1)
379	5-트리플루오로 메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{21}H_{19}F_7N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 50.36; H, 4.02; N, 5.59; 측정치: C, 50.27; H, 3.92; N, 5.63; ISMS 465 (M+1)
380	5-트리플루오로 메톡시	2,2,2-트리플루오로 에틸	$C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 51.24; H, 4.08; N, 5.98; 측정치: C, 51.33; H, 4.09; N, 6.26; ISMS 433 (M+1)

실시예 381

N-t-부톡시카르보닐-2-(5-m-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)에틸아민

실시예 20의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.41 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.41(m, 2H), 6.74-6.85 (m, 3H), 6.93-6.99 (m,1H), 7.07-7.35 (m, 4H), 8.05 (br, 1H).

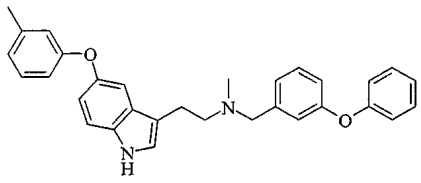
실시예 382

N-메틸-2-(5-m-톨릴)트립트아민

실시예 21의 방법으로 표제 화합물을 수득하고 옥살레이트 염을 생성하였다: m.p. 182-183°C; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.26 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.98-3.18 (m, 4H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 11.06 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 281.2 (M+1-$C_2H_2O_4$); $C_{20}H_{22}N_2O_5$ 분석 계산치: C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56. 측정치: C, 65.01; H, 5.74; N, 7.71.

실시예 383

N-메틸-N-(2-(5-m-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민



실시예 301의 방법으로 표제 화합물을 수득하고 옥살레이트 염을 생성하였다: m.p. 142-144°C; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.24 (s, 3H), 2.634 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.92 (br, 2H)), 4.16 (s, 2H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.81-6.84 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 3H), 7.12-7.26 (m, 6H), 7.34-7.43 (m, 4H), 11.00 (br, 1H); MS (전기분사)

m/e: 463.4 (M+1-$C_2H_2O_4$); $C_{33}H_{32}N_2O_6$ 분석 계산치: C, 71.72; H, 5.84; N, 5.07. 측정치: C, 71.44 ; H, 5.89; N, 4.99.

실시예 384

5-니트로트립트아민

5-니트로인돌 (10 g, 62 mmol) 및 빙초산 200 ㎖의 혼합물을 70℃로 가온하고 에센모저 (Eschenmoser) 염 (12 g, 65 mmol)으로 처리하였다. 1시간 후, 반응물을 진공하에서 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 200 ㎖와 혼합하고, 건조한 상태로 다시 농축한 후, 농축된 수산화암모늄 200 ㎖ 및 EtOAc 200 ㎖ 사이에 분배시켰다. 모든 고형물이 용해되었을 때, 층을 분리하고 수성층을 EtOAc 200 ㎖로 추출하였다. 합한 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜 N,N-디메틸-5-니트로트립트아민을 고형물로서 수득하였다.

상기 수득된 N,N-디메틸-5-니트로트립트아민을 건조 DMSO 200 ㎖ 중에 용해시키고, 요오도메탄 (7.7 ㎖, 17.5 g, 124 mmol)으로 처리하고 1시간 동안 상온에서 교반하였다. KCN (40 g, 621 mmol) 및 18-크라운-6 (0.5 g)을 첨가하였다. 반응물을 110℃로 45분 동안 가온하고 냉각시키고 얼음에 부은 후 NaCl로 포화시켰다. 급냉된 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 추출물을 합하고 염수로 3회 세척하였다. $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. $CHCl_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 (5-니트로-1H-인돌-3-일)아세토니트릴을 고형물로서수득하였다: FDMS 201 (M+); $C_{10}H_7N_3O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89; 측정치: C, 59.32; H, 3.52; N, 20.56.

(5-니트로-1H-인돌-3-일)-아세토니트릴 (9 g, 44.7 mmol)을 건조 THF 250 ㎖ 중에 용해시키고 상온에서 THF 중의 1 M BH_3 90 ㎖로 처리하였다. 밤새 교반하고 물 10 ㎖을 적가함으로써 반응물을 조심스럽게 급냉시켰다. 진공하에서 건조한 상태로 농축하고 잔류물을 5 N HCl 및 EtOAc 사이에서 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 원래의 EtOAc층과 합하였다. 수성층을 5 N NaOH로 처리하고 EtOAc 중의 10% MeOH로 3회 추출하였다. 100 g SCX 이온 교환 수지의 패드를 통하여 추출물을 플러쉬하여 정제하고 폐기되는 MeOH 2 L로 세정한 후, MeOH 중의 2 M NH_3 로 용출시키고 농축하여 표제 화합물을 어두운 색의 고형물로서 수득하였다: ISMS 206 (M+1); $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ 0.3H_2O 0.1C_7H_8 에 대한 분석: 계산치: C, 57.34; H, 5.74; N, 19.29; 측정치: C, 57.30; H, 5.38 ; N, 19.08; ^{1}H NMR (DMSO-d6) 11.9-11.2 (bs, 1H), 8.50-8.49 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H),7.38 (s, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.2-1.3 (bs, 2H).

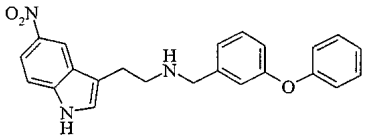
실시예 385

6-니트로트립트아민

실시예 384의 방법으로 (6-니트로-1H-인돌-3-일)-아세토니트릴을 수득하였다: ISMS 200 (M-1); $C_{10}H_7N_3O_2$ 0.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 59.17; H, 3.58; N, 20.70; 측정치: C, 59.04; H, 3.28; N, 20.39. 이로부터 표제 화합물을 수득하였다: ISMS 206 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d6) 11.5 (bs, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.80-74 (m, 4H) (인돌 N-H는 관찰되 지 않음).

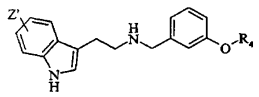
실시예 390

N-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민



실시예 340의 방법으로 표제 화합물을 수득하고, 5 N HCl 0.25 ㎖를 함유하는 EtOH 10 ㎖ 및 톨루엔 40 ㎖ 중에서 염을 생성한 후, 고형물로 농축시켜 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: $C_{23}H_{21}N_3O_3$ HCl 0.2EtOH에 대한 분석: 계산치: C, 64.62; H, 5.17; N, 9.75; 측정치: C, 64.89; H, 5.40; N, 9.75; ISMS 388 (M+1).

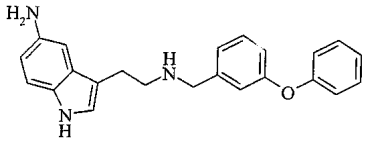
실시예 390의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
391	5-니트로	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 444 (M+1); $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3 \cdot 0.1$ H2O 에 대한 분석: 계산치: C, 52.87; H, 4.48; N, 9.74; 측정치: C, 52.63; H, 4.34; N, 9.67
392	5-니트로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 444 (M+1); $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$에 대한 분석: 계산치: C, 52.01; H, 4.36; N, 9.10; 측정치: C, 51.94; H, 4.19; N, 8.93
393	6-니트로	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 394 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$-freebase) 8.47 (bs, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.00-2.93 (m, 4H), 1.54 (s, 1H)
394	6-니트로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 426 (M+1); $C_{20}H_{19}F_4N_3O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 52.01; H, 4.36; N, 9.10; 측정치: C, 51.96; H, 4.16; N, 8.76
395	6-니트로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	ISMS 444 (M+1); $C_{20}H_{18}F_5N_3O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 50.06; H, 3.99; N, 8.76; 측정치: C, 49.76; H, 3.86; N, 8.67

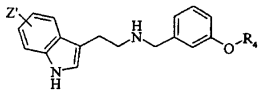
실시예 396

N-(2-(5-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민



MeOH 30 ㎖ 중에서 N-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민 염산염 (250 mg, 0.64 mmol) 및 NiCl $_2$-6H $_2$O (460 mg, 1.9 mmol)를 합하고, NaBH $_4$ (73 mg, 1.9 mmol)로 처리하였다. 1시간 후 건조한 상태로 농축하고 EtOAc 및 농축 NH $_4$OH 사이에서 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 유기층들을 합하고, MgSO $_4$ 상에서 건조시키고 건조한 상태로 농축하였다. THF/헥산/Et $_3$N (20/75/5) 이후 THF/헥산/Et $_3$N (40/55/5)의 단계적인 구배로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 추가로, 농축 NH $_4$OH과 혼합된 CHCl $_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 5 N HCl 0.25 ㎖을 함유하는 EtOH 10 ㎖ 및 톨루엔 40 ㎖로 처리한 후, 농축시켜 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다: C $_{23}$H $_{23}$N $_3$O 2.6 HCl 0.6 EtOH에 대한 분석: 계산치: C, 59.66; H, 5.83; N, 9.07; 측정치: C, 59.30; H, 5.48; N, 8.82; ISMS 358 (M+1).

실시예 396의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
397	5-아미노	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{19}H_{20}F_3N_3O$ 2HCl 0.2 $CHCl_3$ 0.3 CH_3OH 에 대한 분석: 계산치: C, 49.85; H, 5.02; N, 8.94; 측정치: C, 50.05; H, 4.99; N, 8.73; ISMS 364 (M+1)
398	5-아미노	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	^1H NMR (DMSO-d6) 11.3 (bs, 1H), 10.25 (bs, 3H), 9.6 (bs, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5-7.35 (m, 4H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.2-7.0 (m, 2H), 6.9-6.5 (d, 1H), 4.65-4.5 (t, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.3 (s, 4H); $C_{20}H_{21}F_4N_3O$ 2HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 51.29; H, 4.95; N, 8.97; 측정치: C, 51.26; H, 4.98; N, 8.26
399	6-아미노	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 363 (M+); $C_{19}H_{22}Cl_2F_3N_3O$·0.4 H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 51.45; H, 5.18; N, 9.48; 측정치: C, 51.45; H, 5.10; N, 9.63
400	6-아미노	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 393 (M+); $C_{20}H_{23}Cl_2F_4N_3O$·0.2 H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 50.90; H, 5.00; N, 8.90; 측정치: C, 50.73; H, 4.82; N, 8.65

실시예 401

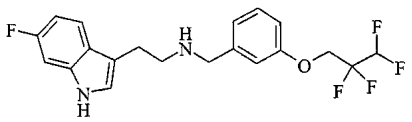
6-플루오로트립트아민

6-플루오로인돌 (108 g, 0.8 mol) 및 디클로로메탄 (324 ㎖)을 합하였다. 빙조에서 냉각시켰다. 수분 동안 트리플루오로아세트산 (308 ㎖)을 첨가하였다 (발열). 약 0℃ 내지 5℃의 온도로 유지하면서, 디클로로메탄 (600 ㎖) 중의 Z-1-디메틸아미노-2-니트로에틸렌 (94.7 g, 0.816 mol) 용액을 40분 동안 첨가하였다. 45분 후, 약 20℃로 가온하였다. 2시간 후, 빙수 1.2 L에 붓고 밤새 시딩(seeding)하면서 교반하여 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집 하고 먼저 디클로로메탄-시클로헥산 (1/1) 혼합물 100 ㎖로, 이어서 물 750 ㎖로 세척하고 40℃에서 건조하여 3-(2-니트로비닐)-6-플루오로인돌을 수득하였다.

$LiAlH_4$ (48.8 g, 1.286 mole, 5 당량) 및 THF (848 ㎖)를 합하고 32℃ 미만의 온도로 유지하면서 빙수조에서 약 6℃로 냉각시켰다. 약 31℃ 미만의 온도로 유지하면서 THF (694 ㎖) 중의 3-(2-니트로비닐)-6-플루오로인돌 (53 g, 0.257 mol, 1 당량) 용액을 첨가하였다. 상온에서 교반하였다. 2.5시간 후, 물 49 ㎖ 및 THF 49 ㎖의 혼합물로, 이어서 15% NaOH 49 ㎖로 급냉시키고, 최종적으로 물 49 ㎖로 급냉시켰다. 급냉시키는 동안 ~32℃ 미만의 온도로 유지시켰다. 1.5시간 동안 교반하고 셀라이트 베드를 통하여 여과하고 THF로 세척하였다. 잔류물로 증발시키고 디에틸 에테르 750 ㎖ 중에 용해시키고 빙수조에서 냉각시켰다. HCl/디에틸 에테르 용액을 첨가하여 고형물을 수득하였다. 1시간 동안 교반하고 여과를 통해 고형물을 수집하고 디에틸 에테르로 세척하고 45℃에서 감압하에 건조하여 표제 화합물의 염산염을 수득하였다.

실시예 402

N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민



6-플루오로트립트아민 염산염 (90 g, 0.419 mol) 및 물 (900 ㎖)을 합하였 다. NaOH (2 N, 230 ㎖) 수용액 및 디클로로메탄 (900 ㎖)을 첨가하였다. 1시간 후, 유기층들을 분리하고 디클로로메탄으로 수성층을 추출하고, 유기층들을 합하고 물로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 잔류물로 증발시켰다. 잔류물 및 톨루엔 (200 ㎖)을 합하고 증발시켜 갈색 오일 78.45 g을 수득하였다. 상기 물질 78.45 g을 다른 배치 (batch) 41.4 g과 합하여 6-플루오로트립트아민을 수득하였다. 6-플루오로트립트아민 (119.85) 및 에탄올 (3.325 L)을 합하고, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 벤즈알데히드 (176 g, 0.745 mole, 1.2 당량) 및 분자체 3Å를 첨가하였다. 환류하에 가열하였다. 2시간 후, 실온으로 냉각시키고 $NaBH_4$ (35.2 g, 0.93 mol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 1시간 후, 셀라이트를 통하여 여과하고 에탄올 500 ㎖로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시켜 오일성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물 및 디클로로메탄 사이에서 분

배시켰다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고 유기층들을 합하고 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 여과하고 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

하기와 같이 HCl 염을 형성하였다: 실온에서 N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)벤질아민 (387 g, 0.97 mole) 및 디에틸 에테르 (3.95 L)를 합하였다. pH가 약 3일 때까지 15분 동안 HCl/Et_2O (298 ㎖) 용액을 적가하여 고형물을 수득하였다. 1시간 동안 교반하고 고형물을 수집하고 에테르로 세척하고 40 ℃에서 감압하에 건조하여 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다.

실시예 410

(5-브로모-1H-인돌-3-일)아세토니트릴

5-브로모인돌을 사용하여 실시예 384의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ISMS 234 (M-1); $C_{10}H_7BrN_2$0.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 50.70; H, 3.06; N, 11.83; 측정치: C, 50.69; H, 2.90; N, 11.64; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.22 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H),7.24 (s, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 4H).

실시예 411

5-브로모트립트아민

5-브로모-1H-인돌-3-카르보니트릴 (9.5 g, 40.4 mmol)을 건조 THF 200 ㎖ 중에 용해시키고, 상온에서 THF 중의 1 M BH_3 80 ㎖로 처리하였다. 밤새 반응물을 교반하고, 물 5 ㎖를 적가하여 조심스럽게 급냉시켰다. 진공하에 건조한 상태의 잔류물로 농축하였다. 1 N HCl 및 EtOAc 사이에서 분배시켰다. 유기층들을 원래의 수성층과 합쳐진 1 N HCl로 추출하였다. 수성층을 5 N NaOH로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. NaCl로 포화시키고 EtOAc로 다시 추출하였다. 추출물을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조한 상태로 농축하여 결정화된 오일 4.72 g (19.7 mmol, 49%)을 수득하였다.

화합물의 EtOAc 용액을 옥살산 1 당량의 용액으로 처리하여 옥살레이트 염을 전환시켰다. 생성된 고형물을 여과하고 진공하에 건조하였다: $C_{10}H_{11}BrN_2C_2H_2O_2H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 43.08; H, 4.10; N, 8.37; 측정치: C, 43.26; H, 3.91; N, 8.20; ISMS 240 (M+1).

실시예 413

5-메톡시카르보닐-1H-인돌

디클로로메탄 400 ㎖ 중에서 5-카르복시인돌 (7.2 g, 44.7 mmol) 및 MeOH 100 ㎖를 합하고 헥산 중의 2 M TMS 디아조메탄 35 ㎖을 적가 처리하였다. 상온에서 밤새 교반하였다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: $C_{10}H_9NO_2$0.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 67.86; H, 5.24; N, 7.91; 측정치: C, 68.03; H, 5.15; N, 7.98; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.44 (bs, 1H), 8.412-8.409 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H),7.46-7.38 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 3.92 (s, 3H); ISMS 176 (M+1).

실시예 414

3-포르밀-5-메톡시카르보닐-1H-인돌

질소 분위기 하에서 플라스크에 무수 DMF (25 ㎖)를 넣고 10℃로 냉각시키고, 15℃ 미만의 온도로 유지하면서 $POCl_3$ (8.22 g, 54 mmol)로 적가 처리하였다. 20℃ 미만의 온도로 유지하면서, DMF 30 ㎖ 중 5-메톡시카르보닐-1H-인돌 용액을 조금씩 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 얼음에 부었다. 5 N NaOH 50 ㎖을 첨가하여 고형물을 침전시키고, 여과하고 물 및 EtOAc로 세정하여 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (DMSO-d6) 9.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.4 (s, 1H),7.9-7.8 (m, 1H), 7.5-7.7 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.7 (s, 1H); ISMS 204 (M+1).

실시예 415

3-(2-니트로에틸)-5-메톡시카르보닐-1H-인돌

실시예 317의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR (DMSO-d6) 12.5 (bs, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 3.85 (s, 3H); ISMS 246

(M+1).

실시예 416

3-(2-니트로에틸)-5-메톡시카르보닐-1H-인돌

THF 9 ㎖ 및 MeOH 2 ㎖ 중의 3-(2-니트로비닐)-5-메톡시카르보닐-1H-인돌 (57 mg, 0.23 mmol) 용액을 $NaBH_4$ (26 mg, 0.69 mmol)로 처리하였다. 상온에서 밤새 교반하고 건조한 상태로 농축하고 농축 NH_4OH (10 ㎖) 및 디클로로메탄사이에서 분배시켰다. 디클로로메탄으로 수성층을 추출하고 농축 HCl로 산성화하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층들을 합하고 농축시키고 $CHCl_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.35 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.38-7.36 (d, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 4.69-4.65 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.51-3.48 (t, 2H); ISMS 248 (M+).

실시예 417

5-메톡시카르보닐트립트아민

3-(2-니트로에틸)-5-메톡시카르보닐-1H-인돌 (280 mg, 1.1 mmol), PtO_2 (200 mg) 및 MeOH 15 ㎖를 합하고 주변 기압에서 밤새 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 여액을 농축시키고 농축 NH_4OH와 혼합시킨 $CHCl_3$ 중의 5% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다: ISMS 219 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$) 9.01 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H),7.32-7.24 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 1.22 (bs, 2H).

실시예 418

2-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

무수 피리딘 25 ㎖ 중에서 5-벤질옥시트립트아민 염산염 (1 g, 3.3 mmol), 프탈산 무수물 (.56 g, 4.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.86 g, 6.6 mmol)을 합하고, 1시간 동안 환류하고 실온으로 냉각시키고 3Å 분자체 4 g으로 처리하였다. 60시간 동안 계속 환류한 후, 혼합물을 여과하였다. 진공하에 농축시켜 $CHCl_3$ 25 ㎖과 혼합된 잔류물을 수득하였고, 이를 여과하여 고형물을 수득하였 다. 여액을 $CHCl_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제하여 추가량의 표제 화합물을 수득하였다: ISMS 397 (M+1); $C_{25}H_{20}N_2O_3$ 0.3H_2O C_7H_8에 대한 분석: 계산치: C, 75.09; H, 5.25; N, 6.82; 측정치: C, 75.00; H, 5.22; N, 6.96.

실시예 418의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온: (4.5 mmol, 95%); ^1H NMR (DMSO-d6) 10.47 (s, 1H), 8.59 (bs, 1 H), 7.84-7.78 (m, 4H), 7.09-7.06 (d, 1H), 7.03-7.02 (d, 1H), 6.85-6.84 (d, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 3.79-3.75 (t, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H).

실시예 419

2-(2-(5-히드록시-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

무수 THF 30 ㎖ 중 KH (40%, 1 g)의 오일 분산액 및 THF 30 ㎖ 중 2-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온 (1.2 g, 3 mmol)의 현탁액의 혼합물을 조금씩 합하였다. 상온에서 1시간 동안 교반하고 0℃로 냉각시키고, 트리이소프로필실릴트리플루오로메탄술포네이트 (1.85 g, 6 mmol)를 첨가하고 첨가물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$의 빠르게 교반되는 용액에 붓고 EtOAc 2 ×50 ㎖로 추출하였다. 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조한 상태로 농축시키고, $CHCl_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 2-(2-(5-벤질옥시-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌 -1,3-디온을 오일로서 수득하였다.

2-(2-(5-벤질옥시-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온 및 EtOAc (40 ㎖)를 합하고, 주변 기압에서 5% Pd/C 1 g으로 밤새 수소화하였다. 셀라이트를 통하여 여과하고 건조한 상태로 농축하고, 헥산 중의 10% EtOAc에서 헥산 중의 30% EtOAc까지의 구배로 단계적으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: FDMS 462 (M+1) $C_{27}H_{24}N_2O_3Si$ H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 69.55; H, 7.44; N, 6.01; 측정치: C, 69.44; H, 7.17; N, 6.00.

실시예 420

2-(2-(5-프로폭시-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

DMF (25 ㎖) 중에서 2-(2-(5-히드록시-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온 (0.7g, 1.5 mmol), 탄산세슘 (1 g,3 mmol) 및 1-요오도프로판 (0.4 g, 2.3 mmol)을 합하고 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산 중의 50% EtOAc에 붓고 염수로 3회 세척하였다. 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 헥산 중의 5% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: ISMS 505 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.80-7.78 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.30-7.27 (d, 1H),7.12-7.11 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 4H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.86-1.81 (m 2H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.08-1.04 (m, 21H).

실시예 421

5-프로폭시-1-트리이소프로필실라닐트립트아민

EtOH 20 ㎖ 중에서 2-(2-(5-프로폭시-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온 (416 mg, 0.8 mmol) 및 히드라진 수화물 1 ㎖를 합하였다. 3시간 동안 환류하고 셀라이트를 통하여 여과하고 잔류물로 농축하였다. 잔류물을 10 ㎖ MeOH 중에 용해시키고, 12 g SCX 이온 교환 카트리지에 로딩하고 MeOH, DMF, MeOH로 순차적으로 세정하였다. 생성물을 MeOH 중의 2 M NH_3 로 용출시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다: ISMS 375 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.34-7.32 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H),6.80-6.77 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.88-1.76 (m 2H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.3 (bs, 2H), 1.14-1.08 (m, 18H), 1.06-1.02 (t, 3H).

실시예 422

6-벤질옥시트립트아민

건조 THF 용액 300 ㎖ 중 LAH (6.2 g, 163.1 mmol) 및 THF 200 ㎖ 중 3-(2-니트로비닐)-6-벤질옥시-1H-인돌 (9 g, 30.6 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합 물을 밤새 환류시킨 후 0℃로 냉각시키고, 물 6.2 ㎖, 15% NaOH 수용액 6.2 ㎖ 및 물 18.6 ㎖로 순차적으로 급냉시켰다. 2시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통하여 여과하고 농축시켜 표제 화합물 7.9 g (96%)을 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.06 (bs, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m,1H), 6.88-6.84 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 1.6 (bs, 2H).

실시예 423

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸아민

실시예 20의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.84 (bs, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20-7.18 (m,1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.05-3.02 (m, 4H).

실시예 425

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸아민

실시예 471의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 428

2-(2-(5-에톡시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

N-메틸피롤리디논 (5 ㎖) 중 2-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌- 1,3-디온 (900 mg, 2.9 mmol), 탄산세슘 (960 mg, 2.9 mmol) 및 1-요오도에탄 (920 mg, 5.9 mmol)을 합하고 상온에서 4시간 동안 교반하고 염수에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 3회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 헥산 중의 20% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다: ISMS 335 (M+1); $C_{20}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 71.84; H, 5.43; N, 8.3

8; 측정치: C, 71.97; H, 5.47; N, 8.36.

실시예 428의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-(2-(5-이소프로폭시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온: ISMS 348 (M+) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.94 (bs, 1H), 7.82-7.80 (m, 2 H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.21-7.19 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 1.64-1.33 (d, 6H);

b) 2-(2-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온: ISMS 389 (M+1); $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3$에 대한 분석: 계산치: C, 61.86; H, 3.89; N, 7.21; 측정치: C, 61.77; H, 3.83; N, 7.20;

c) 2-(2-(5-부톡시-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온: ISMS 363 (M+1); $C_{22}H_{22}N_2O_3$에 대한 분석: 계산치: C, 72.91; H, 6.11; N, 7.73; 측정치: C, 72.76; H, 6.09; N, 7.42; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.86-7.81 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 2 H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.4.02-3.98 (m, 4H), 3.13-3.09 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.56-148 (m, 2H), 1.01-0.98 (t, 3H);

d) 2-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온: ISMS 334 (M-1); $C_{18}H_{13}N_3O_4$ 0.1H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 64.13; H, 3.95; N, 12.47; 측정치: C, 64.05; H, 3.82; N, 12.27.

실시예 421의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-에톡시트립트아민: ISMS 205 (M+1); $C_{12}H_{16}N_2O$ H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 69.33; H, 7.95; N, 13.48; 측정치: C, 69.62; H, 7.75; N, 13.30;

b) 5-이소프로폭시트립트아민: ISMS 219 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.57 (bs, 1H), 7.20-7.18 (d, 1 H), 7.08-7.07 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.38 (bs, 2H), 1.35-1.33 (d, 6H);

c) 5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)트립트아민: ISMS 258 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.33 (bs, 1H), 7.26-7.24 (d, 1 H), 7.09-7.08 (d, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 1.44 (bs, 2H);

d) 5-부틸옥시트립트아민: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.08 (bs, 1H), 7.23-7.21 (d, 1 H), 7.03-7.02 (d, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.98-6.83 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.32 (bs, 2H), 1.00-0.96 (t, 3H);

실시예 429

5-벤젠술포닐-1H-인돌

질소하의 플라스크에 KH (6 g)의 35% 오일 분산액을 넣고, 헥산 50 ㎖로 세정하고 진공하에 건조하였다. 무수 DMF 100 ㎖ 중의 고형물 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. 10분 동안 DMF 25 ㎖ 중의 5-브로모인돌 (10.3 g, 52.5 mmol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 후, 트리이소프로필실릴트리플루오로메탄 술포네이트 (32.2 g, 105.1 mmol)로 처리하였다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 72시간 동안 교반한 후, 물 500 ㎖에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 헥산으로 희석하고 염수로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 진공하에 농축시키고 헥산 중의 1% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 5-브로모-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌을 무색의 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.73-7.72 (d, 1H), 7.36-7.34 (d, 1 H), 7.24-7.23 (d, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, 18H).

무수 THF 550 ㎖ 중의 5-브로모-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌 (9 g, 25.5 mmol) 용액을 아르곤 하에서 -75℃로 냉각시키고, -60℃ 미만의 온도로 유지하면서 1.7 M t-부틸 리튬 (33㎖, 56.2 mmol)으로 처리하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 약 -73℃로 재냉각시킨 후, THF 30 ㎖ 중의 페닐술포닐 플루오라이드 (4.6 g, 28.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 $NaHCO_3$, 이어서 염수로 급냉시켰다. 층을 분리하고 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층들을 1시간 동안 상온에서 THF 중의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (35 ㎖)로 처리한 후, 건조한 상태로 농축하였다. 잔류물을 EtOAc와 합하고 1 N HCl로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 오일로 농축하였다. 오일을 헥산 중의 50% $CHCl_3$, 이어서 MeOH 중의 50% $CHCl_3$로 단계적으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 오일성 고형물을 수득하였다. 오일성 고형물을 $CHCl_3$로 분쇄하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: $C_{14}H_{11}NO_2S$ H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 64.89; H, 4.36; N, 5.41;

측정치: C, 64.76; H, 4.45; N, 5.33; ISMS 257 (M+).

실시예 430

2-(2-(5-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

2-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온 (1.8 g, 5.4 mmol), PtO_2 (500 mg), MeOH 100 ㎖ 및 THF 100 ㎖의 혼합물을 합하고, 주변 기압에서 밤새 수소화하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 건조한 상태로 농축하 였다. 잔류물을 클로로포름/디클로로메탄 (50/50) 중에 재용해시키고 셀라이트 패드를 통하여 재여과시켰다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 어두운 색의 고형물로서 수득하였다: ISMS 306 (M+1); $C_{18}H_{13}N_3O_4$ 0.1C_7H_8 0.2디클로로메탄에 대한 분석: 계산치: C, 68.70; H, 4.89; N, 12.58; 측정치: C, 69.08; H, 4.75; N, 12.69; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.9-7.8 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 2 H), 7.2-7.1 (m, 1H), 7.05-7.0 (m, 2H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.4 (bs, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H).

실시예 431

2-(2-(5-벤조일아미노-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온

2-(2-(5-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온 (0.5 g, 1.64 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.3 g, 2.5 mmol)을 합하고, 디클로로메탄 30 ㎖ 중에 용해시켜 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 벤조일 클로라이드 (276 mg, 1.96 mmol)로 처리하고 온도를 실온으로 가온하는 동안 밤새 교반하였다. 잔류물로 농축하고 상기 잔류물을 $CHCl_3$ 중의 0.5% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: ISMS 410 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.86-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1 H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.4-7.36 (m, 3H),7.1 3-7.11 (d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 3.88-3.84 (t, 2H), 3.00-2.97 (t, 2H).

실시예 431의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 2-(2-(5-메탄술포닐아미노-1H-인돌-3-일)에틸)이소인돌-1,3-디온: ISMS 384 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 10.84 (s, 1H), 9.21 (s, 1H),7.83-7.76 (m, 4H), 7.39-7.38 (m, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H),2.98-2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.88-3.84 (t, 2H), 3.00-2.97 (t, 2H).

실시예 421의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-벤조일아미노트립트아민: ^{1}H NMR (CD_3OD) 7.94-7.92 (m, 2H), 7.85 (s, 1H),7.54-7.47 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 2 H), 7.08 (s, 1H), 4.86 (s, 2H),3.33 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H); 및

b) 5-메탄술포닐아미노트립트아민: ISMS 253 (M+); ^{1}H NMR (CD_3OD) 7.46-7.45 (d,1H),7.31-7.28 (d,1H), 7.08 (s, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.86 (s, 4H), 2.89-2.83 (m, 7H).

