



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 215/44 (2006.01)

C07D 215/50 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0002085

(43) 공개일자

2007년01월04일

(21) 출원번호 10-2006-7023323

(22) 출원일자 2006년11월07일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년11월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/011643

(87) 국제공개번호

WO 2005/100321

국제출원일자 2005년04월07일

국제공개일자

2005년10월27일

(30) 우선권주장

60/560,410

2004년04월07일

미국(US)

(71) 출원인

밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40

(72) 발명자

고쉬, 쇼미르
미국 02446 매사추세츠 브록클린 유니트 씨 세월 애브뉴 134
엘더, 아미, 엠.
미국 02474 매사추세츠 알링턴 웨스트민스터 애브뉴 15
카슨, 케네쓰, 지.
미국 08540 뉴저지 프린스턴 헤론타운 로드 96
스프로트, 케빈, 티.
미국 02129 매사추세츠 보스턴 모뉴먼트 애브뉴 #2 67
해리슨, 신, 제이.
미국 02478 매사추세츠 벨몬트 그로브 스트리트 38
힅스, 프레데릭, 에이.
미국 02143 매사추세츠 소머빌 우드빈 스트리트 5
레노우, 크리스텔리, 씨.
미국 02144 매사추세츠 소머빌 유니트 에이 조세핀 애브뉴 74
레이놀즈, 도미닉
미국 01239 매사추세츠 캄브리지 알스톤 스트리트 304 아파트먼트6

(74) 대리인

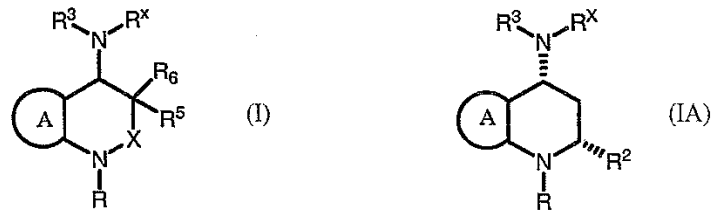
남상선

전체 청구항 수 : 총 70 항

(54) 염증 질병을 치료하기 위한 P G D 2 수용체 길항제

(57) 요약

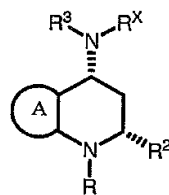
본 발명은 하기 화학식 (I) 및 (I-A)로 표시되는 화합물에 관한 것이다. 또한 Th2 상에서 발현되는 화학유인물질 수용체-상동 분자, 간단히 "CRTH2"로서 언급되는 G-단백질 커플링된 수용체를 억제하는 상기 화합물의 염증 질병을 치료하기 위한 용도를 기술한다. 화학식 (I) 및 (I-A)의 변수들은 본원에 정의되어 있다.



특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-A

고리 A는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족이고;

R은 $-X_1-R^1$ 이고;

R^X 는 $-X_2-R^4$ 이고;

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, 또는 $-C(O)NH-$ 이고;

R^1 은:

A) 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리 또는 모노시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기 (여기에서, 비방향족 헤테로시클릭 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않는다); 또는

B) 하기에 의해 치환된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기이고:

i) $T^1-V-T-R^Y$;

ii) $T^1-V-T-M-R^Y$; 또는

iii) $V-R^9$ (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이이고; 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족 또는 헤테로방향족기는 R^Z 로 표시되는 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 추가로 치환되거나 치환되지 않으며;

각 R^Z 는 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O(\text{할로알킬})$, $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각 R' 은 독립적으로 수소, 알킬, $-C(O)OR^0$, $S(O)_2R^0$ 또는 $-C(O)R^0$ 이고;

각 R^0 는 독립적으로 수소 또는 알킬기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 방향족기이고, R^0 로 표시되는 알킬, 비방향족 헤테로시클릭기 및 방향족기는 $R^\#$ 로 표시된 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R^\#$ 은 R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{할로알킬})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 이고;

R^+ 는 $-H$, C_1-C_6 알킬기, 모노시클릭 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 페닐기 (알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이거나; R^+ 및 2차 고리 아민을 포함하는 $-N(R^+)_2$ 로 표시되는 비방향족 헤테로시클릭기가 임의로 아실화 또는 알킬화되는 경우, $-N(R^+)_2$ 는 비방향족 헤테로시클릭기이며;

V 는 공유 결합, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)-$, $-S(O)_2NR^5-$, $-NR^5S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

T 는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고;

T^1 은 공유 결합 또는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고, 여기에서 T 및 T^1 은 함께 10개 이하의 탄소 원자를 함유하며, T 및 T^1 은 독립적으로 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리(gem) 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 스피로, 시클로알킬, 임의로 N -치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, O -함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 알콕시 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않고;

M 은 모노시클릭 방향족, 헤테로방향족, 모노시클릭 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기이고;

R^Y 는 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-S(O)R^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

단, T 가 C_{2-10} 일 때 V 는 공유 결합이고, T 가 C_{2-10} 일 때 V 는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R')-$ 이고 R^Y 는 $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^5)_2$ 이며;

각 R⁵는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, -C(O)OCH₂C₆H₅, S(O)₂CH₃, -C(O)OH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, C(O)NH₂, 벤질, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐이거나, -N(R⁵)₂가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다);

R²는 C₁₋₃ 알킬이고;

R³는 방향족, 헤테로방향족, 비방향족 카르보시클릭 또는 비방향족 헤테로시클릭으로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 또는 비시클릭기이고;

R⁴는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬, C₁₋₄히드록시알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₆시클로알킬이며,

단, 화학식 I-A의 화합물은 하기의 화합물들이 아니다: (±)-시스-N-[1-(1H-인돌-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르; (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산; (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(4-카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(4-디메틸카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-아세트산; (±)-시스-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-4-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피페리딘-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(1-에틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온산 메틸 에스테르; (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조[c]이소옥사졸-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르; (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산; (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-프로피온아미드; (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (±)-시스-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르; (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-시클로펜틸옥시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린

-1-카르보닐}-페녹시)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (2S,4R)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (2S,4R)-N-{1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일옥시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(피리딘-4-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (2S,4R)-4-(3-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-프로피온산; (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산; N-((2S,4R)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐프로판아미드; N-((2R,4S)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐프로판아미드; N-[(2S,4R)-2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐프로판아미드; N-[(2R,4S)-2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐프로판아미드; N-((2S,4R)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐프로판아미드; N-((2R,4S)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐프로판아미드; N-((2S,4R)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; (4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]부탄산; N-((2S,4R)-1-[4-(2-아미노-2-옥소에톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; 에틸 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페닐]-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트; N-[(2S,4R)-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐아세트아미드; N-((2S,4R)-2-메틸-1-[(3-메틸-1-벤조푸란-2-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-페닐아세트아미드; 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]-N-에틸부탄아미드; N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(3-에틸-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드; 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]-2,2-디메틸부탄아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(4-옥소-4-피롤리딘-1-일)부톡시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]부탄아미드; 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]-N-(메틸설포닐)부탄아미드; 에틸 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]부타노에이트; 4-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]-N-히드록시부탄아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[4