실시예 432

5-에톡시카르보닐-1H-인돌

THF 150 ㎖ 중에서 5-카르복시인돌 (4.8 g, 29.8 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (9.7 g, 59.6 mmol)을 합하고, 밤새 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOH 25 ㎖ 및 NaH의 60% 오일 분산액 1.2 g (29.8 mmol)로 처리하고, 2시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 EtOAc 150 ㎖ 및 염 수 100 ㎖ 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 오일로 농축하였다. $CHCl_3$ 중의 1% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 오일 7.2 g을 수득하였다. 톨루엔으로부터 오일을 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: $C_{11}H_{11}NO_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40; 측정치: C, 69.82; H, 5.90; N, 7.38; ISMS 190 (M+1).

실시예 433

5-(N-부틸아미도)-1H-인돌

5-카르복시인돌 (5 g, 31 mmol)의 혼합물을 THF 150 ㎖ 중에 용해시키고, 카르보닐디이미다졸 (5 g, 31 mmol)로 처리하고 밤새 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 n-부틸아민 4.5 g (62 mmol)으로 처리하고 1시간 동안 환류시켰다. 진공하에 농축하여 EtOAc 중에 용해된 잔류물을 수득하였다. 5 N HCl, 5 N NaOH 및 염수로 순차적으로 세척

하였다. 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다: ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.54 (bs, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 6.14 (bs, 1H), 3.5-3.45 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), .97-0.93 (m, 3H); EIMS 217 (M+1).

실시예 434

5-(N-프로필아미도)-1H-인돌

실시예 433의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.07 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 3H); EIMS 203 (M+1).

실시예 414의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 3-포르밀-5-벤젠술포닐-1H-인돌: ISMS 286 (M+1); ^1H NMR (DMSO-d6) 9.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1 H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 1.70 (s, 3H).

b) 3-포르밀-5-에톡시카르보닐-1H-인돌: $C_{12}H_{11}NO_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; 측정치: C, 65.97; H, 5.17; N, 6.46; ISMS 218 (M+1);

c) 3-포르밀-N-부틸아미도-1H-인돌: $C_{14}H_{16}N_2O_2$ 0.1H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 68.33; H, 6.64; N, 11.38; 측정치: C, 68.35; H, 6.24; N, 11.30; ISMS 245 (M+1);

d) 3-포르밀-5-(N-프로필아미도)-1H-인돌: $C_{13}H_{14}N_2O_2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.16; 측정치: C, 67.42; H, 6.04; N, 12.10; ^1H NMR (DMSO-d6) 9.95 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.45 (t, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.52-7.50 (d, 1H), 3.32 (bs, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 3H); EIMS 230 (M+);

e) 3-포르밀-6-벤질옥시-1H-인돌: ^1H NMR (DMSO-d6) 11.93 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12-8.11 (m, 1H), 7.92-7.90 (m,1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.11 (s, 2H).

실시예 415의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-벤젠술포닐-3-(2-니트로비닐)-1H-인돌: $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ 0.1H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 58.42; H, 3.83; N, 8.31; 측정치: C, 58.63; H, 3.52; N, 8.02; ISMS 229 (M+1);

b) 3-(2-니트로비닐)-5-에톡시카르보닐-1H-인돌: $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ 0.1H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 58.42; H, 3.83; N, 8.31; 측정치: C, 58.63; H, 3.52; N, 8.02; ISMS 229 (M+1);

c) 3-(2-니트로-비닐)-N-부틸아미도-1H-인돌: $C_{15}H_{17}N_3O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.71; H, 5.96; N, 14.62; 측정치: C, 62.46; H, 5.81; N, 14.38; ISMS 288 (M+1);

d) 3-(2-니트로-비닐)-N-프로필아미도-1H-인돌: ISMS 273 M(+1); ^1H NMR (DMSO-d6) 12.38 (s, 1H), 8.62-8.59 (t, 1H), 8.43-8.39 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 8.18-8.15 (d, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 0.92-0.89 (t, 3H); $C_{14}H_{15}N_3O_3$ 0.1H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 61.12; H, 5.57; N, 15.28; 측정치: C, 61.06; H, 5.38; N, 15.05;

e) 3-(2-니트로-비닐)-6-벤질옥시-1H-인돌: ^1H NMR (DMSO-d6) 11.85 (bs, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.13 (s, 2H).

실시예 416의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-벤젠술포닐-3-(2-니트로에틸)-1H-인돌: $C_{16}H_{14}N_2O_4S$ 0.1H $_2$O에 대한 분석: 계산치: C, 57.85; H, 4.31; N, 8.43; 측정치: C, 57.72; H, 4.22; N, 8.25; ISMS 329 (M-1);

b) 3-(2-니트로에틸)-5-에톡시카르보닐-1H-인돌: $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 에 대한 분석: 계산치: C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68; 측정치: C, 59.23; H, 5.25; N, 10.53; ISMS 263 (M+1);

c) 3-(2-니트로에틸)-N-부틸아미도-1H-인돌: $C_{15}H_{19}N_3O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.27; H, 6.62; N, 14.52; 측정치: C, 61.98; H, 6.39; N, 14.42: ISMS 290 (M+1); 및

d) 3-(2-니트로에틸)-N-프로필아미도-1H-인돌: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.52 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.65-4.61 (t, 2H), 3.48-3.43 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.01-0.98 (t, 3H); $C_{14}H_{17}N_3O_3$ 0.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 60.68; H, 6.26; N, 15.16; 측정치: C, 60.88; H, 6.05; N, 15.07.

실시예 421의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 5-벤젠술포닐트립트아민: ISMS 301 (M+1); lH NMR (HCl-DMSO-d6) (s, 1H), 8.3 (s, 1 H), 8.2 (bs, 2H), 8.0-8.9 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-7.0 (m, 1H), 3.2-3.0 (s, 4H);

b) 5-에톡시카르보닐트립트아민 (옥살레이트 염으로서 단리됨): $C_{13}H_{16}N_2O_2C_2H_2O_4$ 에 대한 분석: 계산치: C, 55.90; H, 5.63; N, 8.69; 측정치: C, 56.07; H, 5.54; N, 8.29; ISMS 233 (M+1); 및

c) 5-N-부틸아미도트립트아민: $C_{15}H_{21}N_3O$ 0.3H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 68.05; H, 8.22; N, 15.87; 측정치: C, 68.36; H, 8.11; N, 15.49; ISMS 260 (M+1); 및

d) 5-N-프로필아미도트립트아민:(옥살레이트 염으로서 단리됨): $C_{14}H_{19}N_3OC_2H_2O_4$ 0.1EtOAc에 대한 분석: 계산치: C, 57.23; H, 6.38; N, 12.21; 측정치: C, 57.48; H, 6.53; N, 12.12; ^{1}H NMR (DMSO-d6) 11.2 (s, 1H), 8.4 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H),7.6 (bs, 4H), 7.4-7.35 (m, 1H), 7.3-7.25 (d, 1H), 3.3- 3.2 (m, 2H), 3.15-3.0 (m, 4H), 1.6-1.45 (m, 2H), 0.9-0.8 (t, 3H); ISMS 246 (M+1).

실시예 435

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-부톡시-1H-인돌-3-일)에틸아민

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸아민 (250 mg, 0.9 mmol), 탄산세슘 (295 mg, 0.9 mmol) 및 1-요오도부탄 (200 mg, 1.1 mmol) 및 N-메틸피롤리디논 (10 ㎖)을 합하고, 상온에서 2시간 동안 교반하고 염수 75 ㎖에 부었다. 혼합물을 EtOAc 25 ㎖로 2회 추출하였다. 합친 추출물을 염수 2 ×50 ㎖로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 헥산 중의 30% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다: ISMS 333 (M+1) ; $C_{19}H_{28}N_2O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 68.65; H, 8.49; N, 8.43; 측정치: C, 68.83; H, 8.18; N, 8.33.

실시예 435의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) N-t-부톡시카르보닐-2-(6-에톡시-1H-인돌-3-일)에틸아민: ISMS 305 (M+1); $C_{17}H_{24}N_2O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20; 측정치: C, 66.85; H, 7.79; N, 9.14.

실시예 436

6-부톡시트립트아민

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-부톡시-1H-인돌-3-일)에틸아민 (430 mg, 1.3 mmol), 아니솔 1 ㎖ 및 트리플루오로아세트산 5 ㎖을 합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 건조한 상태로 농축시키고, 농축된 NH_4OH 10 ㎖와 혼합하고 디클로로메탄 20 ㎖로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 300 mg 오일 (1.3 mmol, 100%)로 농축하였다.

실시예 436의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

a) 6-에톡시트립트아민: ISMS 305 (M+1); $C_{17}H_{24}N_2O_3$ 에 대한 분석: 계산치: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20; 측정치: C, 66.85; H, 7.79; N, 9.14

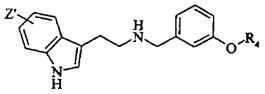
실시예 437

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-페닐술포네이트-1H-인돌-3-일)에틸아민

디클로로메탄 (30 ㎖) 중에서 N-t-부톡시카르보닐-2-(6-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸아민 (750 mg, 2.7 mmol) 및 피리딘 (430 mg, 5.4 mmol)을 합하고, 0℃로 냉각시키고 벤젠 술포닐 클로라이드(480 mg, 2.7 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 진공하에 혼합물을 건조한 상태로 농축하고 디클로로메탄과 혼합하고, 헥산 중의 30% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 N-t-부톡시카르보닐-2-(6-페닐술포네이트-1H-인돌-3-일)에틸아민을 오일로서 수득하였다: ISMS 415 (M-1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.14 (bs, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.04-7.03 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 1H), 4.57 (bs, 1H), 3.40-3.80 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

N-t-부톡시카르보닐-2-(6-페닐술포네이트-1H-인돌-3-일)에틸아민 (0.5 g, 1.2 mmol)을 N_2 증기를 통과시킨 플라스크에 넣고, 200℃로 밤새 가열하고 실온으로 냉각하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고 $CHCl_3$-NH_4OH 중의 2% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

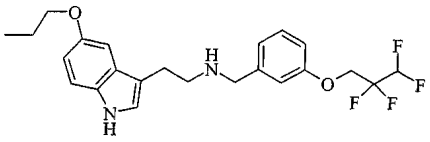
실시예 425의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
438	5-프로폭시	페닐	ISMS 401 (M+1);$C_{20}H_{18}N_2O_3$ 0.1H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 71.17; H, 6.71; N, 6.38; 측정치: C, 71.02; H, 6.54; N, 6.33;^{1}H NMR (유리 염기-$CDCl_3$) 7.93 (bs, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.12-707 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 6H), 6.89-6.84 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 4H), 1.89-1.7 (m, 2H), 1.51 (bs, 1H), 1.07-1.04 (t, 3H)

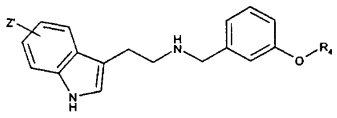
실시예 440

N-(2-(5-프로폭시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시) 벤질아민



EtOH 25 ㎖ 중에서 2-(5-프로폭시-1-트리이소프로필실라닐트립트아민 (138 mg, 0.37 mmol), 3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (87 mg , 1.8 mmol) 및 3Å 분자체 1 g을 합하고 밤새 환류하였다. 액체를 분리 플라스크에 기울여 따라내고 0℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ 42 mg (1.1 mmol)로 처리하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 0.74 mmol로 처리하고 추가의 시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 $CHCl_3$ 중의 10% MeOH로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물을 EtOH 10 ㎖, 5 N HCl 0.25 ㎖ 및 톨루엔 40 ㎖로 처리한 후, 농축시켜 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: ISMS 439 (M+1); ^{1}H NMR (유리 염기-$CDCl_3$) 7.89 (bs, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-7.02 (d, 1H), 6.99-6.98 (d, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.18-5.90 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (s, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.51 (bs, 1H), 1.06-1.03 (t, 3H).

실시예 440의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



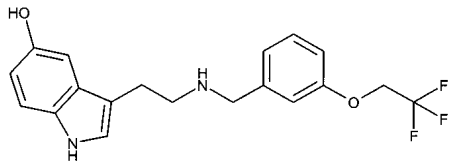
실시예번호	Z'	R_4	데이타
441	5-n-프로필 아미도	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 434 (M+1); $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \bullet HCl \bullet 0.8H_2O \bullet 0.1C_7H_8$: 계산치: C, 57.67; H, 6.00; N, 8.51; 측정치: C, 57.55; H, 5.77; N, 8.43
442	5-에톡시 카르보닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 453 (M+1); $C_{23}H_{27}ClF_3N_3O2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.50; H, 5.15; N, 5.73; 측정치: C, 56.26; H, 5.04; N, 5.76
443	5-에톡시 카르보닐	페닐	ISMS 415 (M+1); $C_{26}H_{27}ClN_2O_3 \bullet 0.1H_2O$: 계산치: C, 68.97; H, 6.06; N, 6.19; 측정치: C, 68.78; H, 5.87; N, 6.19
445	5-페녹시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 473 (M+1); $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O_2 \bullet 0.5H_2O$: 계산치: C, 60.29; H, 5.06; N, 5.41; 측정치: C, 60.27; H, 4.81; N, 5.33 (염기로서 단리됨)
456	H	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 349 (M+1); $C_{19}H_{20}ClF_3N_2O \bullet 0.2H_2O$: 계산치: C, 58.75; H, 5.29; N, 7.21; 측정치: C, 58.62; H, 5.04; N, 7.08
457	H	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	ISMS 385 (M+1); $C_{19}H_{18}ClF_5N_2O \bullet 0.2H_2O$: 계산치: C, 53.77; H, 4.37; N, 6.60; 측정치: C, 53.81; H, 4.19; N, 6.59
458	5-페닐	페닐	$C_{29}H_{26}N_2O \bullet HCl \bullet 0.2H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 75.95; H, 6.02; N, 6.11; 측정치: C, 76.01; H, 5.92; N, 5.97 ISMS 419 (M+1)
459	5-(4-플루오로페닐)	페닐	$C_{29}H_{25}FN_2O \bullet HCl \bullet 0.2H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 73.08; H, 5.58; N, 5.88; 측정치: C, 72.99; H, 5.38; N, 5.83 ISMS 437 (M+1)
460	5-(N-부틸아미도)	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{24}H_{28}F_3N_3O_2 \bullet HCl \bullet 0.7H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.05; H, 6.17; N, 8.46; 측정치: C, 57.86; H, 5.98; N, 8.39 ISMS 448 (M+1)

실시예번호	Z'	R_4	데이타
461	5-히드록시	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 365 (M+1) ^{1}H NMR (DMSO-d6) 10.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.45-6.6 (m,7H), 4.9-4.7 (m, 2H), 4.2 (bs, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H);
462	5-벤질옥시	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	$C_{27}H_{25}F_5N_2O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 58.87; H, 4.95; N, 5.09; 측정치: C, 59.02; H, 4.76; N, 5.1 ISMS 505 (M+1)4
463	6-벤질옥시	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 455 (M+1) ^{1}H NMR ($CDCl_3$-유리 염기) 7.88 (bs, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.25-7.23 (m,1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.96 (s, 4H), 1.65 (bs, 1H)
464	6-벤질옥시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 487 (M+1) $C_{27}H_{27}F_4N_2O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 62.01; H, 5.20; N, 5.36; 측정치: C, 61.69; H, 5.07; N, 5.33
465	6-부틸옥시	2,2,2-트리플루오로에틸	^{1}H NMR ($CDCl_3$-유리염기) 7.86 (bs, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.84-6.75 (m, 4H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.94 (s, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 3H), 0.99-0.95 (m, 3H); $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 60.46; H, 6.18; N, 6.13; 측정치: C, 60.23; H, 5.99; N, 6.01
466	5-부틸옥시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{24}H_{28}F_4N_2O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 58.96; H, 5.98; N, 5.73; 측정치: C, 58.62; H, 5.96; N, 5.77 ISMS 453 (M+1)
467	6-에톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 393 (M+1); $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; 측정치: C, 58.94; H, 5.58; N, 6.55
468	6-페닐술포네이트	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 505 (M+1); $C_{25}H_{23}F_3N_2O_4S$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 55.51; H, 4.47; N, 5.18; 측정치: C, 55.27; H, 4.41; N, 5.15

실시예번호	Z'	R_4	데이타
469	6-페닐술포네이트	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 536 (M+1); $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S$ HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 54.50; H, 4.40; N, 4.89; 측정치: C, 54.63; H, 4.41; N, 4.86
470	6-페닐	페닐	ISMS 419 (M+1); $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S$ HCl $0.3H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 75.65; H, 6.04; N, 6.08; 측정치: C, 75.63; H, 5.89; N, 6.07
470A	6-부틸옥시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$.HCl.HCl 에 대한 분석: 계산치:C, 58.52; H,6.02; N,5.69; 측정치: C, 58.15; H, 5.64; N, 5.58.

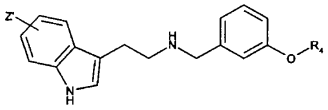
실시예 471

N-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민



N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민 염산염 (295 mg,0.6 mmol) 및 EtOH 25 ㎖를 합하고, 5 N HCl 0.3 ㎖ 및 5% Pd/C 300 mg으로 처리하고 주변 기압에서 밤새 수소화하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 건조한 상태로 농축한 후, 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: ISMS 365 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d6) 10.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.45-6.6 (m,7H), 4.9-4.7 (m, 2H), 4.2 (bs, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H).

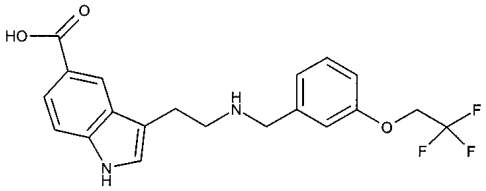
실시예 471의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
472	5-히드록시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 397 (M+1); $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2$ HCl H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 53.28; H, 5.14; N, 6.21; 측정치: C, 53.31; H, 4.91; N, 6.33
473	6-히드록시	2,2,2-트리플루오로 에틸	ISMS 487 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ10.52 (bs, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20-7.18 (m,1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.05-3.02 (m, 4H)
474	6-히드록시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 397 (M+1); $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2$ HCl H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 53.28; H, 5.14; N, 6.21; 측정치: C, 53.33; H, 4.76; N, 6.12

실시예 475

N-(2-(5-카르복시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민



THF 50 ㎖ 중에서 N-(2-(5-메톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트 리플루오로에톡시)벤질아민 (200 mg, 0.5 mmol) 및 3 N NaOH 1 ㎖를 합하였다. 혼합물을 밤새 환류시키고, 5 N HCl 0.7 ㎖로 처리하고 건조한 상태로 농축하였다. 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: ISMS 393 (M+1); $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3CF_3COOH$ 1.2C_7H_8 2.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 55.76; H, 5.20; N, 4.28; 측정치: C, 55.51; H, 5.47; N, 4.50.

실시예 480

3-(3-플루오로프로폭시)벤즈알데히드

디메틸포름아미드 (220 ㎖) 중에서 1-브로모-3-플루오로프로판 (10.0 g, 77.1 mmol) 및 3-히드록시벤즈알데히드 (10.4 g, 92.5 mmol)를 합하고, 실온에서 교반하였다. 탄산칼륨 (21.3 g, 144.2 mmol)으로 조금씩 처리하였다. 반응 혼합물을 36시간 동안 100℃로 가열한 후, 빙수 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물에 부었다. 상을 분리하고 수성층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합친 유기 추출물들을 1.0 N 수산화나트륨, 포화 중탄산나트륨, 염수로 순차적으로 세척한 후, 황산나트륨상에서 건조하였다. 여과하고 용매를 진공하에 제공하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물

을 헥산 중의 40% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.98 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.66 (dt, 2H, J = 46.8, 5.8 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.19 (d 오중선, 2H, J = 26.0, 6.0 Hz); MS (APCI): m/e 183.1 (M+1).

실시예 481

2,2-디플루오로에틸토실레이트

피리딘 (15 ㎖) 중에서 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (12.9 g, 67.4 mmol)를 실온에서 합하고, 시린지를 통해 2,2-디플루오로에탄올 (5.0 g, 60.9 mmol)을 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 72시간 동안 교반하고, 물 (20 ㎖) 및 디클로로메탄 (20 ㎖) 사이에서 분배시켰다. 수성상을 분리하고 추가의 디클로로메탄 (2 ×40 ㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 1 N 염산 (2 ×50 ㎖), 중탄산나트륨 (2 ×50 ㎖) 및 염수 (2 ×50 ㎖)로 순차적으로 세척하였다. 유기층들을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색빛의 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.82 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 5.92 (tt, 1H, J = 55.0, 0.4 Hz), 4.19 (td, 2H, J = 12.6, 4.0 Hz), 2.48 (s, 3H).

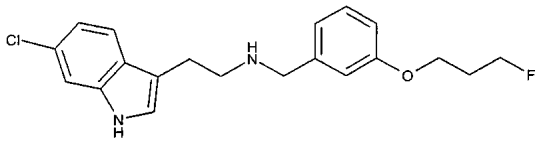
실시예 482

3-(2,2-디플루오로에톡시)벤즈알데히드

실시예 480의 방법으로 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.97 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.21 (ddd, 1H, J = 8.0, 2.8, 1.2 Hz), 6.11 (tt, 1H, J = 55.0, 4.0 Hz), 4.24 (td, 2H, J = 12.6, 4.0 Hz).

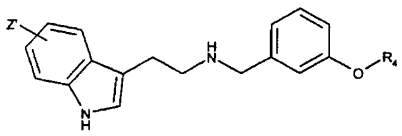
실시예 483

N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민



에탄올 (150 ㎖) 중에서 6-클로로트립트아민 (1.4 g, 7.2 mmol), 3-(3-플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (1.3 g, 7.2 mmol) 및 분자체를 합하고, 78℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고 생성된 여액을 수소화붕소나트륨 (817 mg, 21.6 mmol)으로 처리하고 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 메탄올 중의 디클로로메탄 및 1 N 암모니아의 9:1 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 10 g SCX 컬럼 (컬럼를 메탄올로 세척한 후, 메탄올 중의 1 N 암모니아로 용출시킴)상에서 크로마토그래피하고 진공하에 농축시켜 밝은 황색 오일을 수득하였다. 오일을 메탄올 중에 용해시키고 염화암모늄 (112 mg, 2.1 mmol)의 메탄올성 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 초음파처리하고 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 아세토니트릴 몇 소적을 함유하는 에테르로 분쇄하여 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하여 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다: mp 177.8-178.9℃ ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.41 (br s, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.60 (dt, 2H, J = 47.6, 6.0 Hz), 4.13 (br s, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.10 (br s, 4H), 2.11 (d 오중선, 2H, J = 26.0, 6.0 Hz); MS (ES+): m/e 361.3 (M+1); CHN ($C_{20}H_{22}ClFN_2O \cdot HCl$) 계산치: C 60.46, H 5.83, N 7.05; 측정치: C 60.48, H 5.86, N 7.16.

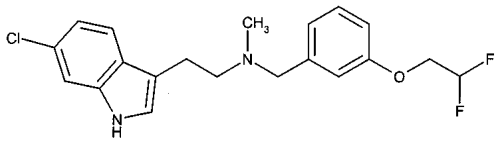
실시예 483의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
484	6-플루오로	3-플루오로프로필	mp: 174.8-176.0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.03 (br s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H, J = 7.8, 2.2 Hz), 6.83 (ddd, 1H, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz), 4.58 (dt, 2H, J = 47.2, 5.8 Hz), 4.11 (s, 2H), 4.06 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.08 (br s, 4H), 2.08 (d 오중선, 2H, J = 26.0, 6.0 Hz); MS (ES+): m/e 345.3 (M+1); CHN ($C_{20}H_{22}F_2N_2O$ HCl) 계산치: C 63.07, H 6.09, N 7.36; 측정치: C 62.82, H 6.13, N 7.57
485	6-플루오로	2,2-디플루오로에틸	mp 165.0-166.5°C. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.08 (br s, 1H), 7.56 (dd, 1H, J = 8.7, 5.2 Hz), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.21 (d,1H, J = 2.0 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 8.7, 1.7 Hz), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.42 (tt, 1H, J = 53.9, 3.5 Hz), 4.32 (td, 2H, J = 11.3, 3.2 Hz), 4.14 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H); MS: (ES+): m/e 349.0 (M+1)
486	6-클로로	2,2-디플루오로에틸	mp 131.6-133°C: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.50 (br s, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.32 (br s, 1H), 7.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 7.8, 2.2 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.41 (tt, 1H, J = 54.4, 3.4 Hz), 4.32 (td, 2H, J = 14.8, 3.6 Hz), 4.14 (br s, 2H), 3.11 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 365.3 (M+1); CHN($C_{19}H_{19}F_2ClN_2O$•HCl•0.3 H_2O) 계산치: C 56.11; H 5.11; N 6.89; 측정치: C 56.03; H 4.95; N 7.18
487	6-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	mp 199.8-201.1°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 4.85 (t, 2H, J = 13.2 Hz), 4.13 (s, 2H), 3.10 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 433.0 (M+1); CHN($C_{20}H_{18}ClF_5N_2O$•0.97HCl) 계산치: C 51.31, H 4.08, N 5.98; 측정치: C 51.61, H 4.07, N 6.00
488	5-이소프로필	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	mp 168.5-171.0°C; MS (ES+): m/e 441.1 (M+1); CHN ($C_{23}H_{25}F_5N_2O$•HCl•0.3H_2O) 계산치: C 57.28, H 5.56, N 5.81; 측정치: C 57.10, H 5.21, N 6.03
489	5-이소프로필	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	mp 167.0-168.2 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 10.72 (br s, 1H), 7.44 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.34 (br s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.69 (tt, 1H, J = 51.6, 5.6 Hz), 5.86 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 4H, H_2O 와), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 1.24 (d, 6H, J = 6.8 Hz); MS (ES+): m/e 422.1 (M+1)

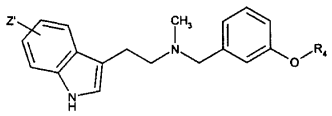
실시예 490

N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민



디클로로에탄 (15 ㎖) 중에서 N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민 (276 mg, 0.76 mmol) 및 포름알데히드 (38% 수용액 55.5 ㎖, 0.76 mmol)를 합하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 트리아세톡시 수소화붕소나트륨 (321 mg, 1.51 mmol)을 10분 동안 2회에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 메탄올 (10 ㎖)로 희석하고 빙초산 1 소적으로 급냉시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 잔류물을 수득하고, 조 잔류물을 메탄올 중에 재용해시키고 10 g SCX 컬럼에 직접 로딩하였다. 컬럼을 메탄올로 완전히 세척한 후, 메탄올 중의 2 N 암모니아로 용출시켰다. 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 오일 (239 mg, 0.64 mmol)을 메탄올 (20 ㎖) 중에 용 해시키고 메탄올 (5 ㎖) 중의 염화암모늄 (36 mg, 0.67 mmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 초음파처리한 후, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. 상기 염을 아세토니트릴-물 (1:1) 10 ㎖ 중에 용해시키고 밤새 동결건조하여 솜털같은 (fluffy) 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 디에틸 에테르 (10 ㎖) 및 아세토니트릴 (2 소적)로 분쇄하고, 여과 및 건조하여 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다: mp: 63.8-65.8°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$): 11.10 (br s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz) 7.36 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.04 (br d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.6, 1.4 Hz), 6.38 (tt, 1H, J = 54.4, 3.6, Hz), 4.50-4.02 (br m, 2H), 4.30 (td, 2H, J = 14.4, 3.2 Hz), 3.15 (br s, 4H), 2.68 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 378.9 (M+1).

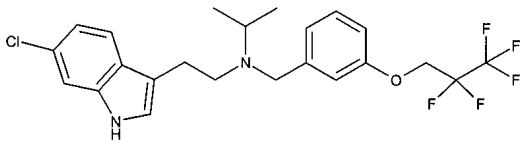
실시예 490의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
491	6-플루오로	2,2-디플루오로에틸	mp: 70.8-73.0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.01 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J = 8.8, 5.6 Hz), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.77 (td, 1H, J = 9.2, 2.0 Hz), 6.05 (tt, 1H, J = 54.8, 4.0 Hz), 4.21 (td, 2H, J = 13. 0, 4.0 Hz), 4.08 (br s, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); MS (APCI): m/e 363.1 (M+1)
492	6-플루오로	3-플루오로프로필	mp: 66.4-69.3 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6): 11.04 (s, 1H), 11.20-10.70 (br s, 1H), 7.52 (dd, 1H, J = 8.8, 5.5 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.12 (AB_q, 2H, J_{AB} = 2.4 Hz, ΔJ_{AB} = 9.8 Hz), 7.00 (br d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.84 (ddd, 1H, J = 9.9, 8.8, 2.2 Hz), 4.61 (dt, 2H, J = 47.2, 5.9 Hz), 4.44-4.03 (br m, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.17 (br s, 4H), 2.68 (br s, 3H), 2.11 (d 오중선, 2H, J = 25.6, 6.1 Hz); MS (ES+): m/e 358.9 (M+1)
493	6-클로로	3-플루오로프로필	mp: 61.4-63.4°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.14 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.13 (br d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 4.60 (dt, 2H, J = 46.8, 5.8 Hz), 4.50-4.15 (br m, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.18 (br s, 4H), 2.72 (br s, 3H), 2.11 (d 오중선, 2H, J = 26.0, 6.4 Hz); MS (APCI): m/e 375.1 (M+1)
494	6-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	mp 206.6-207.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz 7.93-7.85 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.65 (br d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.58 (br d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (br d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.21 (t, 2H, J = 13.0 Hz), 4.60 (br s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 3.14 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 447.1 (M+1); CHN ($C_{21}H_{20}ClF_5N_2O$•HCl) 계산치: C 52.19; H 4.38; N 5.80; 측정치: C 52.16; H 4.29; N 5.82

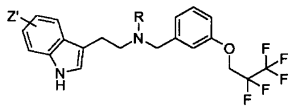
실시예 495

N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-이소프로필-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오 로프로폭시)벤질아민



메탄올-아세트산 (95:5) 20 ㎖ 중에서 N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민 (254 mg, 0.59 mmol)을 합하고 아세톤 (441 ㎖, 5.9 mmol)으로 처리한 후, 나트륨 시아노보로히드라이드로 (148 mg, 2.3 mmol) 조금씩 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반한 후, 실온에서 추가의 2일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 디클로로메탄 중의 4% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 무색의 오일로서 수득하였다. 오일 (237 mg, 0.49 mmol)을 메탄올 (15 ㎖) 중에 용해시키고 메탄올 (5 ㎖) 중의 염화암모늄 (27 mg, 0.49 mmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 초음파처리한 후, 점착성의 (tacky) 백색 고형물로 농축시켰다. 점착성의 고형물을 아세토니트릴-물 (1:1) 10 ㎖ 중에 용해시키고 동결건조하여 표제 화합물 241 mg (96%)을 염산염으로서 수득하였다: mp: 77.0-80.2°C; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d $_4$): 7.31 (br t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (br d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H, J= 8.0, 2.0 Hz), 4.52 (t, 2H, J= 12.8 Hz), 4.12 (br s, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.11 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 1.27 (br s, 6H); MS (APCI): m/e 475.1 (M+1).

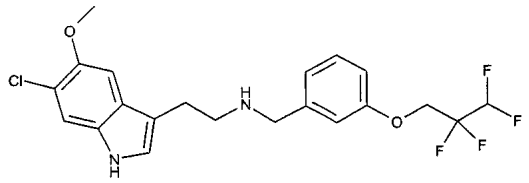
실시예 495의 방법에 따라, 하기의 화합물을 제조하였고 말레에이트로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R	데이타
496	6-클로로	프로필	mp 92.4-94.6 °C. 질량 (ES+): m/z 475.0 (M+1). $C_{23}H_{24}ClF_5N_2O$•1.0$C_4H_4O_4$•0.5H_2O 에 대한 원소 분석 계산치: C, 53.30; H, 4.93; N, 4.57. 측정치: C, 53.00; H, 4.55; N, 4.86.
497	6-클로로	에틸	mp 101.0-1-104.0 °C. 질량 (ES+): m/z 461.0 (M+1).

실시예 500

N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시벤질아민



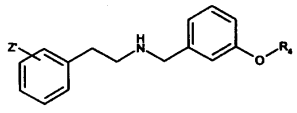
디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 5-메톡시-6-클로로트립트아민 (0.2 mmol) 및 디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 3-(2,2,3,3-테트라프로필플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (0.32 mmol)를 합하고 회전시켰다. 2시간 후, 디클로로메탄 (1 ㎖) 중 원액으로서 수소화붕소나트륨 (37.83 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 밤새 회전시킨 후, 반응 혼합물을 메탄올 1 ㎖로 희석하고 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 컬럼을 메탄올로 완전히 세척하고 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 잔류물로 농축하였다. 용출액의 TLC로 반응이 완료되지 않음을 확인하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (1 ㎖)으로 희석하고 1-메틸-2-피롤리디논 (1 ㎖) 중 수소화붕소나트륨 (37.83 mg, 1.0 mmol)의 제2 원액을 첨가하였다. 2시간 동안 회전시킨 후, 반응 혼합물을 메탄올 1 ㎖로 희석하고 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 컬럼을 메탄올로 완전히 세척하고 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 잔류물로 농축하였다. SI 컬럼상에서 추가로 정제하였다. 순수한 (straight) 에틸 아세테이트로 용출시켰다. LC 방법 1 또는 2를 사용하여 화합물을 특성화하였다. LCMS R $_t$ 254 nm에서 2.749분, 220 nm에서 2.800분; m/e 445 (M+1).

일반적인 LC 방법:

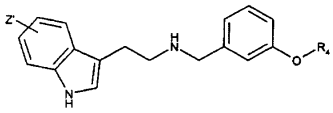
방법 1: (시마쭈 (Shimadzu) QP8000) 4.5분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐 (Metachem), 모노크롬 (monochrom) 3 미크론, 2.5 ×25.

방법 2: (시마쭈) 9분에서 10 내지 80. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.08% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 5 미크론, 4.6 ×50.

실시예 500과 유사한 방식으로 하기의 화합물을 제조하였고, 달리 언급하지 않는한 염기로서 단리되었다:



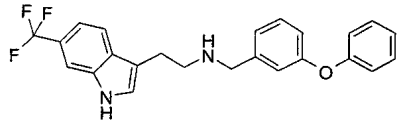
실시예번호	Z'	R_4	데이타
501	3-CF_3	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 2: LC Rf 220nm 에서 3.90 분, 264 nm 에서 3.908 분.
502	3,5-디메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 2: LC Rf 254 nm 에서 3.620 분, 220 nm 에서 3.62 분, m/e 367 (M+1).
503	3-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 220nm 에서 2.800 분, m/e 376 (M+1).
504	3-CF_3	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.885 분, m/e 410 (M+1).
506	3-클로로	2-플루오로에틸	방법 2: LC Rf 254 nm 에서 3.420 분, 220 nm 에서 3.42 분.
507	3-트리플루오로메틸	2-플루오로에틸	방법 2: LC Rf 254 nm 에서 3.580 분, 220 nm 에서 3.58 분.
508	3,5-디메톡시	2-플루오로에틸	방법 2: LC Rf 254 nm 에서 3.212 분, 220 nm 에서 3.22 분.
509	3-트리플루오로메틸	프로필	방법 2: LC Rf 254 nm 에서 3.892 분, 220 nm 에서 3.89 분.
510	2-클로로	페닐	방법 1: LCMS Rf 2854 nm 에서 2.479 분, m/e 338 (M+1).
511	3-트리플루오로메틸	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.969 분, m/e 372 (M+1).



실시예번호	Z'	R_4	데이타
512	5-메톡시 6-클로로	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 220 nm 에서 2.651 분, m/e 413 (M+1).
513	6-플루오로	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.618 분, 220 nm 에서 2.700 분, m/e 367 (M+1).
514	4- 클로로 5-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.683 분, 220 nm 에서 2.661 분, m/e 399 (M+1).
515	5-메톡시 6-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.749 분, 220 nm 에서 2.800 분, m/e 445 (M+1).
516	6-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.683 분, 220 nm 에서 2.661 분, m/e 399 (M+1).
517	4-클로로 5-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.682 분, 220 nm 에서 2.663 분, m/e 445 (M+1).
522	5-메톡시	2-플루오로에틸	방법 2: LC Rf 220 nm 에서 3.19 분.

실시예 523

N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민

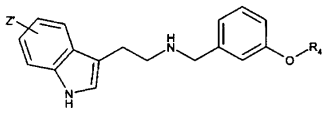


메탄올 (1 ㎖) 중의 5-트리플루오로메틸트립트아민 (0.1 mmol) 및 메탄올 (1 ㎖) 중의 3-페녹시벤즈알데히드 (0.2 mmol)를 합하고 회전시켰다. 3시간 후, 1-메틸-2-피롤리디논 (0.5 ㎖) 중 원액으로서 수소화붕소나트륨 (18 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 밤새 회전한 후, 반응 혼합물을 메탄올 1 ㎖로 희석하고, 생성된 용 액을 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 컬럼을 메탄올로 완전히 세척하고 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 용출액을 농축시켰다. SI 컬럼 상에서 추가로 정제하고 에틸 아세테이트로 용출시켜 원하는 화합물을 수득하였다. 방법 1을 사용하여 화합물을 특성화하였다. LCMS R_f 254 nm에서 2.954분, 220 nm에서 2.954분, m/e 411 (M+1).

LC 방법:

방법 1: (시마쭈 QP8000) 4.5분에서 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

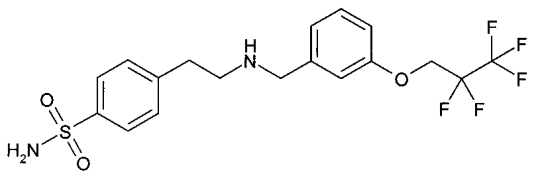
실시예 523과 유사한 절차에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 달리 언급하 지 않는한 염기로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
524	6-트리플루오로메틸	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.954 분, 220 nm 에서 2.954 분, m/e 411 (M+1).
525	6-플루오로	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.712 분, 220 nm 에서 2.712 분, m/e 361 (M+1).
526	5-메톡시 6-클로로	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.757 분, 220 nm 에서 2.757 분, m/e 407 (M+1).
527	4-클로로 5-메톡시	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.578 분, 220 nm 에서 2.577 분, m/e 373 (M+1).
528	6-트리플루오로메틸	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.850 분, 220 nm 에서 2.849 분, m/e 377 (M+1).
529	6-플루오로	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.576 분, 220 nm 에서 2.576 분, m/e 327 (M+1).
530	5-메톡시 6-클로로	프로필	방법 1: LCMS Rf 220 nm 에서 2.637 분, m/e 373 (M+1).

실시예 531

N-(2-(4-술폰아미도페닐)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민

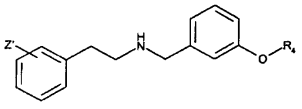


메탄올 (1 ㎖) 중의 4-술폰아미도페닐에틸아민 (0.2 mmol) 및 메탄올 (1 ㎖) 중의 3-(2,2,3,3,3-펜타프로필플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (0.32 mmol)를 합하고 회전시켰다. 1시간 후, 1-메틸-2-피롤리디논 (1 ㎖) 중 원액으로서 수소화붕소 나트륨 (18 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 밤새 회전시킨 후, 반응 혼합물을 메탄올 1 ㎖로 희석하고 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 메탄올로 완전히 세척한 후, 컬럼을 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 용출액을 잔류물로 농축시켰다. 길슨 (Gilson) UV 제조 시스템으로 추가로 정제하여 원하는 화합물을 수득하였고, 방법 1을 사용하여 상기 화합물을 특성화하였다. LCMS R_f 254 nm에서 2.345분, 220 nm에서 2.347분, m/e 439 (M+1) 461 (M+22).

LC 방법:

방법 1: (시마쭈 QP8000) 4.5분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1 % 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

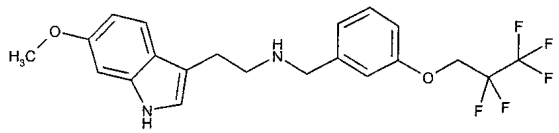
실시예 531과 유사한 절차를 이용하여 하기의 화합물을 제조하였고, 달리 언 급하지 않는한 염기로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
532	2,5-디메톡시	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.816 분, 220 nm 에서 2.815 분, m/e 420 (M+1).
533	3,4-디메톡시	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.634 분, 220 nm 에서 2.637 분, m/e 420 (M+1).
534	4-술폰아미드	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.155 분, 220 nm 에서 2.156 분, m/e 421 (M+1).
535	4-술폰아미드	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 1.816 분, 220 nm 에서 1.818 분, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
537	4-술폰아미드	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 1.606 분, 220 nm 에서 1.606 분, m/e 375 (M+22).
538	3,4-디메톡시	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.511 분, 220 nm 에서 2.511 분, m/e 364 (M+1).
539	4-술폰아미드	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 1.782 분, 220 nm 에서 1.782 분, m/e 371 (M+1), 393 (M+22).
540	2,5-디메톡시	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.359 분, m/e 352 (M+1).
541	3,4-디메톡시	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.085 분, 220 nm 에서 2.070 분, m/e 335 (M+1), 352 (M+22).
542	4-술폰아미드	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 1.816 분, 220 nm 에서 1.818 분, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
543	2,5-디메톡시	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.387 분, 220 nm 에서 2.381 분, m/e 348 (M+1).

실시예 545

N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민

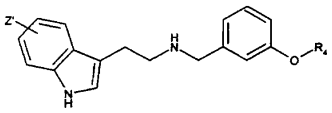


1-메틸-2-피롤리디논 (1 ㎖) 중의 아민 (0.2 mmol) 및 디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 알데히드 (0.32 mmol)를 합하고 회전시켰다. 1시간 후, 1-메틸-2-피롤리디논 (1 ㎖) 중 원액으로서 수소화붕소나트륨 (18 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 밤새 회전시킨 후, 반응 혼합물을 10% 아세트산/메탄올 1 ㎖로 희석하고 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 메탄올로 완전히 세척하고 컬럼을 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 용출액을 잔류물로 농축시켰고, 이를 길슨 UV 제조 시스템으로 추가로 정제하였다. 방법 1을 사용하여 화합물을 특성화하였다. LCMS Rf 254 nm에서 3.752분, 220 nm에서 3.753분, m/e 429 (M+1).

LC 방법:

방법 1: (시마쭈 QP8000) 4.5분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1 % 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

실시예 545와 유사한 절차에 따라 하기의 화합물을 제조하였다:



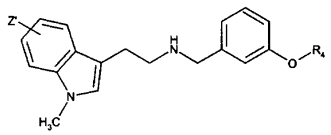
실시예 번호	Z'	R_4	데이타
546	4-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.873 분, 220 nm 에서 3.877 분, m/e 433 (M+1).
547	4-메톡시	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.828 분, 220 nm 에서 3.833 분, m/e 429 (M+1).
548	5-메톡시 2-메틸	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.802 분, 220 nm 에서 3.805 분, m/e 433 (M+1).
549	7-메톡시	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.800 분, 220 nm 에서 3.806 분, m/e 429 (M+1).
550	6-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.947 분, 220 nm 에서 3.952 분, m/e 433 (M+1).
551	4-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.695 분, 220 nm 에서 3.695 분, m/e 411 (M+1).
552	5-메톡시 2-메틸	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.654 분, 220 nm 에서 3.654 분, m/e 425 (M+1).
553	7-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.659 분, 220 nm 에서 3.661 분, m/e 411 (M+1).
554	6-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.821 분, 220 nm 에서 3.821 분, m/e 415 (M+1).
555	6-메톡시	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.169 분, 220 nm 에서 3.169 분, m/e 345 (M+1).
556	4-클로로	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.411 분, 220 nm 에서 3.412 분, m/e 347 (M+1).
557	4-메톡시	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.303 분, 220 nm 에서 3.304 분, m/e 343 (M+1).
558	5-메톡시 2-메틸	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.236 분, 220 nm 에서 3.236 분, m/e 357 (M+1).
559	7-메톡시	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.263 분, 220 nm 에서 3.264 분, m/e 343 (M+1).

560	6-클로로	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.465 분, 220 nm 에서 3.466 분, m/e 347 (M+1).
561	6-메톡시	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.190 분, 220 nm 에서 3.190 분.
562	6-클로로	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.795 분, 220 nm 에서 3.795 분, m/e 377 (M+1).
563	6-플루오로	2-플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.305 분, 220 nm 에서 3.306 분, m/e 331 (M+1).
571	4-클로로	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.668 분, 220 nm 에서 3.668 분, m/e 343 (M+1).
572	4-메톡시	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.581 분, 220 nm 에서 3.582 분, m/e 339 (M+1).
573	5-메톡시 2-메틸	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.524 분, 220 nm 에서 3.524 분, m/e 353 (M+1).
574	7-메톡시	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.553 분, 220 nm 에서 3.554 분, m/e 339 (M+1).
575	6-클로로	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.736 분, 220 nm 에서 3.736 분, m/e 343 (M+1).
576	4,6-디플루오로 5-메톡시	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.830 분, 220 nm 에서 3.832 분, m/e 423 (M+1).
577	6-메톡시	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.527 분, 220 nm 에서 3.531 분, m/e 373 (M+1).
578	4-클로로	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.749 분, 220 nm 에서 3.749 분, m/e 377 (M+1).
579	4-메톡시	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.657 분, 220 nm 에서 3.658 분, m/e 373 (M+1).
580	5-메톡시 -2-메틸	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.609 분, 220 nm 에서 3.609 분, m/e 3387 (M+1).
581	7-메톡시	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.622 분, 220 nm 에서 3.622 분, m/e 373 (M+1).
582	6-클로로	페닐	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.795 분, 220 nm 에서 3.795 분, m/e 377 (M+1).
583	4,6-디플루오로 5-메톡시	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.514 분, 220 nm 에서 3.519 분, m/e 411 (M+1).

585	4-클로로	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.418 분, 220 nm 에서 3.419 분, m/e 365 (M+1).
586	4-메톡시	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.301 분, 220 nm 에서 3.305 분, m/e 361 (M+1).
587	5-메톡시-2-메틸	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.269 분, 220 nm 에서 3.269 분, m/e 375 (M+1).
588	7-메톡시	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.265 분, 220 nm 에서 3.271 분, m/e 361 (M+1).
589	6-클로로	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.476 분, 220 nm 에서 3.476 분, m/e 365 (M+1).
590	6-플루오로	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.326 분, 220 nm 에서 3.326 분, m/e 349 (M+1).
592	6-메톡시	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.170 분, 220 nm 에서 3.176 분, m/e 357 (M+1).
593	4-클로로	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.400 분, 220 nm 에서 3.407 분, m/e 361 (M+1).
594	4-메톡시	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.326 분, 220 nm 에서 3.327 분, m/e 357 (M+1).
595	5-메톡시-2-메틸	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.277 분, 220 nm 에서 3.277 분, m/e 371 (M+1).
596	7-메톡시	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.290 분, 220 nm 에서 3.291 분, m/e 357 (M+1).
597	6-클로로	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.498 분, 220 nm 에서 3.499 분, m/e 361 (M+1).
598	6-플루오로	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.329 분, 220 nm 에서 3.330 분, m/e 345 (M+1).
600	6-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.288 분, 220 nm 에서 3.228 분, m/e 379 (M+1).
601	4-클로로	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.518 분, 220 nm 에서 3.518 분, m/e 383 (M+1).

602	4-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.427 분, 220 nm 에서 3.428 분, m/e 379 (M+1).
603	5-메톡시-2-메틸	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.378 분, 220 nm 에서 3.378 분, m/e 393 (M+1).
604	7-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.234 분, 220 nm 에서 3.255 분, m/e 379 (M+1).
605	6-클로로	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.587 분, 220 nm 에서 3.587 분, m/e 383 (M+1).

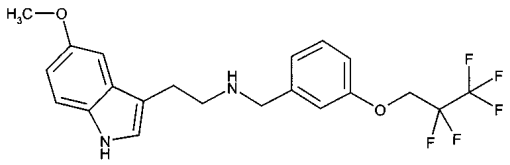
실시예 545와 유사한 절차에 따라 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
606	6-메톡시	2,2-디플루오로-에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.190 분, 220 nm 에서 3.190 분.
607	4-플루오로 5-메톡시 6-플루오로	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.390 분, 220 nm 에서 3.395 분, m/e 401 (M+1).
608	4-플루오로 6-플루오로 5-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.442 분, 220 nm 에서 3.453 분, m/e 429 (M+1).

실시예 620

N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤 질아민

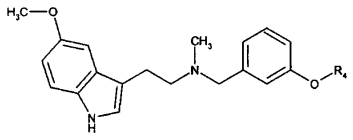


디클로로메탄 (0.5 ㎖) 중의 아민 (0.2 mmol) 및 디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 알데히드 (0.4 mmol)를 합하고 회전시켰다. 1시간 후, 1-메틸-2-피롤리디논 (1 ㎖) 중 원액으로서 트리아세톡시 수소화붕소나트륨 (82 mg, 0.8 mmol)을 첨가하고 회전시켰다. 밤새 회전시킨 후, 반응 혼합물을 메탄올 1 ㎖로 희석하고 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 메탄올로 완전히 세척한 후, 컬럼을 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 용출액을 잔류물로 농축시켰고, 이를 길슨 UV 제조 시스템으로 추가로 정제하였다. 방법 3을 이용하여 화합물을 특성화하였다. LCMS R_f 254 nm에서 4.823분, 220 nm에서 4.823분, m/e 443 (M+1).

LC 방법:

방법 3: (시마쭈 QP8000) 4.5분에 5 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

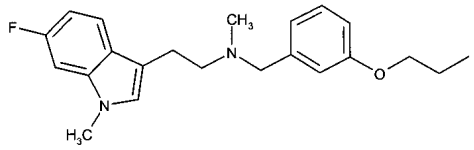
실시예 620과 유사한 절차를 이용하여 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	R^4	데이타
622	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	방법 3: LCMS Rf 254 nm 에서 4.681 분, 220 nm 에서 4.692 분, m/e 425 (M+1).
623	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 3: LCMS Rf 254 nm 에서 4.639 분, 220 nm 에서 4.643 분, m/e 393 (M+1).

실시예 624

N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-프로폭시벤질아민

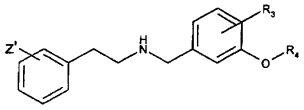


1-메틸-2-피롤리디논 (0.5 ㎖) 중의 N-메틸-N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아민 (0.2 mmol) 및 디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 3-프로필옥시벤즈알데히드 (0.32 mmol)를 합하고 회전시켰다. 밤새 회전시킨 후, 1-메틸-2-피롤리디논 (0.5 ㎖) 중 원액으로서 수소화붕소나트륨 (1.0 mmol)을 첨가하고 회전시켰다. 3시간 동안 회전시킨 후, 반응 혼합물을 10% 아세트산/메탄올 1 ㎖로 희석하고 생성된 용액을 2 g SCX 컬럼에 직접 적용시켰다. 메탄올로 완전히 세척한 후, 컬럼을 2 M 암모니아-메탄올로 용출시키고 용출액을 잔류물로 농축시켰고, 이를 길슨 UV 제조 시스템으로 추가로 정제하였다.

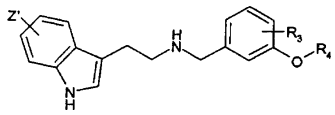
LC 방법:

방법 1: (시마쭈 QP8000) 4.5분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1 % 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

실시예 624에서 밝혀진 것과 유사한 절차에 따라 하기의 화합물을 제조하였다:

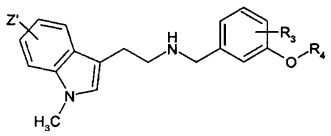


실시예번호	Z'	R_3	R_4	데이타
625	3-트리플루오로메틸 4-플루오로	4-CH_3	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.214 분, 220 nm 에서 3.213 분, m/e 371 (M+1).
626	3-트리플루오로메틸 4-플루오로	H	3,3,3-트리플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.042 분, 220 nm 에서 3.042 분, m/e 410 (M+1).
627	3-트리플루오로메틸 4-플루오로	H	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.828 분, 220 nm 에서 2.828 분, m/e 378 (M+1).
628	3-트리플루오로메틸 4-플루오로	H	2,2,3,3,3 펜타플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.196 분, 220 nm 에서 3.196 분, m/e 446 (M+1).
629	3-트리플루오로메틸 4-플루오로	H	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.984 분, 220 nm 에서 2.984 분, m/e 396 (M+1).
630	3-트리플루오로메틸 4-플루오로	H	3-플루오로프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.855 분, 220 nm 에서 2.855 분, m/e 374 (M+1).



실시예번호	Z'	R_3	R_4	데이타
632	5-플루오로 6-클로로	4-메틸	프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.141 분, 220 nm 에서 3.140 분, m/e 375 (M+1).
633	6-트리플루오로메틸	H	3,3,3-트리플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.065 분, 220 nm 에서 3..066 분, m/e 431 (M+1).
634	5-플루오로 6-클로로	H	3,3,3-트리플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.977 분, 220 nm 에서 2.977 분, m/e 415 (M+1).
635	5,6-디플루오로	H	3,3,3-트리플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.871 분, 220 nm 에서 2.872 분, m/e 399 (M+1).
636	6-트리플루오로메틸	H	3,3,3-트리플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.065 분, 220 nm 에서 3.066 분, m/e 431 (M+1).
637	5-플루오로 6-클로로	H	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.782 분, 220 nm 에서 2.782 분, m/e 383 (M+1).
638	5,6-디플루오로	H	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.655 분, 220 nm 에서 2.655 분, m/e 367 (M+1).
639	6-트리플루오로메틸	H	2,2-디플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.876 분, 220 nm 에서 2.875 분, m/e 399 (M+1).
640	6-트리플루오로메틸	H	2,2,2 트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.009 분, 220 nm 에서 3.009 분, m/e 417 (M+1).
641	5-플루오로 6-클로로	H	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.135 분, 220 nm 에서 3.135 분, m/e 451 (M+1).

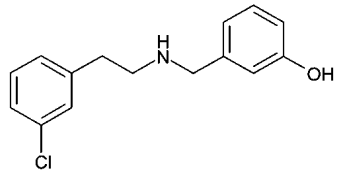
642	5,6-디플루오로	H	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.027 분, 220 nm 에서 3.027 분, m/e 435 (M+1).
643	6-트리플루오로메틸	H	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.202 분, 220 nm 에서 3.202 분, m/e 467 (M+1).
645	5,6-디플루오로	H	2,2,2-트리플루오로 에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.982 분, 220 nm 에서 2.982 분, m/e 396 (M+1).
646	6-트리플루오로메틸	H	2,2,2-트리플루오로에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.009 분, 220 nm 에서 3.009 분, m/e 417 (M+1).
647	5-플루오로 6-클로로	H	3-플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.796 분, 220 nm 에서 2.796 분, m/e 379 (M+1).
648	5,6-디플루오로	H	3-플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.644 분, 220 nm 에서 2.646 분, m/e 363 (M+1).
649 A	6-트리플루오로메틸	H	3-플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.900 분, 220 nm 에서 2.900 분, m/e 395 (M+1).



실시예번호	Z'	R_3	R_4	데이타
631	6-플루오로	4-메틸	프로필	방법 1: LCMS Rf 220 nm 에서 3.152 분, m/e 355 (M+1).
633A	6-플루오로	H	3,3,3-트리플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.949 분, 220 nm 에서 2.953 분, m/e 395 (M+1).
640A	6-플루오로	H	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 3.112 분, 220 nm 에서 3.117 분, m/e 431 (M+1).
649	6-플루오로	H	2,2,2-트리플루오로 에틸	방법 1: LCMS Rf 254 nm 에서 2.895 분, 220 nm 에서 2.898 분, m/e 381 (M+1).

실시예 650

N-2-(3-클로로페닐)에틸-3-히드록시벤질아민



메탄올 40 ㎖ 중에서 2-(3-클로로페닐)에틸아민 (1.866 gm; 15.28 mmol) 및 3-히드록시벤즈알데히드 (1.567 gm; 10.07 mmol)를 합하고, 실온에서 20분 동안 교반하고 수소화붕소나트륨 (0.950 gm; 25.1 mmol)으로 한꺼번에 처리하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15시간 후, 물 (10 ㎖)을 첨가하고 메탄올을 회전 증발로 제거하였다. 상기 슬러리에 물 (25 ㎖) 및 디클로로메탄 (50 ㎖)을 첨가하고, 층을 분리하고 디클로로메탄 (50 ㎖)으로 수성층을 추출하였다. 합한 유기층들을 포화 염수 (3회)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 650A

N-t-부톡시카르보닐-N-2-(3-클로로페닐)에틸-3-히드록시벤질아민

N-2-(3-클로로페닐)에틸-3-히드록시벤질아민, 디클로로메탄 (40 ㎖) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.556 gm; 7.131 mmol) 및 트리에틸아민 (1.0 ㎖; 7.2 mmol)을 합하였다. 18시간 후, 물 (50 ㎖)에 붓고 층을 분리하고, 디클로로메탄으 로 수성층을 추출하였다. 합한 유기층들을 물로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

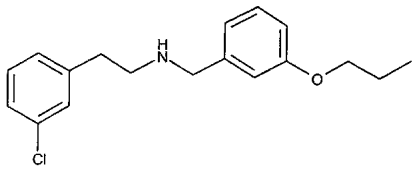
실시예 651

N-t-부톡시카르보닐-N-2-(3-클로로페닐)에틸-3-프로폭시벤질아민

물 (0.8 ㎖) 중의 50% 수산화나트륨 용액을 톨루엔 (1 ㎖) 중 N-t-부톡시카르보닐-N-2-(3-클로로페닐)에틸-3-히드록시벤질아민 (46.7 mg, 0.129 mmol), n-프로필 요오다이드 (0.17 mg, 1.00 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (18 mg, 0.057 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1200 rpm에서 교반하고 50 내지 54℃에서 가열하였다. 64.5시간 후, 혼합물을 물 5 ㎖에 붓고 상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 중탄산나트륨 용액, 이어서 포화 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (ES+): m/e (M+1) 404. TLC (헥산 중의 20% EtOAc, R_f 0.54).

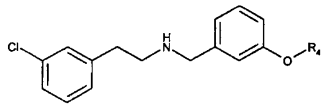
실시예 652

N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민



메탄술폰산 (70 uL)을 디클로로메탄 (4 ㎖) 중의 N-t-부톡시카르보닐-N-2-(3-클로로페닐)에틸-3-프로폭시벤질아민 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 10% Na_2CO_3 수용액 (2 ㎖)을 첨가하고 층을 분리하고, 유기층들을 질소 흐름 중에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올 중의 5% 아세트산 4 ㎖ 중에 용해시키고 1 gm SCX 컬럼에 통과시키고, 메탄올 중의 1 M 암모니아로 용출시켜 표제 화합물을 수득하였다: MS (ES+): m/e (M+1). HPLC (7.5분에 걸쳐 10 내지 90% 물/아세토니트릴, Tr = 4.490분).

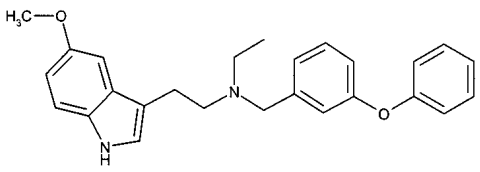
실시예 651 및 652와 유사한 절차에 따라 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	R_4	데이타
654	에틸	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 4.223 분; m/e 298.9 (M+1)
655	부틸	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 4.715 분; m/e 317.9 (M+1)
656	헥실	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 5.137 분; m/e 345.9 (M+1)
658	알릴	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 4.373 분; m/e 301.9(M+1)
660	피리딘-2-일메틸	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 3.547 분; m/e 352.9 (M+1)
661	피리딘-3-일메틸	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 3.487 분; m/e 352.9 (M+1)
662	피리딘-4-일메틸	방법 1: LCMS Rf 254/220 nm 에서 3.455 분; m/e 352.9 (M+1)

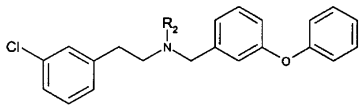
실시예 665

N-(2-(5-메톡시-1-에틸-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸-3-페닐옥시벤질아민

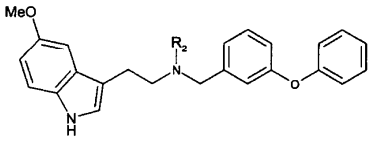


아세트알데히드 (0.080 ㎖; 0.77 mmol)를 디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페닐옥시벤질아민 (유리 염기, 55.5 mg, 0.149 mmol) 용액에 첨가한 후, 디클로로메탄 (1 ㎖) 중의 트리아세톡시 수소화붕소나트륨 (64 mg; 0.30 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 44시간 후, 메탄올 (0.5 ㎖)을 첨가하여 급냉시키고, 질소 흐름 중에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올 중의 5% 아세트산 4 ㎖ 중에 용해시키고, 1 gm SCX 컬럼에 통과시켜 부분적으로 정제하고, 메탄올 중의 1 M 암모니아로 용출시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 제조용 HPLC (C-18 컬럼, 유속 20 ㎖/분, 12분 동안 5 내지 90% 물/아세토니트릴)로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (ES+): m/e (M+1); HPLC: (10분에 걸쳐 10 내지 90% 물/아세토니트릴, Tr = 5.25분).

실시예 665와 유사한 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	R_2	데이타
666	메틸	LC 방법 2: Rf 254/220 nm 에서 5.12 분; m/e 351.9 (M+1)
667	에틸	LC 방법 2: Rf 254/220 nm 에서 5.25 분; m/e 365.9 (M+1)



실시예 번호	R_2	데이타
668	에틸	LC 방법 2: Rf 254/220 nm 에서 4.98 분; m/e 401.09 (M+1)

실시예 670

3-프로폭시벤즈알데히드

2-부탄온 (100 ㎖) 중에서 3-히드록시벤즈알데히드 (7.50 gm; 61.4 mmol), n-프로필 요오다이드 (17.3 gm; 102 mmol) 및 탄산칼륨 (16.90 gm; 122 mmol)을 합하고 환류하였다. 17시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 용액을 기울여 따라내고 회전 증발시켜 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (150 ㎖) 및 물 (150 ㎖) 사이에서 분배시키고, 층을 분리하고 수성층을 디에틸 에테르 (2 ×100 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 합하고 물, 1 N NaOH, 이어서 물로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조 시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 증류하여 표제 화합물을 수득하였다: bp: 122-125℃ (15 mm); TLC (10% Et_2O/헥산; R_f 0.35).

실시예 671

3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤즈알데히드

톨루엔술포닐 클로라이드 (7.43 gm; 39.0 mmol) 및 피리딘 (50 ㎖)의 혼합물을 0℃로 냉각시키고 3,3,3-3,3,3-트리플루오로프로판올 (2.23 gm; 19.5 mmol)을 첨가하고 혼합물을 3℃에서 저장하였다. 48시간 후, 반응 혼합물을 빙수 350 ㎖에 붓고 디에틸 에테르 (3 ×125 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 합하고 5 N HCl, 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜 3,3,3-트리플루오로프로필 토실레이트를 수득하였다. 상기 물질을 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

DMF (80 ㎖) 중에서 3,3,3-트리플루오로프로필 토실레이트 (4.057 gm; 15.12 mmol), 3-히드록시벤즈알데히드 (1.85 gm; 15.12 mmol) 및 K_2CO_3 (4.15 gm; 30.0 mmol)를 합하고 100℃에서 가열하였다. 18시간 후, 실온으로 냉각하고 물 (200 ㎖)로 희석하고 디클로로메탄 (2 ×200 ㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고 물 (100 ㎖), 0.1 M NaOH (2 ×100 ㎖), 포화 중탄산나트륨 (100 ㎖) 및 포화 염수 (100 ㎖)로 순차적으로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축시켰다. 실리카 겔상 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)하여 표제 생성물을 수득하였다.

실시예 672

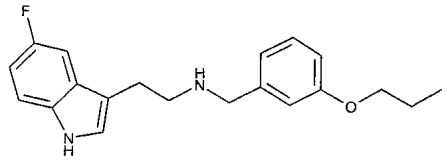
3-(2-플루오로에톡시)벤즈알데히드

2-부탄온 (100 ㎖) 중에서 1-브로모-2-플루오로에탄 (4.575 g; 36.0 mmol), 3-히드록시벤즈알데히드 (4.103 gm; 33.60 mmol) 및 K_2CO_3 (7.05 gm; 51.0 mmol)을 합하고 환류시켰다. 18시간 후, 혼합물을 상온으로 냉각시키고 농축시키고 물 100 ㎖ 및 디클로로메탄 100 ㎖ 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고 디클로로메탄 (2 ×75 ㎖)으로 수성층을 추출하였다. 유기층들을 합하고 염수 (2 ×150 ㎖), 1 M NaOH (2 ×100 ㎖), $NaHCO_3$ (포화, 100 ㎖) 및

염수 (150 ㎖)로 순차적으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축시키고 실리카 겔상 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% 디에틸 에테르)하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 673

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민



메탄올 (2 ㎖) 중에서 3-프로폭시벤즈알데히드 (29.6 mg; 0.18 mmol) 및 5-플루오로트립트아민 (14.2 mg; 0.080 mmol)를 합하였다. 디글림 중의 수소화붕소나트륨 용액 (0.5 M 용액 1 ㎖; 0.50 mmol)을 첨가하고 교반하였다. 63 시간 후, 질소 흐름 중에 실온에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고 메탄올 중의 5% 아세트산으로 미리 세정된 1 gm SCX 컬럼에 첨가하였다. 생성물을 SCX 컬럼으로부터 메탄올 중의 1 M 암모니아로 용출시켜 표제 화합물을 수득하였다: MS (ES+): m/e (M+1); HPLC (10분에 걸쳐 10 내지 90% 물/아세토니트릴), Tr = 4.08분.

일반적인 LC 방법:

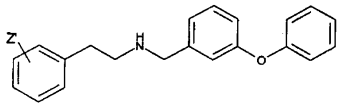
방법 1: (HP 1100 LC 시스템의 시마쭈 클래스 VP HPLC 및 마이크로매스 플랫폼 (Micromass Platform) LC) 7.5분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

방법 2: (HP 1100 LC 시스템의 시마쭈 클래스 VP HPLC 및 마이크로매스 플랫폼 LC) 10분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

방법 3: (HP 1100 LC 시스템의 워터스 밀레니엄 (Waters Millennium) HPLC 및 마이크로매스 플랫폼 LC) 10분에 10 내지 100. 용매 A: 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.08% 트리플루오로아세트산. 컬럼: YMC, 5 미크론, 2.5 ×25.

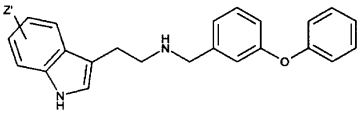
방법 4: (시마쭈 QP8000) 4.5분에 10 내지 90. 용매 A: 물 0.1% 트리플루오로아세트산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼: C18 메타켐, 모노크롬 3 미크론, 2.5 ×25.

실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

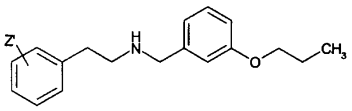


실시예 번호	Z'	데이타
675	2-플루오로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.18 분; m/e 322.0 (M+1)
676	3-플루오로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.23 분; m/e 322.0 (M+1)
677	4-클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.48 분; m/e 337.9 (M+1)
678	4-히드록시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.62 분; m/e 320.0 (M+1)
679	2-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.30 분; m/e 334.0 (M+1)
680	4-브로모 3-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.50 분; m/e 411.9 (M+1)
681	4-플루오로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.22 분; m/e 322.0 (M+1)
682	2-클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.36 분; m/e 338.0 (M+1)
683	4-브로모	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.55 분; m/e 383.91 (M+1)
684	4-메틸	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.42 분; m/e 318.0 (M+1)
685	3-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.19 분; m/e 334.0 (M+1)
686	4-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.15 분; m/e 334.0 (M+1)
687	2-에톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.55 분; m/e 348.0 (M+1)
688	4-에톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.43 분; m/e 348.0 (M+1)
689	4-페녹시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 5.00 분; m/e 396.0 (M+1)
690	4-술폰아미드	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.46 분; m/e 383.0 (M+1)
691	3,4-디클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.74 분; m/e 372.0 (M+1)
692	2,5-디클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.74 분; m/e 372.0 (M+1)
693	2,6-디클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.51 분; m/e 372.0 (M+1)
694	2,5-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.31 분; m/e 364.0 (M+1)
695	2,3-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.24 분; m/e 364.0 (M+1)
696	3,5-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.26 분; m/e 364.0 (M+1)
697	3-에톡시-4-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.14 분; m/e 378.0 (M+1)

실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:

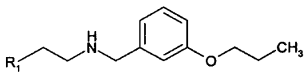


실시예 번호	Z'	데이타
698	5-메틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.852 분; m/e 357 (M+1)
699	5-클로로	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.893 분; m/e 377 (M+1)



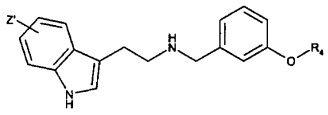
실시예 번호	Z'	데이타
700	2-플루오로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.90 분; m/e 288.0 (M+1)
701	3-플루오로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.95 분; m/e 288.0 (M+1)
702	4-플루오로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.96 분; m/e 288.0 (M+1)
703	2-클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.23 분; m/e 303.9 (M+1)
704	4-클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.12 분; m/e 303.9 (M+1)
705	4-브로모	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.33 분; m/e 347.9 (M+1)
706	4-메틸	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.17 분; m/e 284.0 (M+1)
707	4-히드록시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.26 분; m/e 286.0 (M+1)
708	2-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.03 분; m/e 300.0 (M+1)
709	3-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.91 분; m/e 300.0 (M+1)
710	4-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.91 분; m/e 300.0 (M+1)
711	3-에톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.31 분; m/e 314.0 (M+1)
712	4-에톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.14 분; m/e 314.0 (M+1)
713	4-페녹시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.77 분; m/e 362.0 (M+1)
714	4-술폰아미드	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.06 분; m/e 349.0 (M+1)
715	3,4-디클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.52 분; m/e 337.9 (M+1)
716	2,5-디클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.51 분; m/e 337.9 (M+1)
717	2,6-디클로로	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.28 분; m/e 337.9 (M+1)
718	3,4-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.59 분; m/e 330.0 (M+1)
719	2,5-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.04 분; m/e 330.0 (M+1)
720	2,3-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.96 분; m/e 330.0 (M+1)
721	3,5-디메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.99 분; m/e 330.0 (M+1)
722	3-브로모 4-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.22 분; m/e 379.9 (M+1)
723	4-에톡시-3-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.88 분; m/e 344.0 (M+1)
724	3-에톡시-4-메톡시	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.84 분; m/e 344.0 (M+1)

실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	R_1	데이타
725	피리딘-2-일	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 2.38 분; m/e 271.0 (M+1)
726	피리딘-3-일	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 2.25 분; m/e 271.0 (M+1)
727	피리딘-4-일	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 2.21 분; m/e 271.0 (M+1)
729	7-메틸-1H-인돌-3-일	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.19 분; m/e 323.0 (M+1)
730	6-메톡시-1H-인돌-3-일	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.90 분; m/e 339.0 (M+1)
731	티오펜-3-일	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 3.70 분; m/e 275.9 (M+1)
732	5-메틸-1H-인돌-3-일	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.680 분; m/e 323 (M+1)
733	5-클로로-1H-인돌-3-일	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 4.019 분; m/e 344 (M+1)

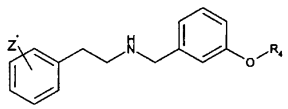
실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
734	5-메틸	2-플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.381 분; m/e 327 (M+1)
735	5-플루오로	2-플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.300 분; m/e 331 (M+1)
736	5-메틸	2,2-디플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.520 분; m/e 345 (M+1)
737	5-플루오로	2,2 디플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.445 분; m/e 349 (M+1)
738	5-클로로	2,2-디플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.598 분; m/e 365 (M+1)
739	5-플루오로	4,4,4-트리플루오로부틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 3.017 분; m/e 395 (M+1)
740	5-플루오로	2,2,2-트리플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.787 분; m/e 367 (M+1)
741	5-메톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.681 분; m/e 379 (M+1)
742	5-클로로	4,4,4-트리플루오로부틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 3.151 분; m/e 411 (M+1)
743	5-플루오로	3-플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.475 분; m/e 345 (M+1)
744	5-메톡시	3,3,3-트리플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.889 분; m/e 393 (M+1)
745	5-클로로	3-플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.628 분; m/e 361 (M+1)
746	5-플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.680 분; m/e 399 (M+1)
747	5-메틸	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.756 분; m/e 397 (M+1)
748	5-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.820 분; m/e 417 (M+1)
750	5-플루오로	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.833 분; m/e 417 (M+1)
751	5-메틸	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.908 분; m/e 415 (M+1)

752	5-클로로	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.784 분; m/e 433 (M+1)
754	5-메틸	3-플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.457 분; m/e 341 (M+1)
755	5-메톡시	4,4,4-트리플루오로부틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.931 분; m/e 406 (M+1)
756	5-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.795 분; m/e 411 (M+1)
757	5-클로로	2-플루오로에틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.477 분; m/e 347 (M+1)

실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
758	3-트리플루오로메틸	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.650 분; m/e 410 (M+1)
759	3-트리플루오로메틸	4,4,4-트리플루오로부틸	LC 방법 4: Rf 254/220 nm 에서 2.761 분; m/e 406 (M+1)

실시예 760

3-트리플루오로메톡시펜에틸아민

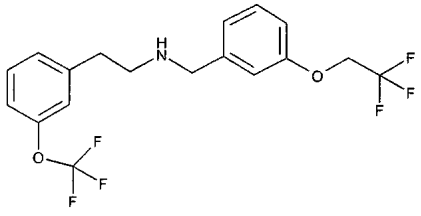
니트로메탄 (1.8 g, 30 mmol), 에탄올 (4 ㎖) 및 10 N NaOH (0.1 ㎖)를 합하였다. 3-트리플루오로메톡시벤즈알데히드 (5.0 g, 28.6 mmol)를 첨가하고 교반하였다. 20시간 후, 에틸 아세테이트에 붓고 물로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔상 크로마토 그래피하여 2-니트로-1-(3-트리플루오로에톡시페닐)에탄올을 수득하였다: MS (M-1) 250; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.45 (1 H, t, J = 8.4 Hz), 7.36-7.30 (2 h, m), 7.24-7.20 (1 h, m), 5.51 (1 h, dt, J = 8.8 및 4.0 Hz), 4.62-4.51 (2 H, m).

디클로로메탄 (50 ㎖) 중에서 2-니트로-1-(3-트리플루오로에톡시페닐)에탄올 (6.1 g, 24.2 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (2.02 ㎖)를 합하고 빙조에서 냉각시켰다. 0℃ 근처의 온도로 유지하면서 트리에틸아민 (7.28 ㎖)을 적가하였다. 2시간 후, 에틸 아세테이트에 붓고 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 여과한 후 잔류물로 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔상 크로마토그래피하여 3-(2-니트로비닐)-1-트리플루오로에톡시벤젠을 수득하였다: MS (MH^+) 234; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.97 (1 H, d, J = 13.6 Hz), 7.57 (1 H, d, J = 13.6 Hz), 7.53-7.48 (2 H, m), 7.40-7.35 (2 H, m).

3-(2-니트로비닐)-1-트리플루오로에톡시벤젠 (3.0 g, 12.88 mmol) 및 메탄올 (50 ㎖) 및 농축 HCl (5 ㎖)을 합하고, PtO_2 (0.6 g)의 존재하에 상온 및 50 psi (340 kPa)에서 수소화하였다. 5시간 후, 촉매로 여과하고 여액을 1 N HCl (50 ㎖)로 희석하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성층을 분리하고 2 N NaOH (100 ㎖)로 중화시키고 에테르로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 여과한 후에 농축하여 추가의 정제 없이 사용할 수 있는 표제 화합물을 수득하였다. MS (MH+) 206; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.32 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.18-7.06 (3 H, m), 2.98 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 2.77 (2 H, t, J = 7.2 Hz).

실시예 761

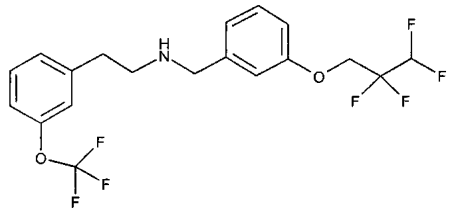
N-(2-(3-트리플루오로메톡시페닐)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤질아민



에탄올 (30 ㎖) 중에서 트리플루오로메톡시펜에틸아민 (400 mg, 1.95 mmol) 및 3-(2-트리플루오로에톡시)벤즈알데히드 (596 mg, 2.92 mmol) 및 4Å 분자체 (4.0 g)를 합하고 환류하였다. 4.5시간 후, 기울여 따라내고 $NaBH_4$ (221 mg, 5.85 mmol)로 처리하였다. 1시간 후, 증발시키고 5 N NaOH 및 디클로로메탄 사이에서 분배시켰다. 유기층들을 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과 및 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 HPLC로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 HCl 염을 백색 고형물로서 수득하였다: MS (MH^+) 394; ^{1}H (DMSO-d6) 9.48 (2 H, br s), 7.48 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.34 (1 H, s), 7.32-7.21 (4 H, m), 7.11 (1 H, dd, J = 8.4 및 2.8 Hz), 4.79 (2 H, q, J = 8.8 Hz), 4.15 (2 H, s), 3.22-3.12 (2 H, m), 3.11-3.04 (2 H, m).

실시예 762

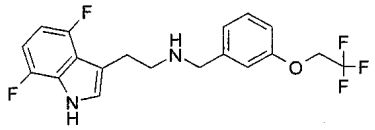
N-(2-(3-트리플루오로메톡시페닐)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)벤질아민



실시예 761의 방법으로 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 HCl 염을 백색 고형물로서 수득하였다: MS (MH^+) 426; ^{1}H (DMSO-d6) 9.42 (2 H, br s), 7.48 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.32-7.26 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 7.11 (1 H, dd, J = 8.4 및 2.8 Hz), 6.70 (1 H, tt, J =52 및 5.2 Hz), 4.62 (2 H, t, J = 13.6 Hz), 4.15 (2 H, s), 3.22-3.12 (2 H, m), 3.10-3.02 (2 H, M).

실시예 763

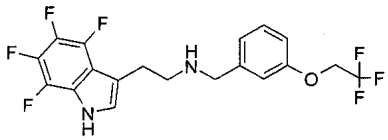
N-(2-(4,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민



2-(4,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아민 (483 mg, 2.46 mmol) 및 에탄올 (45 ㎖)을 합하고 교반하였다. 10분 후, 3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈알데히드 (502 mg, 2.46 mmol) 및 무수 황산나트륨 (3.5 g)으로 처리하고 질소하에서 교반하고 70℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응물을 진공 필터로 냉각시키고 황산나트륨을 제거하고, 자기 교반기가 장착된 500 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에서 수소화붕소나트륨 (279 mg, 7.38 mmol)으로 처리하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 빙초산 3 소적으로 조심스럽게 처리하여 과량의 수소화물을 급냉시켰다. 용매를 진공하에 제거하고 조 물질을 메탄올 중에 재용해시켰다. 메탄올로 완전히 세척함으로써 10 g SCX 컬럼으로 정제하고, 메탄올 중의 2 N 암모니아로 용출시키고 진공하에 농축하여 표제 화합물을 밀짚 (straw) 색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기 (800 mg, 2.08 mmol)를 메탄올 (15 ㎖) 중에 용해시키고, 메탄올 (5 ㎖) 중의 염화암모늄 (111 mg, 2.08 mmol) 용액으로 처리함으로써 염산염을 제조하였다. 혼합물을 10분 동안 초음파처리한 후, 진공하에 농축하여 백색 고형물을 수득하였다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: mp 208.5-210.0 ℃; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.79 (br s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 7.39 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz) 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.11 (dd, 1H, *J*= 2.6, 8.2 Hz), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 4.77 (q, 2H, *J*= 8.8 Hz), 4.16 (s, 4H), 3.12-3.16 (m, 4H); MS (APCI): m/e 385.1 (M+1); CHN ($C_{19}H_{17}F_5N_2O \cdot HCl$) 계산치: C 54.23, H 4.31, N 6.66; 측정치: C 54.20, H 4.30, N 6.66.

실시예 764

N-(2-(4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민



실시예 763과 유사한 방법으로, 2-(4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아민 (484 mg, 2.08 mmol), 에탄올 (45 ㎖), 3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈알데히드 (425 mg, 2.08 mmol), 무수 황산나트륨 (3.5 g), 수소화붕소나트륨 (236 mg, 6.24 mmol)을 사용하여 표제 화합물의 유리 염기를 밀짚 색의 고형물로서 수득하였다. 염화메틸렌으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp 107.2-108.2℃. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.92 (br s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, *J*= 2.4, 8.0 Hz) 4.68 (q, 2H, *J*= 8.8 Hz), 3.70 (s, 2H), 2.88 (t, 2H, *J*=7.2 Hz) 2.75 (t, 2H, *J*=7.2 Hz). MS (ES+): m/e 421.1 (M+1). CHN ($C_{19}H_{15}F_7N_2O \cdot 1 HCl \cdot 0.20H_2O$) 계산치: C 53.83, H 3.66, N 6.61; 측정치: C 53.75, H 3.33, N 6.

실시예 765

5-트리플루오로메틸트립트아민

질소하에 2 L 둥근 바닥 플라스크에서 4-트리플루오로메틸아닐린 (32.2 g, 199.8 mmol) 및 디클로로메탄 (600 ㎖)을 합하고 0℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (150 ㎖) 중의 tert-부틸하이포클로라이트 (빛으로부터 보호됨) (22.8 g, 210 mmol)을 첨가하고 약 -65 내지 -70℃에서 총 45분 동안 교반하였다. 35분에, 디클로로메탄 (150 ㎖) 중의 메틸티오아세트알데히드 디메틸아세탈 (30 g, 220.2 mmol) 용액을 첨가하였다. 45분에, -70℃에서 디클로로메탄 (80 ㎖) 중의 트리에틸아민 (31.2 ㎖, 22.78 g, 225.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 하였다. 물로 세척하고 건조한 상태로 증발시켜 오일 72 g을 수득하였다.

오일을 톨루엔 (600 ㎖) 중에 용해시키고 트리에틸아민 (60 ㎖)을 첨가하였다. 환류하에 가열하였다. 24시간 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 진공하에 건조하여 7a 잔류물을 수득하였다. 잔류물, 디에틸 에테르 (600 ㎖) 및 2 N HCl (500 ㎖)을 합하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 수성층을 분리하고 유기층들을 물 및 포화 $NaHCO_3$로 연속적으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 시클로헥산-에틸 아세테이트 (8/2, v/v)로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하고, 예상물질을 함유하는 분획들을 모으고 증발시켜 2-메틸티오-5-트리플루오로메틸-1H-인돌 33.8 g을 수득하였다.

습기 있는 라니 니켈 (330 g), 2-메틸티오-5-트리플루오로메틸-1H-인돌 (33.8 g, 146.2 mmol) 및 무수 에탄올 (850 ㎖)을 합하고 교반하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 셀라이트를 에탄올 (500 ㎖)로 세척하였다. 여액을 건조한 상태로 증발시키고, 톨루엔 (20 ㎖)을 첨가하고 증발시키고 건 조하여 5-트리플루오로메틸인돌을 수득하였다: mp=55-60℃.

5-트리플루오로메틸인돌 (24 g, 130 mmol)을 무수 디에틸 에테르 (288 ㎖) 중에 용해시키고, 10℃로 냉각시키고 염화옥살릴 (12 ㎖)을 10분 동안 적가하고 (발열 반응) 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 추가량의 염화옥살릴 (3 ㎖)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하여 고형물을 수득하였다. 고형물을 수집하고 무수 디에틸 에테르 (20 ㎖)로 세척하고 건조하여 2-(5-(트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸 클로라이드를 수득하였다.

2-(5-(트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸 클로라이드 및 NH_4OH 1 N (700 ㎖)을 합하고 현탁액을 격렬하게 교반하였다. 3시간 후, 2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세트아미드를 수집하였다.

냉각시킨 빙조하에서 $LiAlH_4$ (37.95 g, 1.00 mol)를 THF (650 ㎖)에 첨가하였다. THF (600 ㎖) 중의 $AlCl_3$ (50 g, 375 mmol) 용액을 제조하고 5 내지 10℃에서 45분 동안 $LiAlH_4$ 용액에 적가하였다. 약 5℃의 온도로 유지하면서, THF (600 ㎖) 중 2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세트아미드 (21.4 g, 83.5 mmol) 용액을 첨가하고, 상온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수로 냉각시키고 약 30℃ 미만의 온도로 유지하면서 30% NaOH (100 ㎖)로 처리하였다. 약 30분 동안 교반한 후, 여과하고 THF (2 L)로 세척하고 여액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고 디에틸 에테르 중 HCl 용액을 첨가함으로써 (산성일 때까지) HCl 염을 형성하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고 감압하에 건조하여 표제 화합물의 염산염을 수득하였다.

상기 염산염을 에틸 아세테이트로 기본 추출하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 건조한 상태로 증발시킴으로써 표제 화합물을 추가로 정제하여, 디에틸 에테르 중의 염산염을 형성할 수 있다.

실시예 766

3-프로폭시벤즈알데히드

3-히드록시벤즈알데히드 (790 g), K_2CO_3, (1627 g) 및 DMF (8 L)를 합하였다. 1-요오도프로판 (1000 g)을 첨가하고 105℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 약 50℃로 냉각시키고 물 (15 L)을 첨가하고, 약 실온으로 계속 냉각시키고 톨루엔 (10 L)을 첨가하였다. 유기층들을 분리하고 수성상을 톨루엔 (2 ×10 L)으로 추출하고, 유기상을 합하고 NaOH 1 N (2 ×5.8 L)로 세척하고 합한 유기층들을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 777

N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민

무수 EtOH 390 ㎖ 중에서 3-프로폭시벤즈알데히드 (14.05 g, 0.0856 mole) 및 5-메톡시트립트아민 (13.64 g, 0.0717 mole)을 합하였다. 분자체 (19.2 g)를 첨가하고 현탁액을 환류 가열하였다. 4시간 후, 실온으로 냉각하고 $NaBH_4$ (37.32 g, 0.2146 mole)를 3회에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 여과하고, 여액을 약 1

00 g의 질량으로 증발시키고 물 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 분리한 후, 수성상을 디클로로메탄으로 세척하고 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

표제 화합물 및 이소프로판올 (250 ㎖)을 합하고 EtOH (33 ㎖, 2.5 N) 중의 HCl 용액을 서서히 첨가하였다. 환류 가열하고 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각하고 2시간 동안 교반하여 고형물을 수득하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고 이소프로판올을 세척하고 건조하여 표제 화합물의 염산염을 수득하였다.

실시예 778

2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 토실레이트

2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판-1-올 (9.7 ㎖) 및 피리딘을 합하였다. 0℃ 내지 10℃로 냉각시키고 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (6.2g)를 조금씩 첨가하고 실온으로 가온하면서 교반하였다. 실온에서 3시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고 30분 동안 교반하여 고형물을 수득하였다. 고형물을 여과하고 물로 세척하고 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 779

3,3,3-트리플루오로-프로필 토실레이트

3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (61.8 ㎖) 및 피리딘 (224 ㎖)을 첨가하였 다. 0℃ 내지 10℃로 냉각시키고, p-톨루엔술포닐클로라이드 (147 g)를 조금씩 첨가하였다. 상온으로 가온시켜 밤새 교반하였다. 0.5 N HCl (1.6 L)을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 780

6-플루오로트립트아민

약 15℃ 미만의 온도로 유지시키면서, 빙초산 422 ㎖을 40% 디메틸아민 수용액 (408 ㎖)에 40분에 걸쳐 적가하였다. 0℃로 냉각시켰다. 20분 동안 0℃에서 교반한 후, 약 15분에 걸쳐 37% 포름알데히드 수용액 (289 ㎖, 1.3 당량)를 서서히 첨가하였다. 6-플루오로인돌 (400 g, 2.96 mol, 1 당량)을 네번에 걸쳐 약 15분 동안 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 2 부분으로 나누었다. 한 부분에는, 1149 g (총 질량의 75%)을 10% NaOH 3 L에 30분 동안 서서히 첨가하고 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 생성된 고형물을 수집하고 물 200 ㎖로 3회 세척하고 흡입으로 건조하여 습윤상태의 3-(N,N-디메틸아미노메틸)-6-플루오로인돌을 수득하였다.

반응 혼합물의 다른 부분 (383 g, 총 질량의 25%)은 pH가 12 내지 13일 때까지 NaOH 수용액으로 희석하여 고형물을 수득하였다. 30분 후, 여과를 통해 고형물을 수집하고 물로 세척하고 50℃에서 밤새 건조하여 3-(N,N-디메틸아미노메틸)-6-플루오로인돌을 수득하였다.

KCN (50.8 g,0.78 mol), 3-(N,N-디메틸아미노메틸)-6-플루오로인돌 (100 g, 0.52 mol), DMF (400 ㎖) 및 물 (200 ㎖)을 합하였다. 환류하에 가열하였다. 약 70℃에서 기체가 방출되기 시작되었다. 4시간 동안 환류 상태를 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 톨루엔으로 희석하고 10분 동안 교반하였다. 유기층들을 기울여 따라내고 포화 중탄산나트륨 수용액 및 2 M 염산 수용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기층들을 건조한 상태로 농축하여 2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)아세토니트릴을 수득하였다.

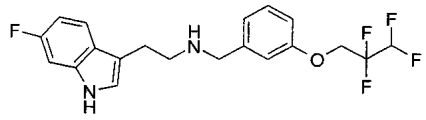
2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)아세토니트릴 (165 g, 0.925 mol) 및 THF (1.32 L)를 합하였다. THF 중 BH_3 1 M 용액 (2.042 L, 1,832 Kg, 0.131 mol)을 약 40분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료했을 때, 1시간 이내로 환류 가열하였다. 1시간 동안 환류시킨 후에, 반응 혼합물을 약 25분 동안 실온으로 냉각하고, 잘 교반된 NaOH 15% 수용액 (1.9 L, 9.5 mol)에 첨가하였다. 첨가 후에, 서서히 50℃로 점차 가열하였다. 1시간 후에, 60℃로 가열하였다. 30분 후에, 1시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각하고 밤새 교반하고 알칼리성 수성층을 기울여 따라내고 물로 대체하였다. 200 mbar의 압력하에 30℃로 가열하여 증류물이 약 2.5 kg이 제거될 때까지 THF를 증류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층들에 37% HCl 수용액 (143 g) 및 물 (220g)의 혼합물을 25분에 걸쳐 서서히 첨가하고 교반하여 고형물을 수득하였다. 1시간 후, 여과를 통해 고형물을 수집하고, 디클로로메탄으로 세척하고 밤새 건조하여 표제 화합물의 염산염을 수득 하였다.

6-플루오로트립트아민 염산염 (100 g, 0.437 mol), 2% w/w NaOH (2.5 kg) 및 디클로로메탄 (1.5 L)을 합하여 교반하였다. 15분 후에, 유기층들을 기울여 따라내고, 디클로로메탄으로 수성층을 추출했으며, 유기층들을 합하고 농축

시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물과 이소프로판올을 합하고 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 782

N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)벤질아민



이소프로판올 (500 g), 2,2,3,3-테트라플루오로프로필벤즈알데히드 (116.8 g) 및 6-플루오로트립트아민 (1.15 당량)을 합하였다. 약 1.5시간에 걸쳐 환류 가열하였다. 30분 동안 환류시킨 후에, 30분에 걸쳐 증류시키고 증류물 약 380 g을 수집했다. 반응 혼합물을 50℃로 냉각시켜 $NaBH_4$ (19.71 g)을 한꺼번에 첨가하였다. 50℃에서 1시간이 지난 후에, 15분에 걸쳐 물을 서서히 첨가하고 생성된 용액을 실온으로 밤새 냉각시켰다. 이소프로판올을 감압하에 증류시켜 잔류물을 수득하여 디클로로메탄으로 추출하였고, 유기층들을 합하여 1 N HCl 수용액 (650 ㎖)로 처리하여 고형물을 수득하였다. 짙은 현탁액을 2시간 동안 20 내지 25℃에서 교반 하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하여 디클로로메탄으로 세척하고 50℃에서 진공하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 783A

3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤즈알데히드

3-히드록시벤즈알데히드 (134.3 g), 탄산칼륨 (304.0 g), 2,2,2-트리플루오로에틸 p-톨루엔술포네이트 (293.6 g) 및 디메틸포름아미드(2 L)를 합하였다. 혼합물을 90℃에서 가열하였다. 15시간 후에, 실온으로 냉각하고 빙수에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고 1 N 수산화나트륨으로 세척한 후, 물로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (200 ㎖) 중에 용해시키고, 톨루엔, 이어서 에틸 아세테이트로 순차적으로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 잔류물을 수득하였다. 비그럭스 (Vigreux) 컬럼이 장착된 클라이센 (Claisen) 플라스크를 사용하여 잔류물을 감압하에 증류하여 표제 화합물을 수득하였다: bp 0.8 mmHg, 84-85℃. 비그럭스 컬럼, 그 뒤에 라시힝 (Rasching) 링으로 채운 단열 컬럼이 장착된 클라이센 플라스크를 사용하여 일부의 분획을 재증류하여 표제 화합물을 수득하였다: bp 0.9-1.0 mmHg, 74-76℃.

실시예 783B

3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤즈알데히드

3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)토실레이트 (200 g, 0.664 mol), 3-히드록시벤즈알데히드 (101.7 g, 0.833 mol), 디메틸포름아미드 (1.5 L) 및 분말 탄산 칼륨 (192 g)을 합하였다. 교반하면서, 약 22시간 동안 92℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 40℃로 냉각시키고, 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고 1 N 수산화나트륨 (1 L 및 0.5 L), 이어서 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 건조한 상태로 증발시켜 오일성 잔류물을 수득하였다. 클라이센 플라스크에서 감압하에 오일성 잔류물을 증류하여 표제 화합물의 제1 분획을 수득하였다: bp 0.4-0.5 mmHg하에서 108-110℃, 제2 분획은 0.4-0.5 mmHg하에서 110-111℃.

실시예 784

3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤즈알데히드

3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)토실레이트 (5.72 g, 17.2 mmol), 3-히드록시벤즈알데히드 (2.44 g, 20.0 mmol), 디메틸포름아미드 (36 ㎖) 및 분말 탄산칼륨 (3.03 g)을 합하고, 10시간 동안 110℃에서 가열하였다. 20℃로 냉각시켰다. 알루미늄-옥시드-90 베드 (57.2 g, 70-230 메쉬, 등급 II-III, 브로크만 (Brockmann): 머크 (Merck) # 1.01097)를 통과시키고, 톨루엔 (120 ㎖)으로 용출시켰다. 용출된 유기상을 1 N HCl (36 ㎖), 이어서 물로 세척하였다. 유기층들을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 785

2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸 클로라이드

5-클로로인돌 (20 g, 0.13 mole) 및 디부틸 에테르 (230 ㎖)를 합하고 5℃로 냉각시키고, 5℃ 내지 10℃의 온도로 유지하면서 염화옥살릴 (20.08 g, 0.16 mole) 을 15분 동안 서서히 첨가하였다. 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하여 고형물을 수득하였다. 5℃로 냉각시키고 15분 동안 교반하고 여과를 통해 고형물을 수집하고, 디부틸 에테르로 세척하고 진공하에 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 786

(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)-2-옥소아세트아미드

2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)-옥소-아세틸 클로라이드 (28.9 g, 0.12 mole) 및 NH_4OH 1 N 용액 (720 ㎖)을 합하여 현탁액을 수득하였다. 18시간 후, 여과하고 물로 세척하고 진공하에 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 787

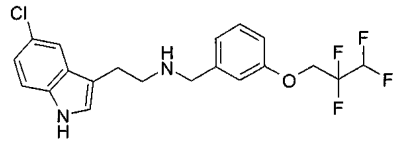
5-클로로트립트아민

THF (700 ㎖) 중의 $LiAlH_4$ (40.97 g) 현탁액을 5℃로 냉각시켰다. 약 5℃ 내지 10℃의 온도로 유지하면서, $AlCl_3$ (53.9 g, 0.40 mole) 용액을 THF (645 ㎖)에 약 30분 동안 첨가하였다. 5℃ 내지 7.5℃의 온도로 유지하면서, THF (900 ㎖) 중 (2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세트아미드 (20 g, 0.09 mole)를 첨가하였다. 첨가를 완료했을 때, 실온으로 가온하였다. 밤새 교반한 후, 7℃로 냉각시키고 NaOH 50% (342 g, 4.28 mol) 용액을 서서히 첨가하였다. 약 1시간 동안 교반한 후, 무수 Na_2SO_4 (30 g)를 첨가하고 현탁액을 셀라이트 베드에서 여과하였다. 여액을 건조한 상태로 증발시켜 오일을 수득하였다. Et_2O (500 ㎖)와 합하고 실온 에서 Et_2O/HCl 4.5 N (15 ㎖) 용액을 첨가하여 고형물을 수득하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 여과하고 Et_2O 50 ㎖로 세척하고, 진공하에 50℃에서 건조하여 표제 화합물의 염산염을 수득하였다.

5-클로로트립트아민 염산염 (15 g, 0.06 mole), 물 (150 ㎖), NaOH 1 N (75 ㎖) 및 디클로로메탄 (350 ㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 상을 분리하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 세척하고 유기상을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 건조한 상태로 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 789

N-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로-프로폭시)벤질아민



EtOH (340 ㎖) 중에서 5-클로로트립트아민 (12.1 g, 0.0621 mol) 및 3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤즈알데히드 (17.6 g, 0.0621 mole)를 합하였다. 분자체를 첨가하고 환류 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 $NaBH_4$ (7g, 0.1876 mol)을 3회에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하고 여액을 약 90 g의 중량으로 증발시키고, 물 을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

표제 화합물 (27.6 g) 및 이소프로판올 (300 ㎖)을 합하였다. 이소프로판올 (60 ㎖) 중 옥살산 (6 g) 용액을 첨가하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 환류 가열하고 30분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 통해 고형물을 수집하고, 이소프로판올로 세척하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물의 옥살레이트를 수득하였다.

실시예 790

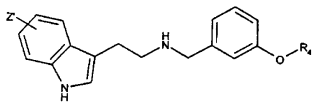
N-2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,-테트라플루오로-프로폭시)벤질아민 L-타르타르산 염

N-2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-(3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 옥살산 염 및 디클로로메탄 (700 ㎖)을 합하고, NaOH 1 N (150 ㎖), 물 (450 ㎖) 및 MeOH (190 ㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 층을 분리하였다. 물 (200 ㎖)을 수성상에 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 증발시켜 N-2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트

라플루오로프로폭시)벤질아민 19.4 g을 수득하였다.

이소프로판올 (125 ㎖) 중에서 N-2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 (19.4 g)을 합하고 가온하여 용해시켰 다. 이소프로판올 (70 ㎖) 중 L-타르타르산 (7.02 g) 용액을 첨가하였다. 응결핵 결정을 첨가하고 교반하여 고형물을 수득하였다. 2.5시간 후, 여과를 통해 고형물을 수집하고 이소프로판올로 세척하고, 45℃에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 221의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 말레에이트로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
791	6-브로모	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 162-164 °C. $C_{24}H_{23}BrF_4N_2O_5$에 대한 분석: 계산치: C, 50.10; H, 4.03; N, 4.87; 측정치: C, 50.24; H, 4.02; N, 4.87.
792	6-브로모	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 168-171 °C. $C_{23}H_{22}BrF_3N_2O5$ 에 대한 분석: 계산치: C, 50.84; H, 4.08; N, 5.16; 측정치: C, 51.02; H, 4.13; N, 5.21.
793	6-메탄술포닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 233-235 °C. MS (ACPI): m/e 459.1 (M+1). $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O_3S$ 에 대한 분석: 계산치: C, 50.96; H, 4.68; N, 5.66; 측정치: C, 50.87; H, 4.65; N, 5.64. (염산염으로서 단리됨)
794	6-메탄술포닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 234-236 °C. MS (ACPI): m/e 427.0 (M+1). $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_3S$ 에 대한 분석: 계산치: C, 51.89; H, 4.79; N, 6.05; 측정치: C, 51.84; H, 4.79; N, 6.10. (염산염으로서 단리됨)
795	6-벤젠술포닐	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	mp 213-215 °C. MS (ACPI): m/e 521.0 (M+1). $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O_3S$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.07; H, 4.52; N, 5.03; 측정치: C, 55.81; H, 4.66; N, 4.96. (염산염으로서 단리됨)
796	6-벤젠술포닐	2,2,2-트리플루오로 에틸	mp 231-233.5 °C. MS (ACPI): m/e 489.0 (M+1). $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O_3S$ 에 대한 분석: 계산치: C, 57.20; H, 4.61; N, 5.34; 측정치: C, 56.98; H, 4.63; N, 5.21. (염산염으로서 단리됨)

실시예 799

6-메탄술포닐-1H-인돌

6-메탄술포닐-인돌-1-올 (5.0 g, 23.7 mmol)을 트리에틸 포스파이트 (35 ㎖) 중에 용해시키고 160℃에서 5시간 동안 가열하였다. 용액을 상온으로 냉각시키고 디에틸 에테르로 희석하였다. 에테르 용액을 염수 및 물로 세척한 후, 건조시키고 (황산나트륨) 잔류물로 환원시켰다. 가온한 에틸 아세테이트로부터 잔류물을 결정화시켜 표제 화합물을 무색의 입방체로서 수득하였다: mp 149-152℃. MS (ACPI): m/e 196.0 (M+1). $C_9H_9NO_2S$에 대한 분석: 계산치: C, 55.37; H, 4.65; N, 7.17; 측정치: C, 55.14; H, 4.71; N, 7.20.

실시예 800

6-벤젠술포닐-1H-인돌

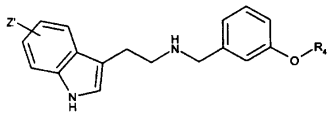
6-브로모인돌 (6.0 g, 30.6 mmol)을 THF (100 ㎖) 중에 용해시키고, 혼합물을 -10℃로 냉각시키고 광물성 오일 (3.67 g) 중 60% NaH를 서서히 첨가하였다. 1시간 후, 트리이소프로필실릴트리플루오로메탄 술포네이트 (9.9 ㎖, 36.7 mmol)를 서서히 첨가하고 냉각조를 제거하고 24시간 동안 교반하였다. 과량의 NaH를 얼음으로 급냉시키고 THF를 진공하에 제거하였다. 남아있는 잔류물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합하고, 세척하고 (염수), 건조시키고 (황산나트륨), 추출물을 잔류물로 환원시켰다. 60% 헥산/디클로로메탄을 사용하여 잔류물을 실리카 겔상에서 정제하여 황색 오일을 수득하였다.

무수 THF 100 ㎖ 중 6-브로모-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌 (5.5 g, 15.7 mmol) 용액을 질소하에서 -78℃로 냉각시키고, -78℃의 온도로 유지하면서 1.7 M t-부틸 리튬 (20.5 ㎖, 34.5 mmol)으로 처리하였다. 첨가 후, 페닐술포닐 플루오 라이드 (2.1 ㎖, 17.3 mmol)를 서서히 첨가하고 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 상온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 과량의 t-부틸 리튬을 얼음으로 급냉시키고 혼합물을 물로 희석한 후, 에틸 아세테

이트로 추출하였다. 합하고, 세척하고 (염수), 건조시키고 (황산나트륨), 추출물을 잔류물로 환원시켰다. 50% 헥산/디클로로메탄을 사용하여 잔류물을 실리카 겔상에서 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다.

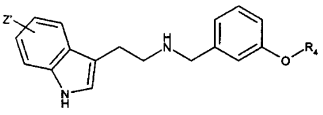
생성된 백색 고형물을 THF (50 ㎖) 중에 용해시키고, 상기 용액을 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (18.1 ㎖) 및 1 M 붕산 (18.1 ㎖)으로 처리하였다. 1.5시간 동안 상온에서 교반한 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합하고, 세척하고 (염수), 건조시키고 (황산나트륨), 추출물을 잔류물로 환원시켰다. 1% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 잔류물을 실리카 겔상에서 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다: mp 141-144℃. MS (ACPI): m/e 258.0 (M+1). $C_{14}H_{11}NO_2S$에 대한 분석: 계산치: C, 65.35; H, 4.31; N, 5.44; 측정치: C, 64.99; H, 4.31; N, 5.39.

실시예 440의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
802	7-클로로	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	ISMS 415 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6-HCl salt) 11.3 (bs, 1H), 9.4 (bs, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.45-7.3 (m, 3H), 7.25-6.95 (m, 4H), 6.9-6.5 (m, 1H), 4.7-4.5 (m, 2H), 4.2 (bs, 2H), 3.25 (bs, 4H)
803	6-메톡시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	^{1}H NMR ($CDCl_3$-유리염기) 7.99 (bs, 1H), 7.47-7.44 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.19-5.90 (m, 1H),4.29-4.22 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 2.95 (s, 4H), N-H 관찰되지 않음

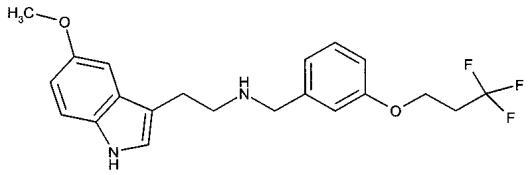
실시예 270의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하고는 말레에이트로서 단리되었다:



809	5-(4-플루오로 페닐)	페닐	ISMS 437 (M+1); $C_{29}H_{26}FClN_2O$·0.2 H2O 에 대한 분석: 계산치: C, 73.08; H, 5.58; N, 5.88; 측정치: C, 72.99; H, 5.38; N, 5.83

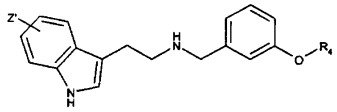
실시예 811

N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-(3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질) 아민



EtOH 35 ㎖ 중에서 5-메톡시트립트아민 350 mg (1.8 mmol), 3-트리플루오로프로폭시벤즈알데히드 (1.8 mmol) 401 mg 및 4A 분자체 4g을 합하고 밤새 환류하였다. 액체를 분리 플라스크에 기울여 따라내고, $NaBH_4$ 209 mg (5.5 mmol)로 처리하였다. 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시키고 1 N NaOH 50 ㎖ 및 디클로로메탄 25 ㎖ 사이에서 분배시켰다. 수성층을 디클로로메탄 25 ㎖로 추출하고 유기층들을 합하고 건조한 상태로 농축하였다. 생성된 오일을 방사상 (radial) 크로마토그래피 (SiO_2; 농축 NH_4OH와 혼합된 $CHCl_3$ 중 1% MeOH)로 정제하여 원하는 화합물 705 mg (1.8 mmol; 100%)을 오일로서 수득하였다. THF/EtOH (50/50) 50 ㎖ 중의 화합물 용액을 폴리비닐 피리딘 염산염 1 g과 밤새 교반하여 이의 HCl 염으로 전환시키고, 여과하고 고형물로 농축하였다. EtOAc로부터 생성물을 재결정화시켰다: $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$에 대한 분석: 계산치: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; 측정치: C, 58.42; H, 5.44; N, 6.51; ISMS 393 (M+1).

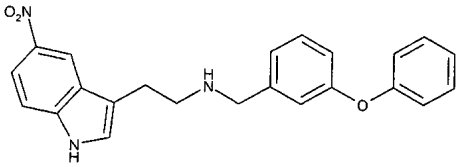
실시예 811의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예 번호	Z'	R_4	데이타
812	5-플루오로	3,3,3-트리플루오로 프로필	$C_{20}H_{20}F_4N_2O$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 57.63; H, 5.08; N, 6.72; 측정치: C, 57.49; H, 5.04; N, 6.76; ISMS 381 (M+1)
814	5-브로모	페닐	$C_{23}H_{21}BrN_2O$• HCl•0.5H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 59.18; H, 4.97; N, 6.00; 측정치: C, 59.18; H, 4.80; N, 5.92 ISMS 422 (M+1)
815	5-브로모	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{20}H_{19}BrF_4N_2O$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 48.46; H, 4.07; N, 5.65; 측정치: C, 48.39; H, 3.95; N, 5.55; ISMS 459 (M+)
816	5-브로모	2,2,3,3,3-펜타플루오로 프로필	$C_{20}H_{18}BrF_5N_2O$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 46.76; H, 3.73; N, 5.45; 측정치: C, 46.47; H, 3.67; N, 5.46; ISMS 478 (M+1)
817	5-SO_2CH_3	페닐	$C_{20}H_{18}BrF_3N_2O$•HCl •0.5H_2O•0.4C_7H_8에 대한 분석: 계산치: C, 64.01; H, 5.85; N, 5.57; 측정치: C, 64.09; H, 5.64; N, 5.48 ISMS 421 (M+1)
818	5-시아노	페닐	$C_{24}H_{21}N_3O$• HCl•0.3H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 70.42; H, 5.57; N, 10.27; 측정치: C, 70.55; H, 5.41; N, 10.25 ISMS 368 (M+1)
819	5-카르복실산 메틸 에스테르	페닐	$C_{25}H_{24}N_2O_3$•HCl• 0.3H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 68.04; H, 5.62; N, 6.35; 측정치: C, 68.06; H, 5.64; N, 6.43 ISMS 401 (M+1)
820	5-카르복실산 메틸 에스테르	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{21}H_{21}F_3N_2O_3$•HCl• 0.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 56.72; H, 5.03; N, 6.30; 측정치: C, 56.46; H, 4.77; N, 6.04 ISMS 407 (M+1)
821	5-카르복실산 아미드	페닐	ISMS 385 (M+); $C_{24}H_{23}N_3O_2$•HCl•0.9H_2O• 0.1C_7H_8에 대한 분석: 계산치: C, 66.32; H, 5.99; N, 9.39; 측정치: C, 66.07; H, 5.68; N, 9.01; ^{1}H NMR (유리 염기 $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H),7.33-7.22 (m, 4H), 7.10-6.94 (m, 6H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.2 (bs, 1H), 5.8 (bs, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 4H), 1.7 (bs, 1H)

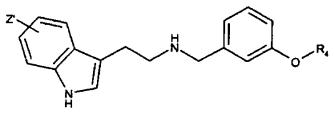
실시예 825

N-2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민



EtOH 30 ㎖ 중에서 5-니트로트립트아민(500 mg, 2.4 mmol), 3-페녹시벤즈알데히드 (480 mg, 2.4 mmol) 및 4A 분자체 4 g을 합하고 밤새 환류하였다. 액체를 분리 플라스크로 기울여 따라내고 상온에서 $NaBH_4$ (280 mg, 7.2 mmol)로 처리하였다. 1시간 후 진공하에 농축시키고 잔류물을 1 N NaOH 25 ㎖ 및 디클로로메탄 25 ㎖ 사이에서 분배시켰다. 수성층을 디클로로메탄 25 ㎖로 추출하고, 합한 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조한 상태로 농축하였다. 생성된 오일을 방사상 크로마토그래피 (SiO_2 ; $CHCl_3$ 중의 2% MeOH)로 정제하여 원하는 화합물을 오일로서 수득하였다. EtOH 10 ㎖ 중 화합물 용액을 5 N HCl 0.25 ㎖ 및 톨루엔 40 ㎖으로 처리하여 HCl 염으로 전환시킨 후, 고형물로 농축시켰다. $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.2EtOH$에 대한 분석: 계산치: C, 64.62; H, 5.17; N, 9.75; 측정치: C, 64.89; H, 5.40; N, 9.75; ISMS 388 (M+1).

실시예 825의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 염산염으로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
826	5-부톡시	페닐	$C_{27}H_{30}N_2O_2$•HCl• 0.4H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 70.77; H, 7.00; N, 6.11; 측정치: C, 70.87; H, 6.84; N, 6.14; ISMS 415 (M+1)
827	5-벤즈아미드	페닐	$C_{30}H_{27}N_3O_2$•HCl• 0.2H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 71.83; H, 5.71; N, 8.38; 측정치: C, 71.63; H, 5.35; N, 8.09; ISMS 462 (M+1)
828	5-벤즈아미드	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{26}H_{24}F_3N_3O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 61.97; H, 5.00; N, 8.33; 측정치: C, 61.78; H, 5.16; N, 7.97; ISMS 468 (M+1)
829	5-벤즈아미드	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{27}H_{25}F_4N_3O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 60.51; H, 4.89; N, 7.84; 측정치: C, 60.47; H, 4.95; N, 7.49; ISMS 500 (M+1)
830	5-메탄술폰아미드	페닐	$C_{24}H_{25}N_3O_3S$ • HCl• 0.5H_2O• 0.5 C_7H_8에 대한 분석: 계산치: C, 63.53; H, 5.86; N, 8.08; 측정치: C, 63.57; H, 5.77; N, 7.81; ISMS 436 (M+1)
831	5-메탄술폰아미드	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{20}H_{22}F_3N_3O_3S$ • HCl• 0.1H_2O• 0.5 C_7H_8에 대한 분석: 계산치: C, 53.68; H, 5.21; N, 7.99; 측정치: C, 53.48; H, 5.19; N, 7.72;ISMS 442 (M+1)
832	5-메탄술폰아미드	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{21}H_{23}F_4N_3O_3S$• HCl•0.1EtOH• 0.8C_7H_8에 대한 분석: 계산치: C, 54.72; H, 5.31; N, 7.14; 측정치: C, 54.63; H, 5.25; N, 6.99;ISMS 474 (M+1)
833	5-이소프로폭시	페닐	$C_{26}H_{28}N_2O_2$•1.1HCl • 0.1H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 70.58; H, 6.68; N, 6.33; 측정치: C, 70.37; H, 6.31; N, 6.35;ISMS 401 (M+1)
834	5-이소프로폭시	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{22}H_{23}F_3N_2O_2$•HCl• 0.3H_2O에 대한 분석: 계산치: C, 58.94; H, 5.98; N, 6.25; 측정치: C, 59.08; H, 5.78; N, 6.25;ISMS 407 (M+1)

835	5-이소프로폭시	2,2,3,3-테트라플루오로 프로필	$C_{23}H_{26}F_4N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.3H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 57.51; H, 5.79; N, 5.83; 측정치: C, 57.66; H, 5.55; N, 5.80; ISMS 439 (M+1)
836	5-에톡시	페닐	$C_{25}H_{26}N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.2H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 70.39; H, 6.47; N, 6.57; 측정치: C, 70.40; H, 6.32; N, 6.68; ISMS 387 (M+1)
837	5-에톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \bullet HCl$ 에 대한 분석: 계산치: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; 측정치: C, 58.61; H, 5.61; N, 6.52;ISMS 393 (M+1)
838	5-에톡시	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	$C_{22}H_{24}F_4N_2O_2 \bullet HCl$ 에 대한 분석: 계산치: C, 57.33; H, 5.47; N, 6.08; 측정치: C, 57.01; H, 5.35; N, 6.03;ISMS 425 (M+1)
839	2,2,2-트리플루오로-에톡시	페닐	$C_{25}H_{23}F_3N_2O_2 \bullet HCl$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.96; H, 5.07; N, 5.87; 측정치: C, 62.76; H, 4.93; N, 5.88;ISMS 441 (M+1)
840	2,2,2-트리플루오로-에톡시	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{21}H_{20}F_6N_2O_2 \bullet HCl$ 에 대한 분석: 계산치: C, 52.24; H, 4.38; N, 5.80; 측정치: C, 52.21; H, 4.28; N, 6.18;ISMS 447 (M+1)
841	2,2,2-트리플루오로-에톡시	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	$C_{22}H_{21}F_7N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.2H_2O \bullet 0.2C_7H_8$에 대한 분석: 계산치: C, 52.35; H, 4.51; N, 5.22; 측정치: C, 52.15; H, 4.30; N, 5.58;ISMS 479 (M+1)
842	5-부틸옥시	피리딘-2-일	$C_{26}H_{29}N_3O_2 \bullet 2HCl \bullet 0.5EtOH \bullet 0.3C_7H_8$에 대한 분석: 계산치: C, 64.83; H, 6.81; N, 7.79; 측정치: C, 64.99; H, 6.48; N, 7.47;ISMS 416 (M+1)
843	5-이소프로필	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{22}H_{25}F_3N_2O \bullet HCl$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.90; H, 6.14; N, 6.56; 측정치: C, 61.72; H, 6.14; N, 6.42;ISMS 391 (M+1)
844	5-이소프로필	페닐	$C_{26}H_{28}N_2O \bullet HCl$ 에 대한 분석: 계산치: C, 74.18; H, 6.94; N, 6.65; 측정치: C, 73.82; H, 6.79; N, 6.65;ISMS 385 (M+1)

845	5-벤젠 술포닐	페닐	$C_{29}H_{26}N_2O_3S\bullet$ 2HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 67.11; H, 5.24; N, 5.40; 측정치: C, 67.46; H, 5.37; N, 5.09;ISMS 483 (M+1)
846	5-벤젠 술포닐	2,2,3,3-테트라 플루오로프로 필	$C_{26}H_{24}F_4N_2O_3S\bullet$HCl $\bullet$0.3EtOH$\bullet$0.2C_7H_8 에 대한 분석: 계산치: C, 57.07; H, 4.86; N, 4.75; 측정치: C, 56.95; H, 4.68; N, 4.77ISMS 521 (M+1)
847	5-벤젠 술포닐	2,2,2-트리 플루오로에틸	$C_{26}H_{29}N_3O_2\bullet$HCl$\bullet$0.6$H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.04; H, 4.74; N, 5.23; 측정치: C, 56.05; H, 4.71; N, 5.12;ISMS 489 (M+1)
848	5-카르복실산 에틸 에스테르	2,2,2-트리 플루오로에틸	$C_{22}H_{23}F_3N_2O_3\bullet$HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 57.84; H, 5.30; N, 6.13; 측정치: C, 57.85; H, 5.17; N, 6.09;ISMS 421 (M+1)
849	5-카르복실산 프로필아미드	2,2,3,3-테트라 플루오로프로 필	$C_{23}H_{26}F_3N_3O_2\bullet$HCl $\bullet$0.6$H_2O\bullet$0.1C_7H_8 에 대한 분석: 계산치: C, 56.84; H, 5.79; N, 8.05; 측정치: C, 56.65; H, 5.63; N, 7.71;ISMS 466 (M+1)
850	5-카르복실산 프로필아미드	페닐	$C_{27}H_{29}N_3O_2\bullet$HCl$\bullet$ 0.4$H_2O\bullet$0.2C_7H_8 에 대한 분석: 계산치: C, 69.66; H, 6.67; N, 8.58; 측정치: C, 69.75; H, 6.57; N, 8.38;ISMS 428 (M+1)
851	5-카르복실산 프로필아미드	2,2,2-트리 플루오로에틸	$C_{23}H_{26}F_3N_3O_2\bullet$HCl $\bullet$ 0.8$H_2O\bullet$0.1C_7H_8 에 대한 분석: 계산치: C, 57.67; H, 6.00; N, 8.51; 측정치: C, 57.55; H, 5.77; N, 8.43;ISMS 434 (M+1)
852	5-카르복실산 부틸아미드	페닐	$C_{28}H_{31}N_3O_2\bullet$HCl $\bullet$0.7H_2O 에 대한 분석: 계산치: C, 68.54; H, 6.86; N, 8.56; 측정치: C, 68.41; H, 6.60; N, 8.37;ISMS 442 (M+1)
853	5-카르복실산 부틸아미드	2,2,3,3-테트라 플루오로프로 필	$C_{25}H_{29}F_4N_3O_2\bullet$HCl$\bullet H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.23; H, 6.04; N, 7.87; 측정치: C, 56.23; H, 5.79; N, 7.84;ISMS 480 (M+1)
854	H	2,2,3,3-테트라 플루오로 프로필	$C_{20}H_{20}F_4N_2O\bullet$HCl$\bullet$0.5$H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 56.41; H, 5.21; N, 6.58; 측정치: C, 56.98; H, 4.93; N, 6.53;ISMS 381 (M+1)

855	5-벤질옥시	2,2,2-트리플루오로에틸	$C_{26}H_{25}F_3N_2O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 63.61; H, 5.34; N, 5.71; 측정치: C, 63.46; H, 5.53; N, 5.72;ISMS 455 (M+1)
856	5-벤질옥시	2,2,3,3 테트라플루오로프로필	$C_{27}H_{26}F_4N_2O_2$•HCl 에 대한 분석: 계산치: C, 62.01; H, 5.20; N, 5.36; 측정치: C, 62.04; H, 5.16; N, 5.36;ISMS 487 (M+1)
857	6-페녹시	페녹시	ISMS 435 (M+1); $C_{29}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 0.1\ H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 73.67; H, 5.80; N, 5.93; 측정치: C, 73.49; H, 5.49; N, 5.82
858	6-페녹시	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	ISMS 473 (M+1); $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O2$ 에 대한 분석: 계산치: C, 61.36; H, 4.95; N, 5.50; 측정치: C, 61.02; H, 4.67; N, 5.42
859	6-페녹시	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 441 (M+1); $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O_2 \cdot 0.2\ H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 62.49; H, 5.12; N, 5.83; 측정치: C, 62.27; H, 4.78; N, 5.74
860	5(3-피리드일옥시)	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	ISMS 474 (M+1); $C_{25}H_{25}F_4Cl_2N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$ 에 대한 분석: 계산치: C, 54.06; H, 4.72; N, 7.57; 측정치: C, 53.97; H, 4.76; N, 7.29
861	5-(피리디닐-3-옥시)	2,2,2-트리플루오로에틸	ISMS 442 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.37-8.36 (m, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.9-6.86 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.77 (s, 4H). 이염산염으로서 단리됨

실시예 863

6-페녹시트립트아민

실시예 422와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하였다: ISMS 253 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.1 (bs, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 1.68 (bs, 2H).

실시예 864

2-(5-(피리딘-3-일옥시)-1H-인돌-3-일)-에틸아민

실시예 422와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하였다: ISMS 254 (M+1); $C_{15}H_{15}N_3O \cdot 1.1C_2H_2O_4 \cdot 0.2H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 58.04; H, 4.98; N, 11.81; 측정치: C, 58.17; H, 4.62; N, 11.45.

실시예 865

6-페녹시-1H-인돌-3-카르브알데히드

실시예 414와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하였다: ISMS 238 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 10.78 (bs, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 3H).

실시예 866

5-(피리딘-3-일옥시)-1H-인돌-3-카르브알데히드

실시예 414와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하였다: ISMS 239 (M+1); $C_{14}H_{10}N_2O_2 \cdot 0.3H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 69.01; H, 4.39; N, 11.50; 측정치: C, 68.91; H, 4.16; N, 11.39.

실시예 867

3-(3-메틸-4-니트로페녹시)피리딘

KH (12 g, 11 mmol)의 35% 오일 분산액을 헥산 100 ㎖로 2회 세정하고 진공하에 건조시킨 후, 빙조에서 냉각시켰다. 건조 DMF 100 ㎖를 적가한 후, DMF 100 ㎖ 중 3-히드록시피리딘 (10 g, 105 mmol) 용액을 적가하였다. 용액을 DMF 50 ㎖ 중 5-플루오로-2-니트로톨루엔 (16.3 g, 105 mmol)으로 처리하여 어두운 색의 용액을 수득하였다. 상온에서 1시간 동안 교반하고 혼합물을 염수 1 L에 붓고 EtOAc 200 ㎖로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 염수 500 ㎖로 2회 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 어두운 색의 오일 24 g으로 농축하였다. 헥산 중의 20% EtOAc로 크로마토그래피하여 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다: ISMS 231 (M+1); $C_{12}H_{10}N_2O_3$: 계산치 : C, 62.61; H, 4.38; N, 12.17; 측정치: C, 62.63; H, 4.58; N, 12.06.

실시예 869

3-에톡시벤즈알데히드

DMSO (25 ㎖) 중에서 3-히드록시벤즈알데히드 (46 mmol) 5.6 g 및 1-요오도에탄 (69 mmol) 10.7 g을 합하고, 80 ℃로 가온하고 탄산세슘 (69 mmol) 22.4 g으로 조금씩 처리하고 교반하였다. 1시간 후, 염수 200 ㎖에 붓고 디에틸에테르 150 ㎖로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고 염수 200 ㎖로 2회 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 ; 헥산 중의 2.5% EtOAc)로 정제하여 원하는 화합물 5.73 g (38 mmol; 83%)을 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9.94 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H),7.16-7.13 (m, 1H), 4.10-4.04 (q, 2H), 1.64-1.40 (t, 3H).

실시예 870

3-프로폭시벤즈알데히드

실시예 869와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하였다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9.95 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H),7.17-7.14 (m, 1H), 9.98-3.95 (t, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.05-1.02 (t, 3H).

실시예 872

4-페녹시-1-메틸-2-니트로벤젠

CH_2Cl_2 30 ㎖ 중에서 페닐 보론산 (7.32 g, 60 mmol), 4-메틸-3-니트로페놀 (4.5 g, 30 mmol) 및 Cu(oAC)$_2$-H_2O (6 g, 30 mmol)을 합하고, 4A 분자체 분말 6 g으로 처리하였다. Et_3N (15.18 g, 150 mmol)를 적가하고 반응물을 상온에서 8일 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 100 ㎖로 희석하고 셀라이트를 통하여 여과하고, 건조한 상태로 농축하였다. 헥산 중의 2% EtOAc를 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 873

6-페녹시-1H-인돌

건조 DMF 60 ㎖ 중에서 4-페녹시-1-메틸-2-니트로-벤젠 (6 g, 26.2 mmol) 및 DMF 디메틸아세탈 (15.6 g, 131 mmol)을 합하고, 170℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각하고 건조한 상태로 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 50 ㎖에 용해 시키고, 주변 기압에서 3시간 동안 5% Pd/C 2 g 및 수소로 수소화하였다. 셀라이트를 통하여 여과하고 오일로 농축하였다. Hex/EtoAC를 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 황갈색 고형물을 수득하였다: ISMS 210 (M+1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.08 (bs, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 1H),7.18-7.0 (m, 4H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H).

실시예 874

5-피리딘-3-일-1-메틸-2-니트로-벤젠

실시예 872와 유사한 방법으로, 표제 화합물을 제조하였다.

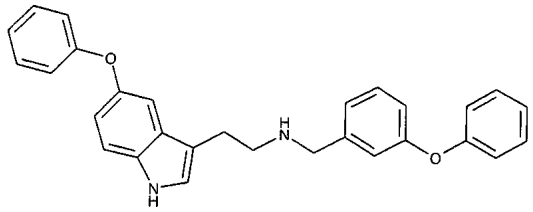
실시예 875

5-(피리딘-3-일옥시)-1H-인돌

실시예 873과 유사한 방법으로, 표제 화합물을 제조하였다: ISMS 211 (M+1); $C_{13}H_{10}N_2O \cdot 0.1H_2O$에 대한 분석: 계산치: C, 73.64; H, 4.85; N, 13.21; 측정치: C, 73.76; H, 4.80; N, 13.09.

실시예 877

N-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민



2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)에틸아민 (0.400 g, 1,59 mmol), 3-페녹시벤즈알데히드 (0.377 g, 1.90 mmol) 및 분자체 4A (0.40 g)를 합하고, 메탄올 (15 ㎖) 중에서 교반하였다. 4시간 후, 분자체를 여과하고 MeOH로 여러회 세척하였다. 상기 MeOH 용액에 $NaBH_4$ (61.5 mg, 1.59 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 진공하에 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2/물로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출하고, 유기층들을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공하에 농축시키고, 실리카 겔 (CH_2Cl_2/MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다. 유리 염기를 옥살산과 반응시켜 염을 형성하였다: m.p. 196-198℃; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.95-3.15 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 6.85-7.46 (m, 18H), 11.06 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 435.3 (M+1); HRMS (ES+) $C_{29}H_{27}N_2O_2$에 대한 계산치 (M+H) 435.2084, 측정치 435.2073.

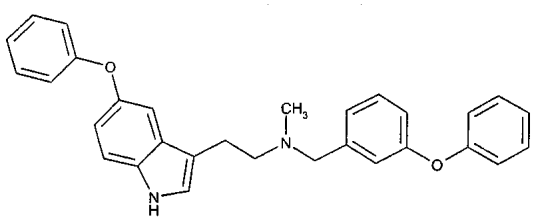
실시예 878

(3-페녹시벤질)-(2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-카르밤산 tert 부틸 에스테르

(3-페녹시-벤질)-(2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-아민 (0.96 g, 2.2 mmol) 및 NaOH (87.7 mg, 2.2 mmol)를 합하고, THF (10 ㎖) 중에 용해시키고 실온에서 15분 동안 교반하였다. THF (10 ㎖) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.58 g, 2.64 mmol)를 첨가하고 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 물로 희석하고 EtOAc (3 ×15 ㎖)로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 유기 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.36 (s, 9H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.89-3.65 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.39 (s, 1H) 6.83-7.13 (m, 10H), 7.21-7.33 (m, 7H), 8.00 (s, 1H); MS (전기분사) m/e 534.9 (M+1).

실시예 879

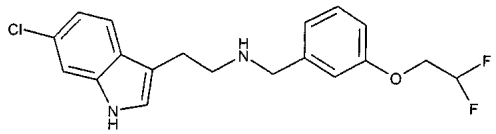
N-메틸-N-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민



$LiAlH_4$-THF (5.5 ㎖, 5.5 mmol) 1.0 M 용액을 건조 THF 10 ㎖ 중 (3-페녹시-벤질)-(2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-카르밤산-tert-부틸 에스테르 (0.60g, 1.12 mmol) 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 환류 가열하였다. 2시간 후, 실온으로 냉각하고 물 1.5 ㎖를 첨가한 후, 2 N NaOH (1.0 ㎖)를 조심스럽게 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 현탁액을 여과하고 에테르로 반복적으로 세척하고, 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 용출액으로서 CH_2Cl_2/MeOH를 사용하여 실리카 겔상에서 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였고, 옥살산으로 추가로 반응시켜 염을 형성하였다: m.p. 174-175℃; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.51(s, 3H), 3.00-3.13 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 6.81-7.03 (m, 7H), 7.11-7.42 (m, 11H), 11.05 (br, 1H); MS (전기분사) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$).

실시예 880

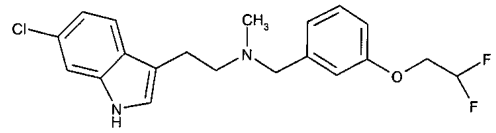
N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-(3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질)아민



에탄올 (150 ㎖) 중에서 2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아민 염산염(1.0 g, 4.3 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (900 ㎖, 5.2 mmol)을 합하고, 실온에서 교반하고 3-(2,2-디플루오로에톡시)벤즈알데히드 (856 mg, 4.6 mmol) 및 무수 황산나트륨 (12 g)으로 처리하고, 78℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각하고 여과하였다. 생성된 여액을 수소화붕소나트륨 (488 mg, 12.9 mmol)으로 처리하고 유백색-백색 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공하에 용매를 제거하고 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔상에서 조를 정제하여, 표제 화합물의 유리 염기를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. 오일의 일부를 (651 mg, 1.78 mmol) 메탄올 (15 ㎖) 중에 용해시키고, 메탄올 (3 ㎖) 중의 염화암모늄 (95 mg, 1.78 mmol)의 균질 용액으로 처리하였다. 생성된 용액을 10분 동안 초음파처리한 후, 용매를 진공하에 제거하여 회백색 고형물을 수득하였다. 아세토니트릴 몇 소적을 함유하는 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 침전물을 여과 및 건조하여 표제 염산염을 백색 고형물로서 수득하였다: mp 131.6-133℃; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.50 (br s, 2H), 7.57 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J= 8.2 Hz), 7.32 (br s, 1H), 7.26 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 7.8, 2.2 Hz), 7.01 (dd, 1H, J= 8.4, 2.0 Hz), 6.41 (tt, 1H, J= 54.4, 3.4 Hz), 4.32 (td, 2H, J= 14.8, 3.6 Hz), 4.14 (br s, 2H), 3.11 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 365.3 (M+1); CHN ($C_{19}H_{19}F_2ClN_2O \cdot HCl \cdot 0.3H_20$) 계산치: C 56.11; H 5.11; N 6.89; 측정치: C 56.03; H 4.95; N 7.18.

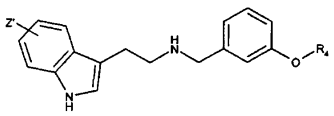
실시예 881

N-메틸-N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민



디클로로에탄 (15 ㎖) 중에서 (2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-(3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질)아민 (276 mg, 0.76 mmol) 및 포름알데히드 (38% 수용액 55.5 ㎕, 0.76 mmol)를 합하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 트리아세톡시 수소화붕소나트륨 (321 mg, 1.51 mmol)을 10분 동안 2회에 걸쳐 첨가하고 실온에서 밤새 교반한 후, 메탄올로 (10 ㎖) 희석하고 빙초산 1 소적으로 급냉시켰다. 진공 하에 용매를 제거하고, 조 잔류물을 메탄올 중에 재용해시키고 10 g SCX 컬럼에 직접 로딩하였다. 메탄올로 완전히 세척한 후, 컬럼을 메탄올 중의 2 N 암모니아로 용출시켰다. 용출액을 진공하에 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기를 밀짚색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기 (239 mg, 0.64 mmol)를 메탄올 (20 ㎖) 중에 용해시키고, 메탄올 (5 ㎖) 중의 염화암모늄 (36 mg, 0.67 mmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 초음파처리한 후, 용매를 진공하에 제거하여 염산염을 점착성의 황색 오일로서 수득하였다. 상기 오일을 아세토니트릴-물 (1:1) 10 ㎖에 용해시키고 밤새 동결건조하여 솜털같은 백색 고형물을 수득하고, 디에틸 에테르 (10 ㎖) 및 아세토니트릴 (2 소적)으로 분쇄하였다. 생성된 침전물을 여과 및 건조하여 원하는 염산염을 백색 무정형 고형물로서 수득하였다: mp: 63.8-65.8℃; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.10 (br s, 1H), 7.52 (d, 1H, J= 8.4 Hz) 7.36 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.04 (br d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, J= 8.6, 1.4 Hz), 6.38 (tt, 1H, J= 54.4, 3.6, Hz), 4.50-4.02 (br m, 2H), 4.30 (td, 2H, J= 14.4, 3.2 Hz), 3.15 (br s, 4H), 2.68 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 378.9 (M+1); CHN ($C_{20}H_{21}ClF_2N_2O \cdot HCl \cdot 0.7H_20$) 계산치: C 56.14, H 5.51, N 6.55; 측정치: C 55.72, H 5.32, N 7.07.

실시예 319의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 옥살레이트로서 단리되었다:



실시예번호	Z'	R_4	데이타
883	4,7-디플루오로	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 208.5-210.0 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.79 (br s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz) 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.11 (dd, 1H, *J* = 2.6, 8.2 Hz), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 4.77 (q, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.16 (s, 4H), 3.12-3.16 (m, 4H). MS (APCI): m/e 385.1 (M+1). CHN ($C_{19}H_{17}F_5N_2O$•1HCl) 계산치: C 54.23, H 4.31, N 6.66; 측정치: C 54.20, H 4.30, N 6.66.
884	4,5,6,7-테트라플루오로	2,2,2-트리플루오로에틸	mp 107.2-108.2°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.92 (br s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.0 Hz) 4.68 (q, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.70 (s, 2H), 2.88 (t, 2H, *J*=7.2 Hz) 2.75 (t, 2H, *J*=7.2 Hz). MS (ES+): m/e 421.1 (M+1). CHN ($C_{19}H_{15}F_7N_2O$•1HCl•0.20 H_2O) 계산치: C 53.83, H 3.66, N 6.61; 측정치: C 53.75, H 3.33, N 6.54.
885	4,7-디플루오로	2,2,3,3 테트라플루오로 프로필	mp 171.8-173.0 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.80 (br s, 1H), 9.21 (s, 2H), 7.39 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.10 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.0 Hz), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.54-6.83 (m, 2H), 4.60 (t, 2H, *J* = 13.6 Hz), 4.16 (s, 2H), 3.16 (s, 4H). MS (APCI): m/e 417.1 (M+1). CHN ($C_{20}H_{18}F_6N_2O$•1HCl•0.25 H_2O) 계산치: C 52.53, H 4.30, N 6.13; 측정치: C 52.75, H 4.24, N 5.76.
886	4,5,6,7-테트라플루오로	2,2,3,3-테트라플루오로프로필	mp 262.5-263.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 12.16 (br s, 1H), 9.43 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.34-7.40 (m, 2H) 7.19-7.21(d,1H, *J* = 3.6 Hz) , 7.08-7.10 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.69 (tt, 1H, *J* = 5.2, 52.0 Hz) 4.59 (t, 2H, *J* = 13.4 Hz), 4.15 (s, 2H), 3.16 (s, 4H). MS (APCI): m/e 453.1 (M+1). CHN ($C_{20}H_{16}F_8N_2O$•1HCl•0.10 H_2O) 계산치: C 48.96, H 3.53, N 5.71; 측정치: C 48.74, H 3.33, N 5.61.

887	7- 트리플루 오로 메틸	2,2,2- 트리플루오로 에틸	mp 173.8-175.6 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.36 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz) 7.38-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 2H) 7.11 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 4.77 (q, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.15 (s, 2H), 3.12-3.16 (m, 4H). MS (APCI): m/e 417.1 (M+1). CHN ($C_{20}H_{18}F_6N_2O$•1HCl•0.20 H_2O) 계산치: C 52.63, H 4.28, N 6.14; 측정치: C 52.56, H 4.05, N 5.79.
888	7- 트리플루 오로 메틸	2,2,3,3-테트라 플루오로프로 필	mp 154.0-155.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.35 (br s, 1H), 9.51 (br s, 2H), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.36-7.45 (m, 4H) 7.22 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) 7.17 (t, 1H, *J* =7.6 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* =2.2, 8.0 Hz), 6.69 (tt, 1H, *J* = 5.2, 52.0 Hz), 4.60 (t, 2H, *J* = 13.6 Hz), 4.15 (s, 2H), 3.13-3.20 (m, 4H). MS (ES+): m/e 449.0 (M+1). CHN ($C_{21}H_{19}F_7N_2O$ • 1HCl • 0.10 H_2O) 계산치: C 51.83, H 4.18, N 5.76; 측정치: C 51.54, H 3.97, N 5.68.
889	7-니트로	2,2,2- 트리플루오로 에틸	mp 133.0-134.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.81 (s, 1H), 9.46 (br s, 2H) 8.14 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) 7.45 (d, 1H, *J*=2.0 Hz) 7.39 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.25 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, *J*=8.0 Hz),) 7.10 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 4.78 (q, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.15 (s, 2H), 3.12-3.24 (m, 4H). MS (APCI): m/e 394.1 (M+1). CHN ($C_{19}H_{18}F_3N_3O_3$•1HCl • 0.80 H_2O) 계산치: C 51.37, H 4.67, N 9.46; 측정치: C 51.02, H 4.43, N 10.19.
890	7-니트로	2,2,3,3-테트라 플루오로프로 필	mp 175.0-176.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.81 (br s, 1H), 9.32 (br s, 2H), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) 7.45 (d, 1H, *J*=2.0 Hz) 7.39 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.25 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=7.6 Hz),) 7.10 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 6.69 (tt, 1H, *J* = 5.2, 52.0 Hz), 4.60 (t, 2H, *J* =13.2 Hz), 4.16 (s, 2H), 3.18 (s, 4H). MS (APCI): m/e 426.1 (M+1). CHN ($C_{20}H_{19}F_4N_3O_3$•1HCl • 0.90 H_2O) 계산치: C 50.25, H 4.60, N 8.79; 측정치: C 49.98, H 4.38, N 9.47.

실시예 892

2-(7-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아민

자기 교반기가 장착된 500 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에서, (2-트리플루오로메틸-페닐)-히드라진 (5.0 g, 28.4 mmol) 및 4-아미노부티르알데히드 디메틸 아세탈 (4.54 g, 34.1 mmol)을 합하고 교반하였다. 5분 후, 1 N HCl (200 ㎖)을 서서히 첨가하고 반응물을 85°C로 2시간 동안 가열하여 오렌지색-적색 용액을 형성하였다. 온도를 10분 동안 100°C로 증가시키고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 10분 동안 교반한 후, 수산화암모늄으로 pH ~10으로 조정하였다. 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하고 유기상을 모으고, 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 어두운 오렌지색-갈색 오일을 수득하였다. 염화메틸렌 중 9% 메탄올에서 17% 메탄올의 단계적인 구배를 이용하여, 미리 포장되었고 HMDS 처리된 실리카 컬럼에서 정제하여 순수한 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다: ^{1} H NMR (400 MHz, dmso-d $_6$): 11.18 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* =7.2 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* =2.0 Hz), 7.13 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz) 2.76-2.83 (m, 4H). MS (APCI): m/e 229.0 (M+1), 212.0 (M-NH $_2$).

실시예 893

(7-니트로-1H-인돌-3-일)-아세토니트릴

자기 교반기가 장착된 500 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에서, 7-니트로 인돌 (4.55 g, 28.1 mmol)을 빙초산 130 ㎖ 중에 용해시키고 70°C로 가열하였다. 디-메틸-메틸렌 암모늄 요오다이드 (에센모저 염)를 첨가하고 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 진공하에 제거하여 조 황색 고형물을 수득하였다. 조 물질을 수산화암모늄 200 ㎖로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모으고 황산마그네슘에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 아민 중간체를 황색 결정체 고형물로서 수득하였다. 중간체를 디메틸 술폭시드 200 ㎖ 중에 즉시 용해시키고, 메틸 요오다이드 (4.55 ㎖, 56.2 mmole)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 시안화칼륨 (18.30 g, 281 mmol) 및 18-크라운-6 (226 mg)을 첨가하고 혼합물을 50°C에서 25분 동안 교반하였다. 생성된 갈색-황색 현탁액을 얼음에 붓고 10분 동안 교반하고 염화나트륨으로 포화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 추출물을 물로 1회, 염수로 2회 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색-갈색 고형물로서 수

득하였다. 추가의 정제는 필요하지 않았다. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$): 11.92 (br s, 1H) 8.14 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 8.12 (d, 1H, J= 8.0 Hz) 7.53 (d, 1H, J=2.0 Hz) 7.31 (t, 1H, J=8.0 Hz), 4.16 (s, 2H), MS (ES-):m/e 200.0 (M-1).

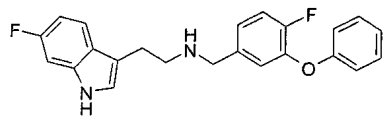
실시예 894

2-(7-니트로-1H-인돌-3-일)에틸아민

자기 교반기 및 질소 투입구가 장착된 500 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에서, (7-니트로-1H-인돌-3-일)-아세토니트릴 (5.27 g, 26 mmol)을 건조 테트라히드로푸란 (150 ㎖) 중에 용해시켰다. 용액을 1 M BH$_3$:THF (55 ㎖, 55 mmol)으로 처리하고 실온에서 교반하였다. 20시간 후, 물 (9 ㎖)을 조심스럽게 적가하여 반응물을 급냉시키고, 발포 및 기체 방출이 멈출 때까지 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 건조한 상태로 농축시키고, 1 N HCl (300 ㎖) 중에 재용해시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성상을 5 N NaOH로 염기화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 모으고 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표 제 화합물을 오렌지색-갈색 고형물로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$): 11.66 (br s, 1H) 8.07 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, J=8.0 Hz) 2.79-2.83 (m, 4H), MS (APCI):m/e 189.0 (M-NH$_2$).

실시예 895

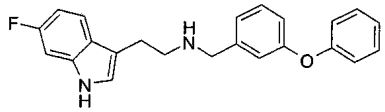
N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-4-플루오로-3-페녹시-벤질아민



실시예 340의 방법으로 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: mp 173-175℃; MS(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); C$_{23}$H$_{20}$F$_2$N$_2$O · HCl에 대한 계산: 계산치: C, 66.59; H, 5.10; N, 6.75. 측정치: C, 66.39; H, 5.05; N, 6.57.

실시예 896

N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민



실시예 340의 방법으로 표제 화합물의 염산염을 수득하였다: mp 196-199℃; MS(m/e): 361 (M+1), 359 (M-1); C$_{23}$H$_{21}$FN$_2$O · HCl에 대한 계산: 계산치: C, 69.60; H, 5.59; N, 7.06. 측정치: C, 69.23; H, 5.58; N, 7.00.

실시예 897

4-플루오로-1-메틸-3-페녹시벤젠

트리에틸아민 (28.6 ㎖, 205 mmol)을 2-플루오로-5-메틸페놀 (5.18 g, 41.1 mmol), 구리(II) 아세테이트 (7.46 g, 41.1 mmol), 페닐보론산 (10.0 g, 82.1 mmol), 분말 4Å 체 (7 g) 및 염화메틸렌 (400 ㎖)의 혼합물에 적가하였다. 상온에서 교반하였다. 22시간 후, 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% 염화메틸렌/헥산)로 정제하고 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 헥산)로 다시 정제하여 표제 화합물 2.4 g (29%)을 수득하였다: MS(m/e): 202 (M$^+$).

실시예 898

4-플루오로-3-페녹시벤즈알데히드

4-플루오로-1-메틸-3-페녹시벤젠 (2.43 g, 12.0 mmol), N-브로모숙신이미드 (4.92 g, 27.6 mmol), 벤조일 과산화물 (408 mg, 1.68 mmol) 및 사염화탄소 (55 ㎖)를 합하였다. 혼합물을 환류 온도에서 6.5시간 동안 가열하고, 64시간 동안 0℃로 냉각시켰다. 고형물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 중에 용해시키고, 빙냉시

킨 탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 클로로포름 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 아세토니트릴 (50 ㎖) 중에 용해시키고, 4-메틸모르폴린-4-옥시드 (4.6 g, 39.1 mmol) 및 분말 4Å 체 (200 mg)를 첨가하였다. 상온에서 20시간 동안 교반하고 여과하고 농 축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5%, 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물 220 mg (8%)을 수득하였다: MS(m/e): 216 (M^+).

실시예 899

7-플루오로트립트아민

리튬 알루미늄 수소화물 (12.8 g; 336.1 mmol) 및 0℃ 무수 테트라히드로푸란 (160 ㎖)을 합하였다. 생성된 발열물질을 0℃로 냉각시켰다. 무수 THF (200 ㎖) 중 7-플루오로-3-(2-니트로비닐)-1H-인돌 (11.55 g, 56.0 mmol)을 적가하였다. 30분 후, 상온으로 가온시켰다. 4시간 후, 0℃로 냉각시키고 포화 황산나트륨 용액 (35 ㎖)을 적가하였다. 고형물을 여과하고 THF 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축시키고 잔류물을 염화메틸렌 중에 용해시켰다. 침전물을 여과하여 생성물 1.26 g을 갈색 결정으로서 수득하였다. 여액을 농축시키고 메탄올/염화메틸렌 중의 5%, 7%, 10% 2 N 암모니아로 용출시키는 실리카 겔상 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다: MS(m/e): 179 (M+1), 177 (M-1); $C_{10}H_{11}FN_2$에 대한 계산 : 계산치: C, 67.40; H, 6.22; N, 15.72. 측정치: C, 67.06; H, 6.11; N, 15.48.

실시예 900

3-(2-니트로비닐)-6-메탄술포닐-1H-인돌

1-디메틸아미노-2-니트로에틸렌 (892.1 mg, 7.68 mmol) 및 TFA (9.0 ㎖)를 합하고 용해될 때까지 교반하였다. 6-메탄술포닐-1H-인돌 (1.5 g, 7.68 mmol)을 첨가하고 상온에서 교반하였다. 24시간 후에, 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한 후, 에틸 아세테이트를 염수 및 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 여과하고, 세척하고 침전물을 건조시켜 표제 화합물을 황색 분말로서 수득하였다: mp > 250℃. MS (ACPI): m/e 267.0 (M+1). $C_{11}H_{10}N_2O_4S$에 대한 분석: 계산치: C, 49.62; H, 3.79; N, 10.52; 측정치: C, 49.86; H, 3.97; N, 10.25.

실시예 901

3-(2-니트로비닐)-6-벤젠술포닐-1H-인돌

1-디메틸아미노-2-니트로에틸렌 (676.9 mg, 5.83 mmol) 및 TFA (9.0 ㎖)를 합하고 용해될 때까지 교반하였다. 6-벤젠술포닐-1H-인돌 (1.5 g, 5.83 mmol)을 첨가하고 상온에서 교반하였다. 24시간 후에, 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고 pH 8로 조정하였다. 교반한 후, 침전물을 여과하고 물로 세척하고 건조하여 표제 화합물을 황색 분말로서 수득하였다: mp 110℃, dec. MS (ACPI): m/e 329.0 (M+1). $C_{16}H_{12}N_2O_4S$에 대한 분석: 계산치: C, 58.53; H, 3.68; N, 8.53; 측정치: C, 58.54; H, 3.83; N, 7.85.

실시예 902

(3-페녹시벤질)-(2-피리딘-2-일-에틸)아민 옥살산 염

2-피리딘-2-일-에틸아민 (알드리치 (Aldrich), 0.36 ㎖, 3.0 mmol), 3-페녹시벤즈알데히드 (알드리치, 0.58 ㎖, 3.66 mmol), 3A 분자체 (0.5 g) 및 메탄올 (30 ㎖)을 합하고, 4시간 동안 환류 가열하였다. 분자체를 여과로 제거하였다. 수소화붕소나트륨 (0.35 g, 9.0 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 1 N NaOH 용액 및 염화메틸렌의 혼합물 중에 용해시키고 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축하여 담황색 오일을 수득하였다. 옥살산으로 염을 형성하고 에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 백색 고형물을 수득하였다: mp = 183-185℃; ms: 305.2에서 이온.

실시예 903

(3-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)-피리딘-2-일아민

2-아미노피리딘 (8.25 g, 95 mmol), 2-(3-브로모-페닐)-[1,3]디옥솔란 (13.8 ㎖, 90 mmol), 나트륨 t-부톡시드 (12.2 g, 126 mmol), BINAP (210 mg, 0.62 mmol), Pd2(dbu)3 (630 mg, 0.21 mmol) 및 톨루엔 (100mL)을 합하고 48시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에테르 중에 용해시키고 여과하고 생성된 용액을 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc (8.5:1.5), 그후 헥산/EtOAc (7:3))로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

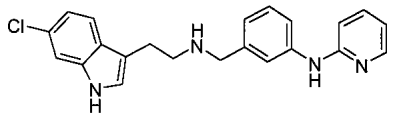
실시예 904

3-(피리딘-2-일아미노)-벤즈알데히드

(3-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)-피리딘-2-일-아민 (10.32g, 42.6 mmol)을 THF (150 ㎖) 중에 용해시켰다. 농축 HCl 용액 (37.5 ㎖)을 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고 물로 처리하고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc (7:3))로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다.

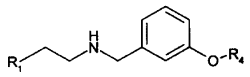
실시예 905

N-(3-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-2-일아미노)벤질아민



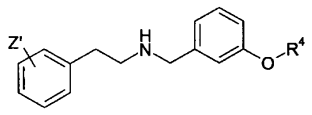
6-클로로트립트아민 (0.22 g, 1.1 mmol), 3-(피리딘-2-일아미노)벤즈알데히드 (0.22 g, 1.1 mmol), 3A 분자체 (0.5 g) 및 메탄올 (25 ㎖)을 합하고 4시간 동안 환류 가열하였다. 분자체를 여과로 제거하였다. 수소화붕소나트륨 나트륨 서서히 첨가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 농축시키고 잔류물을 1 N NaOH 용액 및 염화메틸렌의 혼합물 중에 용해시키고, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (농축 NH_4OH 용액과 EtOAc/MeOH (9:1))로 정제하여 원하는 생성물을 무색의 오일로서 수득하였다. 이염산염을 형성하고 EtOAc로부터 결정화시켜 원하는 생성물을 수득하였다: mp = 164-166°C; ms: 377.1에서 이온.

실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



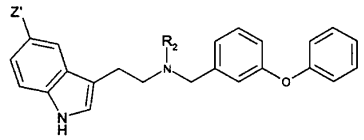
실시예번호	R_1	R_4	데이타
906	피리드-2-일	페닐	LC 방법 3: Rf 54/220nm 에서 2.83 분; m/e 305.0 (M+1)
907	티엔-2-일	페닐	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.00 분; m/e 3309.9 (M+1)

실시예 673에 따른 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



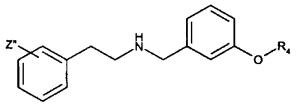
실시예 번호	Z'	R_4	데이타
908	3-Br	프로필	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.48 분; m/e 349.9 (M+1)
908a	3-$COOCH_3$	페닐	MS=362 (m+1). IR; 1718.51, 1584.26, 1489.84, 1445.78, 1285.67, 1253.07, 1199.51 cm^{-1}

실시예 665와 유사한 절차에 따라, 하기의 화합물을 제조하였다:



실시예 번호	Z'	R_2	데이타
909	H	이소프로필	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 5.43 분; m/ 385.0(M+1)
910	메톡시	메틸	LC 방법 2: Rf 254/220 nm 에서 4.86 분; m/e 385.0(M+1)

실시예 221의 방법에 따라 하기의 화합물을 제조하였고, 언급한 것을 제외하 고는 말레에이트로서 단리되었다:



실시예 번호	Z"	R_4	데이타
911	3-클로로	2-플루오로-벤질	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.61 분; m/e 369.9(M+1)
912	3-클로로	4-플루오로-벤질	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.62 분; m/e 369.9(M+1)
913	3-클로로	2,3-디플루오로-벤질	LC 방법 3: Rf 254/220 nm 에서 4.76 분; m/e 387.9(M+1)

실시예 914

3-프로폭시벤조니트릴

2-부탄온 (175 ㎖) 중에서 3-히드록시벤조니트릴 (11.052 gm; 92.8 mmol), n-프로필 브로마이드 (24.4 gm; 198 mmol) 및 탄산칼륨 (38.65 gm; 280 mmol)을 합하고 가열하고 환류시켰다. 17시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용액을 기울여 따라내고 회전 증발로 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (150 ㎖) 및 물 (150 ㎖) 사이에서 분배시키고, 층을 분리하고 수성층을 디에틸 에테르 (2 ×100 ㎖)로 추출하였다. 유기층들을 합하고 물, 1 N NaOH 및 물로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 증류하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 915

3-프로폭시벤질아민 염산염

리튬 알루미늄 수소화물 (THF 중 1 M) 100 ㎖ 및 THF 50 ㎖를 합하고, 황산 (100%)을 10°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 교반하였다. 1시간의 기간 후, 고형물을 질소 압력을 이용하여 규조토를 통하여 여과로 제거하고, 이러한 맑은 용액에 THF 50 ㎖ 중의 니트릴 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 교반하였다. 0°C에서 1시간 후, 상온으로 가온하고 2.5시간의 기간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고 물/THF (1:1) 용액 16 ㎖를 적가하고 2 M NaOH (60 ㎖)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 고형물을 THF (2 ×100 ㎖)로 세척하고, 유기층들을 합하고 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 건조 에테르 (250 ㎖) 중에 용해시키고 HCl/디옥산 용액 (4 M 용액 20 ㎖)으로 산성화하였다. 생성된 고형물을 에테르로 세척하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

실시예 916

2-(3-브로모페닐)-N-(3-프로폭시벤질)아세트아미드

디클로로메탄 50 ㎖ 중에서 3-프로폭시-벤질아민을 합하고, 디클로로메탄 250 ㎖ 중 3-브로모페닐아세틸 클로라이드 (4.90 gm; 21.0 mmol) 및 트리에틸아민 (3.60 gm; 35.9 mmol)의 혼합물을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온

으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염수 100 ㎖에 붓고, 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄 100 ㎖로 추출하였다. 유기층들을 합하고 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 헥산 중의 40% EtOAc를 이용하여 실리카 겔상 크 로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

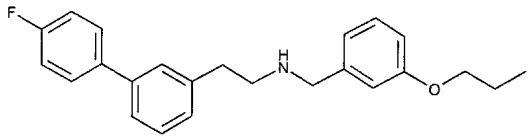
실시예 917

2-(4'-플루오로비페닐-3-일)-N-(3-프로폭시벤질)아세트아미드

NMP (3 ㎖) 중에서 브로모아미드 (0.365 gm; 1.008 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (0.175 gm; 1.25 mmol), 세슘 플루오라이드 (0.360 gm; 2.37 mmol) 및 디클로로(비스트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.062 gm; 0.088 mmol)을 합하고 104℃에서 가열하였다. 13.3시간 후, 상온으로 냉각시키고 디클로로메탄 및 물 각각 40 ㎖로 희석하였다. 층을 분리하고 디클로로메탄 (2 ×20 ㎖)으로 수성층을 추출하였다. 유기층들을 합하고 포화 염수 10 ㎖ 부분으로 4회 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 헥산 중의 40% EtOAc를 이용하여 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 918

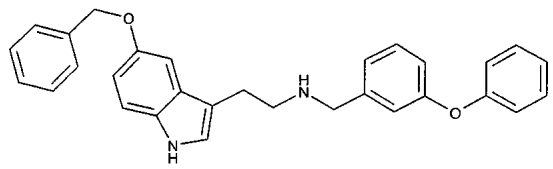
N-(2-(3-(4-플루오로페닐)페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민



THF 15 ㎖ 중에서 2-(4'-플루오로비페닐-3-일)-N-(3-프로폭시벤질아세트아미드)를 합하고 BH_3-SMe_2 (THF 중의 2 M) 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응물을 상온으로 가온하고 교반하였다. 5시간 후, 에탄올 (1 ㎖)을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (2 ㎖) 중에 용해시키고, 2시간 동안 환류 가 열하고 농축시켰다. 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고형물로서 수득하였다. 아민을 디클로로메탄/메탄올 (1:1) 10 ㎖ 중에 용해시키고 폴리비닐피리딘 염산염 600 mg을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 진탕하고 중합체를 여과로 제거하고, 잔류물을 농축시키고 에테르로 세척하여 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다: MS (ES+): m/e 364 (M+1).

실시예 919

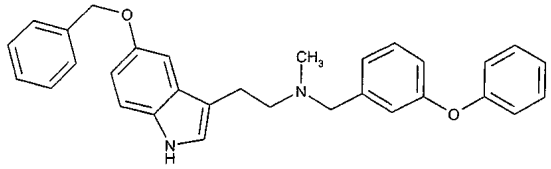
N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민



5-벤질옥시 트립트아민 (1.23 g, 4.6 mmol), 3-페녹시벤즈알데히드 (97%, 1.09 g, 5.53 mmol) 및 분자체 4A (1.0 g)을 합하고, 메탄올 (15 ㎖) 중에서 4시간 동안 교반하였다. 분자체를 여과하고 MeOH로 여러회 세척하였다. 상기 MeOH 용액에 $NaBH_4$ (174 mg, 4.60 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 진공하에 제거하고 잔류물을 CH_2CL_2/물로 희석하고, CH_2Cl_2로 추출하고 유기층들을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH)로 정제하여 유리 염기를 수득하였다. 유리 염기를 옥살산과 합하여 염을 형성하였다: (300 MHz, DMSO-d_6) 2.95- 3.15 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.10 (br, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.85-7.46 (m, 18H), 10.67 (br, 1H); ms (전기분사) m/e: 449.2 (M+1).

실시예 921

N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-페녹시-벤질아 민

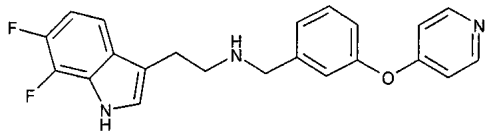


N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시-벤질아민 (1.61 g, 3.59 mmol) 및 NaOH (143.6 mg, 3.591.75 mmol)를 합하고 THF (25 ㎖) 중에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 15분 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.57 g, 7.18 mmol)를 THF (20 ㎖) 중에 첨가하고 4시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 제거하고 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 15 ㎖)로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

$LiAlH_4$-THF (13.4 ㎖, 13.4 mmol) 1.0 M 용액 및 (3-페녹시-벤질)-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.83 g, 3.34 mmol)를 합하고, 건조 THF 15 ㎖를 서서히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 환류 가열하였다. 4.5시간 후, 실온으로 냉각시켰다. 물 (1.5 ㎖), 이어서 10% NaOH를 조심스럽게 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 현탁액을 여과해 내고 에테르로 반복 적으로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 농축시켰다. 용출액으로서 CH_2Cl_2/MeOH를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 유리 염기를 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.35 (s, 3H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.91-2.96 9 m, 2H), 3.65 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.90-7.53 (m, 18H), 7.80 (s, 1H). 상기 화합물을 옥살산과 추가로 반응시켜 염을 형성하였다.

실시예 922

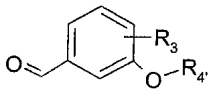
N-(2-(6,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(피리딘-4-일옥시)벤질아민



6,7-디플루오로트립트아민 (0.285 g, 1.450 mmol), 3-피리딘-4-일옥시벤즈알데히드 (0.303 g, 1.52 mmol, 1.05 당량) 및 분자체 4A (0.30 g)를 합하고 메탄올 (12 ㎖) 중에서 교반하였다. 4시간 후, 분자체를 여과하고 MeOH로 여러회 세척하였다. 상기 MeOH 용액에 $NaBH_4$ (55.0 mg, 1.45 mmol)를 조금씩 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 진공하에 제거하고 잔류물을 CH_2Cl_2/물로 희석하고 CH_2Cl_2으로 추출하고, 유기층들을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH)로 정제하여 염산염으로 전환되는 유리 염기를 수득하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.13 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 6.85-7.55 (m, 10H), 8.47-8.50 (m, 1 H), 9.58 (br, 1H), 11.57 (br, 1H): MS (전기분사) m/e: 380.2 (M+1-HCl), 378.3 (M-1-HCl).

또한 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 신규 중간체를 제공한다. 본 발명은 화학식 (III)의 중간체를 제공한다:

화학식 III



상기 식에서,

R_3 은 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_{4'}$ 는 플루오르화 C_2-C_4 알킬이다.

또한 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 신규 결정체 형태를 제공한다. 따라서, 예를 들어 N-(2-(6-플루오로-1H-인돌

-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염을 통제 조건 하에서 결정화로 제조하여 신규 결정체 형태를 수득할 수 있다. 용액으로부터의 결정화 및 슬러리화 기술은 본 발명의 방법의 범위에 포함된다고 여겨진다. 실제로, 온도 및 용매 조성물을 비롯한 많은 요인들이 수득된 (N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염의 형태에 영향을 미칠 수 있다. 결정체 (N-(2-(6-플루오로- 1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염이 형성되는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있지만, 실제로 적합하다고 밝혀진 많은 방법들을 제공하는 것만이 가능하다. N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염의 바람직한 다형성 형태는 디에틸 에테르로부터의 결정화 또는 슬러리로 제조할 수 있다. N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민 염산염의 다른 바람직한 다형성 형태는 디클로로메탄 수용액, 아세톤 수용액, 에틸 아세테이트, 에틸 아세테이트/시클로헥산, 에틸 아세테이트/헥산, 에틸 아세테이트/헵탄, 아세톤/시클로헥산, 이소프로판올/헥산, 아세토니트릴, 아세토니트릴/톨루엔, n-프로판올/이소아밀아세테이트/헥산, 이소프로필 아세테이트/ 디에틸 에테르, 메틸 t-부틸 에테르/아세톤, 물, 물/아세톤, 물/디에틸 에테르로부터 결정화하여 제조할 수 있다.

결정체 (N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민은 통제 조건 하에서 직접적으로 결정화시켜 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 신규 결정체 형태는 (N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민을 용매 중에 용해시킨 후, 염산을 함유하는 용액에 첨가함으로써 염산염을 형성한 후에 온도를 제어하면서 결정화시켜 제조할 수 있다.

많은 방법으로 유기 화합물의 결정체 형태를 특성화할 수 있다. 예를 들어 상기 방법에는 시차주사열량계법, 고형물 상태 NMR 분광계, 적외선 분광학 및 X-선 분말 회절 등이 포함된다. 이들 중에서 X-선 분말 회절 및 고형물 상태 NMR 분광 학은 결정체 형태들 사이에서 확인하고 구별하는 데에 매우 유용하다.

X-선 분말 회절 분석은 당업자에게 공지된 다양한 방법들로 수행된다. 이들 방법들은 샘플 제조 기술에 의해 더욱 강한 방사(放射), 더욱 적은 스캔 단계 및 더욱 느린 스캔 속도를 사용하여 민감도를 증가시키기 위해 달라질 수 있다. 한 방법은 다음과 같다. 샘플을 마노 유발 (agate mortar) 및 막자 (pestle)로 가볍게 분쇄하거나 분쇄하지 않고, X-선 분말 회절 측정을 위해 샘플을 샘플 홀더에 로딩시켰다. X-선 분말 회절 패턴은 1 mm 크기의 발산 슬릿, 1 mm의 수용 슬릿 및 0.1 mm의 검출 슬릿을 이용하여 50 kV 및 40 mA에서 작동하는 CuKα 공급원 (λ = 1.54056 Å)이 장착된 시멘스 (Siemens) D5000 X-선 분말 회절분석기를 이용하여 측정하였다. 샘플은 0.02 ° 의 단계 크기 및 1단계당 3초의 최대 스캔 속도를 이용하여 4 ° 내지 35 ° (2θ)에서 스캔하였다. 케벡스 (Kevex) 고형물-상태 규소 리튬 검출를 이용하여 데이타를 수집하였다. 경우에 따라, 기구 정돈을 점검하기 위하여 일상적으로 규소 검출을 수행하였다.

결정학 분야에서는 임의의 주어진 결정 형태에 대해, 회절 피크의 상대 강도 및 피크 폭이 바람직한 배향 및(또는) 입자 크기의 효과를 비롯한 많은 요인에 따라 달라질 수 있음이 공지되어 있다. 바람직한 배향 및(또는) 입자 크기의 효과가 존재하는 경우, 피크 강도는 변화할 수 있으나 다형체의 특징적인 피크 위치는 변하지 않는다. 예를 들어 문헌 [The United States Pharmacopoeia #24, National Formulary #19, pages 1843-1844, 2000]을 참조한다.

분쇄를 사용하여 피크 강도를 최소화할 수 있다. 그러나, 분쇄가 회절패턴 (diffractogram)을 유의하게 변화시키거나 샘플의 결정체 상태를 변화시킨다면, 분쇄되지 않은 샘플의 회절패턴을 사용해야 한다. 분쇄는 작은 마노 유발 및 막자에서 수행된다. 유발은 분쇄 중에 계속 유지되고 막자에는 약한 압력이 적용된다.

따라서, 적당히 제조된 샘플 결정체인 화학식 (I)의 화합물은 상기 기재한 바와 같이 수득한 X-선 회절 패턴에서의 하나 이상의 2θ 값으로 특성화될 수 있다.

또한, 결정체 화학식 (I)의 화합물은 고형물 상태 NMR 분광학으로 특성화될 수 있다. 고형물 상태 ^{13}C 화학적 이동 (shift)은 분자 구조 뿐 아니라 결정에서의 분자의 전기적 환경을 반영한다.

고형물 상태 NMR (^{13}C) 분석은 ^{13}C 교차 편광/마법각회전 (Cross polarization/magic angle spinning; CP/MAS)을 이용하여 수행할 수 있다. 100.580 MHz의 탄소 진동수에서 작동하는 완전한 고체 부속물 및 배리안 7 mm VT CP/MAS 프로브가 장착된 배리안 유니티 (Varian Unity) 400 MHz 분광계를 사용하여 NMR (고형물-상태 NMR 또는 SSNMR) 스펙트럼을 수득한다. 습득 파라미터는 쉽게 결정되고, 전형적으로는 90 ° 양성자 r.f.펄스 폭 4.0 μs, 접촉 시간 1.0 ms, 펄스 반복 시간 5 s, MAS 진동수 7.0 kHz, 스펙트럼 폭 50 kHz 및 습득 시간 50 ms이다. 일반적으로 화학적 이동은 외부 헥사메틸벤젠의 메틸기와 관련된 것으로, 즉, 샘플이 헥사메틸벤젠으로 치환되는 것으로 보고된다.

따라서, 화학식 (I)의 결정체 화합물은 상기 기재한 바와 같은 고형물 상태 ^{13}C 핵 자기 스펙트럼에서의 하나 이상의 공명으로 특성화될 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제약 조성물의 형태, 즉, 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합하여 투여될

수 있다. 본 발명의 화합물은 이들 자체로도 효과적이지만, 안정성, 편리함, 용해성 등의 목적상 이의 제약상 허용가능한 염의 형태로 제형화하고 투여할 수 있다. 실제로, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 통상적으로 제약 조성물의 형태로, 즉, 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제와의 혼합물로 투여된다.

따라서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 제약상 허용가능한 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 다양한 경로로 투여할 수 있다. 본원에서 기재한 장애를 겪는 환자의 치료를 수행함에 있어, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 경구 및 비경구 경로를 비롯하여 화합물을 효과적인 양으로 생체이용 가능하게 만드는 임의의 형태 또는 방식으로 투여할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 경구로, 흡입으로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 경피로, 비강내로, 직장내로, 안구내로, 국소적으로, 설하로, 구강내 등으로 투여할 수 있다. 일반적으로 경구 투여가 본원에 기재한 장애의 치료에 바람직하다.

제제를 제조하는 당업자는 선택된 화합물의 특정한 특징, 치료할 장애 또는 상태, 장애 또는 상태의 단계, 선택된 화합물의 용해성 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로 및 표준의 제약적 실행에서 고려되는 기타 관련된 상황에 따라 적당한 형태 및 투여 방식을 쉽게 선택할 수 있다 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)].

제약 조성물은 제약 분야에 공지된 방식으로 제조된다. 담체 또는 부형제는 고형물, 반-고형물 또는 활성 성분에 대한 비히클 또는 매질의 역할을 하는 액체 물질일 수 있다. 적합한 담체 또는 부형제는 당업계에 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구, 흡입, 비경구 또는 국소 용도로 개조될 수 있고 정제, 캡슐제, 에어로솔제, 흡입제, 좌약, 용액, 현탁액제 등의 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 불활성 희석제 또는 캡슐 등과 함께 경구로 투여되거나 정제로 압착될 수 있다. 치료적 경구 투여의 목적상, 상기 화합물은 부형제와 혼입되거나 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭서제, 현탁액제, 시럽제, 박판 (wafer), 츄잉 검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 제조물은 활성 성분인 본 발명의 화합물을 4% 이상 함유해야 하나, 이는 특정한 형태에 따라 달라질 수 있고 편리하게는 단위 중량의 4% 내지 약 70%일 수 있다. 조성물 중에 존재하는 상기 화합물의 양은 적합한 투여량을 수득하게 될 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제조는 당업자에 의해 결정될 수 있다.

또한 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기의 보조약 중 1종 이상을 함유할 수 있다: 미세결정 셀룰로스, 고무 트라가칸트 또는 젤라틴 등과 같은 결합제; 전분 또는 락토스 등과 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔 (Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘 또는 스테로텍스 (Sterotex) 등과 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소 등과 같은 활택제; 및 수크로스 또는 사카린 등과 같은 감미제 또는 박하, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향 등과 같은 향미제가 첨가될 수 있다. 투여량 단위 형태가 캡슐제인 경우, 이는 상기 유형의 물질 외에 폴 리에틸렌 글리콜 또는 지방유 등과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 다른 투여량 단위 형태는, 예를 들어 코팅으로서 투여량 단위의 물리적 형태를 변경시키는 다른 다양한 물질을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환약은 당, 쉘락 또는 다른 코팅화제로 코팅될 수 있다. 시럽제는 본 발명의 화합물 이외에, 감미제로서 수크로스 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향을 함유할 수 있다. 이러한 다양한 조성물의 제조에 사용되는 물질은 사용되는 양에서 제약상 순수하고 독성이 없어야 한다.

치료적인 비경구 투여의 목적상, 본 발명의 화합물은 용액 또는 현탁액에 혼입시킬 수 있다. 이러한 제조물은 전형적으로 본 발명의 화합물 0.1% 이상을 함유하나 그의 중량의 0.1 내지 약 90%에서 변화될 수 있다. 이러한 조성물에 존재하는 화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 양은 적합한 투여량을 수득하게 될 양이다. 또한, 용액 또는 현탁액은 하기 보조약 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 주사용수, 식염수 용액, 불휘발성 오일 (fixed oil), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매 등과 같은 살균된 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤 등과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨 등과 같은 항산화제; 에틸렌 디아민테트라아세트산 등과 같은 킬레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염 등과 같은 완충제 및 염화나트륨 또는 덱스트로스 등과 같은 장성 조정제. 비경구 제조는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 투여 바이알에 밀봉될 수 있다. 바람직한 조성물 및 제조 방법은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 국소적으로 투여될 수 있고, 이 때 담체는 용액, 연고 또는 겔 기재를 적합하게 포함할 수 있다. 기재는, 예를 들어 하기 물질 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 광유, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 비즈 왁스, 광물성 오일, 물 및 알콜 등과 같은 희석제 및 유화제 및 안정화제. 국소 제제는 약 0.1 내지 약 10% w/v (단위 부피 당 중량)의 농도의 화학식 (I) 및 (II) 또는 이의 제약 염을 함유할 수 있다.

화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 5-HT $_6$ 수용체의 길항제이다. 이러한 길항작용은 하기 방법으로 확인할 수 있다.

실시예 A

5HT $_6$ 결합에 대한 분석

사용한 분석 완충제는 50 mM 트리스-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA였다. 사용한 방사리간드는 뉴 잉글랜드 뉴클리어 캣. (New England Nuclear Cat.) # NET 638-75.9 Ci/mmol의 ^{3}H-LSD였다. 사용한 막은 리셉터 바이올로지, 캣. (Receptor Biology, Cat.) RB-HS6번이었다. 이는 인간 5HT $_6$ 수용체를 발현시키는 HEK-293 세포의 막이었다.

시험 화합물은 100% DMSO 중 10 mM 원액으로서 수득하였다. 다중강하기 (multidrop)를 이용하여 96 웰 플레이트 중의 원액 20 ㎕에 180 ㎕ DMSO를 첨가함으로써, 100% DMSO 중의 1 mM으로 희석하였다. 이어서, 희석제로서 10% DMSO를 사용하여 1 mM 원액을 희석하여 절반 로그 증가분으로 125 μM에서 1.25 nM까지의 범위에서 11개의 농도로 제조하였다. 테칸 (TECAN) 로봇을 이용하여 이를 수행하였다. 상기 단계에서 마지막 DMSO는 21.25%였다.

방사리간드를 분석 완충제에서 희석하여 125 nM 용액을 제조하고 막의 각 바이알을 분석 완충제에서 92 ㎖로 희석하였다. 최종 분석 부피는 희석된 막 210 ㎕, 화합물 20 ㎕ 또는 총 결합량에 대한 21.25% DMSO 및 희석된 방사리간드 20 ㎕을 포함하여 250 ㎕이었다. 96 웰 멀티멕 (Multimek) 피펫터를 이용하여 화합물을 약물 희석 플레이트로부터 코닝 (corning) 96 웰 분석 플레이트로 이동시켰다. 방사리간드 및 막을 다중강하기 피펫터를 사용하여 분석 플레이트에 첨가하였다. 10 μM의 최종 세로토닌 농도를 함유하는 웰에서 비특이적 결합을 결정하였다. 최종 분석 부피에서 방사리간드는 10 nM이고 막 단백질은 1 웰 당 대략 25 ㎍이었다. 최종 약물 농도는 절반 로그로 10 μM 내지 0.1 nM의 범위였다. 분석에서 최종 DMSO는 1.7%였다.

약물, 막 및 리간드을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 상기 시간 동안 96 웰 밀리포어 (Millipore) 여과 플레이트 (MAFBNOB50)를 0.5% 폴리에틸렌이민의 1 웰 당 200 ㎕로 30분 이상 동안 침지시켰다.

타이터텍 (TiterTek) MAP 흡인기를 사용하여 0.5% PEI를 여과플레이트 웰로부터 제거하고, 혼합한 후에 인큐베이션 혼합물 200 ㎕을 인큐베이션 플레이트에서 여과플레이트로 이동시켰다. 상기 이동은 96 팁 멀티멕 피펫터를 사용하여 수행하 였다. 여과플레이트로 이동시킨 후, 여과플레이트를 추출하고 MAP 흡인기에서 냉각시킨 완충제 1 웰 당 220 ㎕로 2회 세척하였다. 하부 박리물을 여과플레이트로부터 제거하고 마이크로스킨트 (microscint) 20 섬광 유체의 1 웰 당 100 ㎕를 다중강하기를 사용하여 1 웰마다 첨가하였다. 플레이트를 적합한 홀더에 놓고 실온에서 3시간 동안 방치하고 왈락 (Wallac) 마이크로베타 (Microbeta) 계수기 또는 팩커드 탑카운트 (Packard Topcount)로 ^{3}H를 세었다.

한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 본원에서 치료된다고 기재한 다양한 장애 및 당업자에 의해 평가되는 다른 길항제로 치료될 수 있는 다른 장애를 고려한다.

특히, 5-HT $_6$ 수용체를 길항하는 그의 특성 때문에, 본 발명의 화합물은 인지 장애, 즉, 인지 결함과 연관된 장애를 치료하는 데에 유용하다고 인식된다. 5-HT $_6$ 길항제로 치료될 수 있는 많은 장애는 확립되었고 허용되는 분류법에 따라 공지되어 있으나, 다른 장애들은 그렇지 않다.

인지는 복잡하고 때때로 잘 규정되지 않는 현상이기 때문에, 본 발명에 따라 치료되는 몇몇 장애는 범주화 및 분류가 잘 되어 있지 않다. 그러나, 인지가 다양한 '도메인'을 포함한다고 널리 인식되어 있다. 상기 도메인은 단기 기억, 장기 기억, 작업 기억, 수행 기능 및 주의력을 포함한다.

본 발명에 따라 치료할 수 있는 많은 장애가 당업계에 일관되게 기재되어 있거나 분류되어 있지 않지만, 본 발명의 화합물이 상기 나열한 인지 도메인 중 임의의 것 또는 인지의 다른 측면의 결함에 의해 특성화되는 장애의 치료에 유용함은 이해된다. '인지 장애'라는 용어는 하나 이상의 인지 도메인의 결합에 의해 특성화되는 임의의 장애를 포함함을 의미하며, 단기 기억, 장기 기억, 작업 기억, 수행 기능 및 주의력을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본 발명으로 치료되는 한 인지 장애는 연령 관련 인지 퇴보이다. 상기 장애는 잘 규정되어 있지 않으나 연령에 수반되는 인지 도메인, 특히 기억 및 주의력 도메인에서의 퇴보를 포함한다. 다른 예로 온화한 인지 손상이 있다. 또한, 상기 장애는 당업계에 잘 규정되어 있지 않으나, 인지 도메인에서의 퇴보를 포함하고 초기 알쯔하이머병에 걸린 환자군의 대다수에 나타난다고 여겨진다. 또한, 뇌졸증, 허혈, 저산소증, 염증 및 전염성 과정을 비롯한 다양한 상해는 인지 결함을 초래할 수 있고, 이는 본 발명에 따라 치료될 수 있다.

5-HT $_6$ 길항제로 치료할 수 있는 장애는 현재 확립되었고 허용된 분류법에 따라 공지되어 있고, 상기 분류법은 다양한 출처에서 발견할 수 있다. 예를 들어, 정신적 장애의 진단적 및 통계학적 매뉴얼 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV™) 제4판 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)은 현

재 본원에 기재한 장애의 상당수를 확인하기 위한 진단 도 구를 제공한다. 또한, 질환의 국제 분류법 제10판 (International Classificarion of Diseases, Tenth Revision) (ICD-10)은 본원에 기재한 장애의 상당수에 대한 분류법을 제공한다. 당업자는 당업계에 잘 특성화되지 않은 것들 및 DMS-IV 및 ICD-10에 기재된 것들을 포함하여 본원에 기재한 장애에 대한 별법의 명명법, 질병분류학 및 분류법 시스템이 존재하고, 상기 용어법 및 분류법 시스템이 의학적 과학적 방법으로 발전됨을 인식할 것이다.

한 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 하기 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 연령 관련된 인지 장애, 온화한 인지 손상, 기분 장애 (우울증, 조증, 양극성 장애를 포함함), 정신병 (특히, 정신분열증), 불안 (특히, 일반화된 불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애를 포함함), 특발성 및 약물유도성 파킨슨씨병, 간질, 경련, 편두통 (편두통 두통을 포함함), 물질 금단증 (아편류, 니코틴, 담배 제품, 알콜, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제 등과 같은 물질을 포함함), 수면 장애 (기면증을 포함함), 주의력 결핍/과다 활동 장애, 전도 장애, 학습 장애, 치매 (알쯔하이머병 및 AIDS-유도 치매), 헌팅턴 무도병, 심장 우회 수술 및 이식 후의 인지 결핍, 발작, 뇌경색, 척수 외상, 머리 외상, 출산전후기 저산소증, 심장 정지 및 저혈당 신경세포 손상, 혈관성 치매, 다발경색 치매, 근위축성 측삭 경화증 및 다중 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 즉, 본 발명은 5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 화학식 (I) 및 (II)의 화합물 또는 이의 제약 조성물 의 용도를 제공한다.

'치료' 및 '치료하다'라는 용어는 본원에 기재한 5-HT $_6$ 수용체와 관련된 각각의 장애와 관련된 인지 결핍의 개선을 포함하는 것으로 의도된다고 인식된다. 또한, 당업자는 유효량의 화학식 (I)의 화합물로 장애를 현재 겪고 있는 환자를 치료하거나 이러한 장애를 겪기 쉽다고 여겨지는 환자를 예방적으로 치료함으로서 장애를 극복할 수 있다고도 인식된다. 따라서, '치료' 및 '치료하다'라는 용어는 본원에 기재한 장애의 진행을 늦추거나, 방해하거나, 저지하거나, 조절하거나 중지시킬 수 있는 모든 방법에 관련된 것으로 의도되나, 필수적으로 모든 증상의 완전한 제거를 나타내지는 않으며 이러한 장애의 예방적 치료를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 발명은 구체적으로는 본원에 기재한 정신분열증, 뇌졸증, 알쯔하이머병 및 다른 장애와 관련된 인지 결핍의 치료를 포함한다. 따라서, 본 발명은 본원에 기재한 장애의 보조적 치료를 포함하는 것으로 이해된다. 더욱 구체적으로는, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 다양한 치료제와 배합되어, 특히, AMPA 보강제; 올란자핀을 비롯한 전형적 및 비전형적 항정신병제; mGluR 아고니스트, NMDA 길항제, IL 1-6 억제제 등과 같은 다양한 작용제; 타크린 및 도네페질 등과 같은 콜린에스테라제 억제제 등을 비롯한 콜린성제제 및 아밀로이드 전구물질 단백질 프로세싱 억제제 및 아밀로이드 단백질에 대항하여 유도된 항체 등을 비롯한 아밀로이드 단백질 프로세싱을 억제하는 화합물; SSRI 등을 비롯한 항우울제; 및 항불안제 등과 배합되어 인지 장애의 치료에 유용해진다. 상기 배합은 개별적인 성분을 사용한 경우와 동일한 효과를 제공하기 위하여 요구되는 소량의 용량에서 효능을 제공하기에 상승적으로 (symergistically) 이롭다고 여겨진다.

본원에서 사용된 '환자'라는 용어는 5-HT $_6$ 수용체와 관련된 하나 이상의 장애를 겪고 있는 포유류 등과 같은 온열동물을 나타낸다. 기니피그, 개, 고양이, 쥐, 마우스, 말, 소, 양, 돼지 및 사람은 상기 용어가 의미하는 범위에 포함되는 동물의 예라고 이해된다.

본원에서 사용된 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 '유효량'이란 용어는 본원에 기재한 장애를 치료하는 데에 효과적인 양, 즉, 투여량을 나타낸다.

유효량은 당업자로서 주치의 (attending) 진단자 (diagnostician)에 의해 통상적인 기술을 사용하고 유사한 상황하에서 수득된 결과를 관찰함으로써 쉽게 결정될 수 있다. 유효량인 화학식 (I)의 화합물의 용량을 결정함에 있어서, 주치의 진단자는 많은 요인을 고려하며, 상기 고려되는 요인에는 투여될 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물; 다른 치료제가 사용된다면, 다른 치료제와의 동시-투여; 포유동물의 종; 포유동물의 크기, 연령 및 일반적인 건강; 관련된 구체적인 장애; 장애의 연관 정도 또는 심한 정도; 각 환자의 반응; 투여 방식; 투여된 제조물의 생체이용률 특징; 선택된 용량 계획; 기타 수반되는 약물치료의 용도; 및 다른 관련된 상황 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

유효량의 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.1 mg (0.1 mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일에서 변화되는 것으로 기대된다. 바람직한 양은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

본 발명에 따라 치료되는 많은 장애들이 특히 바람직하다.

바람직한 실시양태에서 본 발명은 유효량의 청구항 1의 화합물을 인지 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애의 치료 방법을 제공한다.

다른 바람직한 실시양태에서 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 알쯔하이머병의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 알쯔하이머병의 치료 방법을 제공한다.

바람직한 실시양태에서 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 정신분열증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는

것을 포함하는, 정신분열증의 치료 방법을 제공한다.

정신적 장애의 진단적 및 통계학적 매뉴얼 (DSM-IV™) 제4판 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)은 정신분열증 및 관련 장애, 구체적으로는 본 발명의 범위에 포함된다고 이해되는 모든 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다.

바람직한 실시양태에서 본 발명은 유효량의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 편두통의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 편두통의 치료 방법을 제공한다.

진단 도구의 이용가능한 출처 중 하나인 돌랜드 의학 사전 (Dorland's Medical Dictionary) (23 rd Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Philidelphia, PA)에서는, 편두통은 종종 과민성, 오심, 구토, 변비 또는 설사 및 눈부심 등과 보통 측두 및 편측에서의 주기적인 두통과의 복합 증상으로서 정의된다. 본원에서 사용한 '편두통'이란 용어는 측두 및 편측 모두에서의 이러한 주기적인 두통, 이와 관련된 과민성, 오심, 구토, 변비 또는 설사, 눈부심 및 다른 관련 증상 등을 포함한다. 당업자는 편두통 등을 비롯한 신경계 및 정신과적 장애에 대한 별법의 명명법, 질병분류학 및 분류법 시스템이 존재하고 상기 시스템이 의학적 과학적 방법으로 발전되어 감을 인식할 것이다.

바람직한 실시양태에서 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 일반화된 불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애 등을 비롯한 불안 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 불안 장애의 치료 방법을 제공한다.

현재, 정신적 장애의 진단적 및 통계학적 매뉴얼 (DSM-IV™) 제4판 (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)은 불안 및 관련 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 이에는 광장공포증이 있거나 없는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 사회적 공포증, 강박 장애, 외상후 스트레스성 장애, 급성 스트레스성 장애, 일반화된 불안 장애, 일반적인 의료 조건에 의한 불안 장애, 물질-유도 불안 장애 및 달리 구체화되지 않은 불안 장애 등이 포함된다. 본원에서 사용한 '불안'이란 용어는 DSM-IV에 구체적으로 기재된 바와 같이 상기 불안 장애 및 관련 장애의 치료를 포함하며, '불안'이란 용어는 다른 진 단 출처에 기재된 장애 등을 포함하는 것으로 의도된다.

수많은 임상전 실험실 동물 모델은 본원에 기재한 장애에 대해 기재하고 있다.

실시예 B

두려움 강화 놀람 패러다임

체중이 325 내지 400 g인 수컷 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 쥐를 할란 스프라그-돌리, 인크. (Harlan Sprague-Dawley, Inc.) (Cumberland, IN)로부터 구입하고 검사 전에 1주의 순응 기간을 제공하였다. 쥐에게 음식 및 물이 공급하며 6:00 A.M.과 6:00 P.M. 사이에 빛을 비추는 12시간 명/암 순환으로 동물 룸에서 마음대로 개별적으로 서식하게 하였다. 실시예 16의 화합물을 5% 에탄올, 0.5% CMC, 0.5% 트윈 (Tween) 80 및 99% 물의 현탁액에서 제조하였다. 2S-2-아미노-2-(1S,2S-2-카르복시시클로프로판-1-일)-3-(크산트-9-일) 프로피온산을 살균수 중에서 제조하였다. 대조군 쥐로부터 각각의 비히클을 수득하였다.

두려움 강화 놀람 패러다임을 3일 연속으로 수행하였다. 3일 모두 실험을 시작하기 전 5분의 적응 기간으로 시작하였다. 제1일 (놀람 기준선)에는 적응 기간 후, 동물에게 120dB 청각 소음의 30번의 실험을 수행하였다. 조절을 시작하기 전 평균 놀람 크기 (V_{max})를 이용하여 유사한 수치의 군에 동물을 할당하였다. 제2일은 동물을 조절하는 단계로 구성된다. 각 동물은 충격을 연장시키기 위해 지속되는 5초의 빛을 비춘 후, 500 msec 동안 0.5 mA의 충격을 받는다. 10번의 빛을 비추고 충격을 실행하였다. 제3일은 시험 전 약물 투여를 수행하는 시험 실험이었다. 조절 후 24시간에, 놀람 시험 세션을 수행하였다. 빛이 동반되지 않은 10번의 청각 놀람 (120 dB) 시험이 세션의 시작에 존재하였다. 그 후, 소음 단독으로 20번의 무작위 실험 및 빛을 비춘 후 소음을 주는 20번의 무작위 실험을 수행하였다. 첫번째 10번의 실험을 제외하고, 각 실험 유형에 대한 놀람 반응 크기를 각 동물에 대해 평균내었다. 빛+소음과 소음-단독 사이의 차이로서 데이타를 구하였다. 놀람 반응 크기들 사이의 차이점을 원-웨이 아노바 (One-way Anova) (변이 분석, t-시험)를 사용하여 Jmp 통계학적 소프트웨어로 분석하였다. 군끼리의 차이는 $p<0.05$인 경우 유의한 것으로 고려하였다.

방사팔 (radial arm) 미로 모델을 인지 모델로서 사용할 수 있었고, 본 발명의 화합물을 평가하기 위해 사용할 수 있었다.

실시예 C

방사팔 미로

샘플 직무에 대한 지연된 비-매치는 기억 보유에 대한 약물의 효과 [Pussinen, R. and Sirvio, J. J of Psychopharm 13: 171-179 (1999); Staubli, U., et al. Proc Natl Acad Sci 91: 777-781 (1994)]를 연구하기 위해 8개 팔의 방사상 미로에서 사용되어 왔다.

잘 훈련된 쥐에게 미로의 무작위로 선택된 팔에서 음식 보상을 찾아오도록 하였다 (샘플링 단계). 수 시간 후, 쥐는 8개의 공개된 팔에 노출시키고, 음식을 수득하기 위해 기억하고 미리 진입했던 팔을 피하는 그들의 능력에 관해 시험하였 다. 샘플링 세션 동안 음식을 먹은 팔로의 재진입은 참조 오차로서 계산하였으나, 보유 세션 동안의 동일한 팔로의 1회 초과의 진입은 작동 오차로서 계산하였다. 보유 시험 동안의 오차의 총 개수 (참조 + 작동)는 지연 기간이 증가함에 따라 증가하였다. 예를 들어, 어린 수컷 쥐는 1분 지연에 0.66 (+ 0.4) 오차, 1시간 지연에 2 (+ 0.5) 오차 및 7시간 지연에 3.95 (+ 0.2) 오차를 나타내었다 (상기 실험실에서 관찰함).

수컷 스프라그-돌리 쥐를 개별적으로 서식하게 하고 12시간 명/암 순환 (6 am에 점등)에서 유지시켰다. 쥐를 물에 자유롭게 접근하도록 하고, 퓨리나 랩 초우 (Purina Lab Chow)의 음식 보충에 의해 자유-공급 중량의 85%에서 유지시켰다.

쥐를 초기에 8개 각각의 팔의 끝에서 음식을 찾도록 훈련시켰다. 일단 쥐가 3일 연속적으로 2개 이하의 오차의 척도에 이른다면 (즉, 세션 중 동일한 팔에 한번 초과로 진입함), 네번째 팔과 다섯번째 팔 선택의 사이에 1분의 지연을 두었다. 상기 훈련은 임의의 약물을 투여하기 전 쥐가 직무의 절차상의 측면에 완전히 친숙해졌음을 보증하였다. 일단 지연 직무에서 안정한 행동이 행해지면 (즉, 연속 3일 동안 1개 이하의 오차가 있음), 7시간의 지연 기간을 이용하여 약물 및 비히클 시험을 시작하였다. 각 날짜와 각 쥐에 대해 새로운 세트의 팔에 음식을 두었고 미로는 지연 기간 동안 완전히 깨끗해졌다.

샘플링 세션 동안, 각 쥐를 차단된 모든 8개 미로의 팔에 접근하는 중앙 플랫폼에 두었다. 8개의 팔 중 4개를 무작위로 선택하고 음식을 두었다. 음식을 둔 팔의 문은 솟아있고 (raise) 쥐를 5분 동안 4개의 팔 각각의 끝에서 음식을 수득하 게 하였다. 쥐가 음식을 수득하자 마자 음식을 제거하고, 비히클 또는 다양한 용량의 화합물을 투여하고, 서식 우리에 도로 넣었다. 7시간 후 (보유 세션), 쥐를 차단된 모든 8개 미로의 팔에 접근하는 중앙 플랫폼에 도로 놓았다. 샘플링 세션 동안에 미리 음식을 둔 4개의 팔에 음식을 두고, 모든 8개 팔의 문을 솟게 하였다. 쥐에게 5분 동안 남아있는 음식 4조각을 수득하도록 하였다. 음식을 두지 않은 팔로의 진입 또는 미리 다녀간 팔로의 재진입은 오차로서 계산하였다. 반복되는 측정 아노바 (ANOVA)를 사용한 후, 대조군과의 비교를 위해 둔네트 (Dunnett) 시험을 행하여 유의성 ($p<0.05$)을 결정하였다.

시험 화합물과 표준물을 비교하기 위해서, 스코폴라민 및 타크린을 샘플링 단계 후 즉시 피하로 투여했다. 3시간의 지연 후 스코폴라민의 효과인 공지된 건망증을 시험하는 한편, 6시간의 지연 후 알쯔하이머병의 치료에 사용되는 콜린에스테라제 억제제인 타크린의 효과를 시험하였다. 스코폴라민은 3시간의 지연 후에 용량-관련 방식으로 보유를 방해하였다. 타크린은 6시간의 지연 후 10 mg/kg에서 보유를 유의하게 향상시켰으나, 3 mg/kg에서는 향상시키지 않았다.

실시예 D

방사상 미로에서의 습득 (8개 팔이 있는 방사상 미로 습득)

알쯔하이머병 (AD) 증상의 두드러진 조기 특징은 서술적 기억에서의 표명된 결핍이다 [R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias. NY: Oxford University Press pp. 3-80 (1993)].

질환이 진행됨에 따라, 인지의 다른 도메인이 또한 심하게 영향 받는다. 뇌 영역 중에서 AD의 진행에서 초기에 영향을 받는 영역은 해마이고, 해마는 서술적 기억에 대한 결정적인 신경 기질이다 [West M.J., Coleman P.D., Flood D.G. & Troncoso J.C.. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. Lancet, 344: 769-772 (1994)]. 동물 모델에서 해마 기능에 접근하기 위해 종종 사용되는 한 행동 시험은 8개 팔이 있는 방사상 미로이다 [Olton D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. Physiology & Behavior, 40: 793-797 (1986)].

해마의 병터 또는 약학적 차단은 상기 직무의 행동을 방해한다. 더욱이, 노화된 동물은 일반적으로 상기 직무에서의 결핍을 나타낸다 [Porsolt R.D., Roux S. & Wettstein J.G. Animal models of dementia. Drug Development Research, 35: 214-229 (1995)].

공간 학습 및 기억의 상기 시험에서, 허기진 쥐를 미로의 중앙에 놓고 각 통로 팔의 끝에 위치한 음식을 찾기 위해 미로를 가로지르게 하였다. 미로의 상기 버전에서, 쥐는 방문했던 팔은 대체되지 않는다는 승리-이동 전략을 배웠다. 그

러므로, 가장 효율적인 징발 전략은 한번에 각각의 팔을 방문하는 것이다. 또한, 4일 실험 중 1일에 쥐가 미로에 경험이 없을 때, 미로의 버전은 일반적인 학습 방법을 활용한다.

도착한 후, 수컷 스프라그-돌리 (등록상표) 쥐를 표준의 빛-순환 거주 룸에서 개별적으로 서식하게 하고, 시험하기 전 4일 이상 동안 순응시켰다. 각각의 쥐 를 실험 전반에 걸쳐 표적 체중의 85%로 감소시키고 유지시켰다. 연령 및 쥐의 1일 체중 수치의 조합을 기준으로 랩 초우의 할당을 조정함으로써 적당한 체중을 유지시켰다.

각각의 쥐를 미로의 중심에 놓은 후, 모든 작은 (guillotine) 문을 솟게 하고 쥐를 미로의 모든 구역에 자유롭게 접근하도록 하여 세션을 시작하였다. 음식 그릇을 8개 통로 팔 각각의 끝에 배치하고 단독의 음식 환 (pellet)을 각 음식 그릇에 놓았다. 쥐가 8개 모든 음식-그릇에 방문하였거나 쥐가 시간 (제1일에 15분: 제2일 내지 제4일에 5분)을 초과하였을 때, 각각의 1일 세션을 종료하였다. 진입한 팔의 개수를 기록하였다. 세션 기간에 팔 진입을 반복하였거나 팔 방문을 실패한 경우의 오차를 계산하였다. 제1일에 1개 이상의 팔, 제2일에 2개 이상의 팔 및 제3일 및 제4일에 4개 이상의 팔을 방문하는 것에 실패하였다면 그 동물을 연구에서 제외시켰다.

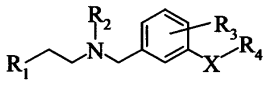
각각의 쥐를 의사난수로 비히클 군 또는 약물 군으로 할당하여, 실험 기간 내내 동일한 처치를 했다. 비히클은 살균수 중 5% 아카시아로 구성되었다. 주사물을 각각의 1일 세션 전에 20 내지 30분 동안 피하로 투여하였다.

상기 습득 직무에서, 비히클 처리된 동물은 제1일에 행해진 오차의 수와 비교할 때 미로 학습의 유의한 습득을 일관적으로 나타내지 않았다. 본 출원인은 미로 학습의 습득을 용이하게 하는 화합물들에서, 효과가 종종 훈련의 제4일까지 관찰되지 않음을 발견하였다. 그러므로, 결과는 처치 군에 따라 제4일의 총 오차로 구성된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 -O-, -NH-, -S-, -SO $_2$ -, -CH $_2$ -, -CH(F)-, -CH(OH)- 및 -C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_1$ 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_2$ 는 수소 및 C $_1$ -C $_3$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_3$ 는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R $_4$ 는 수소, 알릴, C $_2$ -C $_4$ 알킬, 플루오르화 C $_2$ -C $_4$ 알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페닐술포닐, 임의로 치환된 벤질, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 5원 및 6 원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되나, X가 -SO $_2$ -, -CH $_2$ -, -CH(F)-, -CH(OH) 또는 -C(O)-일 경우에는 임의로 치환된 페닐술포닐이 아니다.

청구항 2.
제1항에 있어서, X가 -O- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 3.
제2항에 있어서, X가 -O-인 화합물.

청구항 4.
제3항에 있어서, R $_3$ 이 수소인 화합물.

청구항 5.
제4항에 있어서, R_4가 C_2-C_4 플루오르화 알킬 및 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 6.
제5항에 있어서, R_1이 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 7.
제6항에 있어서, R_1이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 8.
제6항에 있어서, R_1이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클인 화합물.

청구항 9.
제8항에 있어서, 벤조융합된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클이 임의로 치환된 인돌-3-일인 화합물.

청구항 10.
제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_4가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 11.
제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_4가 C_2-C_4 플루오로화 알킬인 화합물.

청구항 12.
제1항에 있어서, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민인 화합물.

청구항 13.
제1항에 있어서, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플 루오로프로폭시)벤질아민 염산염인 화합물.

청구항 14.
제1항에 있어서, N-(2-(5-메톡시-6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시 벤질아민, N-(2-(5-메틸술포닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메틸술포닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리 플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-아미도-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-아미도-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로 프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-에톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-에톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-아미도-1H-

인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-아미도-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-클로로-1H-인돌-3- 일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸- 3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-카르복시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-카르복시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5,6,7-트리플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5,6,7-트리플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4,5,7-트리플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4,5,7-트리플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-시아노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-프로폭시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-n-프로필 아미도-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-에톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-n-부틸아미도-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트

리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-벤질옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-부틸옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-부틸옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-에톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-페닐술포닐옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-페닐술포닐옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아 민, N-(2-(6-부틸옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-카르복시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-이소프로필-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-이소프로필-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-이소프로필-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3- (2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3- (2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4,6-디클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-4,6-디플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-4,6-디플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)- 3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-

펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메틸- 1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4,4,4-트리플루오로부톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4,4,4-트리플루오로부톡시)벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4,4,4-트리플루오로부톡시)벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-브로모-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-브로모-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤질아민, N-(2-(6-메탄술포닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-메탄술포닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-벤젠술포닐-1H-인돌-3- 일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-벤젠술포닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-브로모-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-브로모-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(6-메톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-벤즈아미도-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-벤즈아미도-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-메틸술포닐아미노-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-메틸술포닐아미노-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-이소프로필-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-이소프로필-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-에톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-에톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-부톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(피리드-2-일옥시)벤질아민, N-2-(5-벤젠술포닐-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-벤젠술포 닐-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-에톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-(N'-프로필아미도)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-(N'-프로필아미도)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-(N'-부틸아미도)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(5-(피리드-3-일옥시)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(5-(피리드-3-일옥시)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-메틸-N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(4,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(4,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(4,5,6,7-테트라플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(7-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-2-(7-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-에틸)-3- (2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-2-(7-니트로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민 및 N-2-(7-니트로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, N-(2-페닐페닐에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(4-페닐페닐에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(4-클로로페닐)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플

루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3,5-디메톡시페닐)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3,5-디메톡시페닐)에틸)-3-(2-플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)에틸)-3-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)에틸)-3-(2,2-디플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)에틸)-3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민 및 N-(2-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)에틸)-3-(3-플루오로프로폭시)벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(5-히드록시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-p-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-o-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시 벤질아민, N-(2-(5-m-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-2-플루오로-3-페녹시-벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-6-플루오로-3-페녹시-벤질아민, N-메틸-N-(2-(5-m-톨릴옥시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-아미노-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-프로폭시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-에톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시 벤질아민, N-(2-(5-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-페닐-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민 N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시 벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4,6-디클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-4,6-디플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질아민, N-(2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-메탄술포닐-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시 벤질아민, N-(2-(5-시아노-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-메톡시카르보닐-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-아미도-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-니트로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-부톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-벤즈아미도-1H-인돌- 3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-메틸술포닐아미노-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-이소프로필-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-에톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-벤젠술포닐-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-(N'-프로필아미도)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-(N'-부틸아미도)-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-메틸-N-2-(5-페녹시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-4-플루오로-3-페녹시벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-페녹시벤질아민 및 N-(2-(5-벤질옥시-1H-인돌-3-일)-에틸)-N-메틸-3-페녹시벤질)벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3,4-디클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(3-트리플루오로메틸페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(4-t-부틸페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(4-클로로페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(4-메톡시페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페 닐)에틸)-3-(4-메틸페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(3,5-디클로로페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(3,4-디클로로페녹시)벤질아민, N-(2-페닐에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(4-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐) 에틸)-3-(4-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(2-플루오로페녹시)벤

질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(2-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(3-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐) 에틸)-3-(3-플루오로페녹시)벤질아민, N-(2-(2-클로로페닐)에틸)-3-페닐옥시벤질아민, N-(2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)-3-페녹시옥시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-N-메틸-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-N-에틸-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2-플루오로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-플루오로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-히드록시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-브로모-3-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-플루오로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2-클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-브로모페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-메틸페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2-에톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-에톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-페녹시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(4-술폰아미도페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3,4-디클로로페닐)에틸)-3-페녹 시벤질아민, N-(2-(2,5-디클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2,6-디클로로페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2,5-디메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(2,3-디메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(3,5-디메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민 및 N-(2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에틸)-3-페녹시벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, N-(2-피리드-4-일에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-피리드-3-일에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-(피리드-2-일에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-이미다졸-4-일에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-나프트-2-일에틸)-3-페녹시벤질아민, N-(2-나프트-1-일에틸)-3-페녹시벤질아민 및 N-(2-(티엔-2-일에틸)-3-페녹시벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 19.

제1항에 있어서, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-티오페녹시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-페닐술포닐벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-티오페녹시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-페닐술포닐벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4-메틸티오페녹시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(4-메틸페닐술포닐)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(α-플루오로벤질)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(α-플루오로벤질)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(벤질)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(벤질)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(α-히드록시벤질)벤질아 민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(N-페닐아미노)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(N-페닐아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(N-벤질아미노)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(N-벤질아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-히드록시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-히드록시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-나프트-1-일옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-나프트-1-일옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-나프트-2-일옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-나프트-2-일옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-벤질옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-벤질옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리미드-5-일옥시 벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리미드-5-일옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-4-일옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-4-일옥시벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-4-일옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-3-일옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-3-일옥시벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-3-일옥시벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-3-일옥시 벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-2-일옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-2-일옥시벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-피리드-2-일옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-티아졸-2-일옥시벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-티아졸-2-일옥시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)- 3-(2,6-디플루오로술포닐옥시)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(2,6-디플루오로술포닐옥시)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-2-일아미노)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-2-일아미노)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-2-일아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-3-일 아미노)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-3-일아미노)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-3-일아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-4-일아미노)벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-4-일아미노)벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-4-일아미노)벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-벤조일벤질아민, N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-벤조일벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-4-일옥시)벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-3-일옥시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-티오페녹시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-술포닐페닐벤질아민, N-(2-페닐에틸)-3-티오페녹시벤질아민, N-(2-페닐에틸)-3-술포닐페닐벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(4-메틸티오페녹시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-술포닐-4-메틸페닐벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(N-벤질아미노)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(N-페닐아미노)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(α-히드록시벤질)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-벤질벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(α-플루오로벤질)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-나프트-2-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸

페닐)에틸)-3-나프트-2-일옥시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-나프트-1-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-나프트-1-일옥시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-히드록시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-히드록시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-벤질옥시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(2,4-디플루오로 페닐술포닐옥시)벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(2,4-디플루오로 페닐술포닐옥시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-티아졸-2-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-티아졸-2-일옥시 벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-피리드-3-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-피리드-3-일옥시벤질아민, N-(2-(3-메톡시페닐)에틸)-3-피리드-2-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐) 에틸)-3-피리드-4-일옥시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-피리미드-5-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-피리미드-5-일옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-피리드-2-일옥시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-피리드-3-일아미노벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐) 에틸)-3-피리드-3-일아미노벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-피리드-4-일아미노벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-피리드-4-일아미노벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-피리드-2-일아미노벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-피리드-2-일아미노벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-벤질옥시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-(페닐아미노)벤질아민, N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-4-일옥시)벤질아민, N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-(피리드-3-일옥시)벤질아민, N- (2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(피리드-2-일메톡시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(피리드-3-일메톡시)벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-(피리드-4-일메톡시)벤질아민, N-2-(5-부톡시-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(피리드-2-일옥시)벤질아민 및 N-(2-(6,7-디플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸)-3-(피리딘-4-일옥시)벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-에톡시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸페닐)에틸)-3-에톡시벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-에톡시벤질아민, N-(2-(5-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-에톡시벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-에톡시벤질아민, N-(2-(5-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-에톡시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(7-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)에틸)-3-프로폭시-4- 메틸벤질아민, N-(2-(5-플루오로-6-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시-4-메틸벤질아민, N-(2-(6-플루오로-1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시-4-메틸벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-부톡시벤질아민, N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-3-헥속시벤질아민, N-(2-(2-플루오로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-플루오로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-플루오로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(2-클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-브로모페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-메틸페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-히드록시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(2-메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-에톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-에톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-페녹시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(4-술폰아미도페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3,4-디클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(2,5-디클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(2,6-디클로로페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(2,5-디메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(2,3-디메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3,5-디메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-메톡시-4-에톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아 민, N-(2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(피리드-2-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(피리드-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(피리드-4-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(7-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(티엔-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-브로모페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민, N-(2-(3-메톡시카르보닐페닐)에틸)-3-프로폭시벤질아민 및 N-(2-(3-(4-플루오로페닐)페닐)-에틸)-3-프로폭시벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 21.

제1항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 22.

유효량의 제1항의 화합물을 5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 5-H

T $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료 방법.

청구항 23.
제22항에 있어서, 유효량의 제1항의 화합물을 5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 장애가 인지 장애, 정신분열증, 불안 및 알쯔하이머병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 24.
유효량의 제1항의 화합물을 인지 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인지 장애의 치료 방법.

청구항 25.
유효량의 제1항의 화합물을 기억 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 기억 장애의 치료 방법.

청구항 26.
유효량의 제1항의 화합물을 정신병의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 정신병의 치료 방법.

청구항 27.
유효량의 제1항의 화합물을 정신분열증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 정신분열증의 치료 방법.

청구항 28.
유효량의 제1항의 화합물을 5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 불안의 치료 방법.

<청구항 28>

제1항의 화합물의 제약으로서의 용도.

청구항 29.
5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

청구항 30.
인지 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

청구항 31.
기억 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

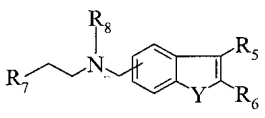
청구항 32.
정신병을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

청구항 33.
정신분열증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

청구항 34.
불안을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항의 화합물의 용도.

청구항 35.
화학식 II의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

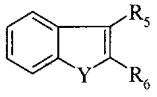
Y는 O, NH 및 NR_9로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_9는 C_1-C_4 알킬 및 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R_5 및 R_6은 수소이거나, 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 합쳐져 벤조 고리를 형성하나, Y가 NR_9일 경우에는 수소이고;

R_7는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_8는 수소 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 36.

제31항에 있어서,  잔기가 4-위치 또는 6-위치에 부착된 화합물.

청구항 37.

제36항에 있어서, Y가 O인 화합물.

청구항 38.

제36항에 있어서, Y가 NH인 화합물.

청구항 39.

제36항에 있어서, Y가 NR_9인 화합물.

청구항 40.

제36항에 있어서, R_5 및 R_6이 그들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 페닐 고리를 이루는 화합물.

청구항 41.

제36항에 있어서, R_5 및 R_6이 수소인 화합물.

청구항 42.

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R_7이 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가지며 임의로는 벤조융합된, 임의로 치환된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클로부터 선택되는 화합물.

청구항 43.

제42항에 있어서, 임의로 벤조융합된 5원 및 6원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클이 임의로 치환된 인돌-3-일인 화합물.

청구항 44.

제35항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 45.

유효량의 제35항의 화합물을 5-HT_6 수용체와 연관된 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 5-HT_6 수용체와 연관된 장애의 치료 방법.

청구항 46.

제45항에 있어서, 상기 장애가 인지 장애, 정신분열증, 불안 및 알쯔하이머병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 47.

약제의 제조를 위한 제35항의 화합물의 용도.

청구항 48.

5-HT $_6$ 수용체와 연관된 장애의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제35항의 화합물의 용도.

청구항 49.
제48항에 있어서, 상기 장애가 인지 장애, 정신분열증, 불안 및 알쯔하이머병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.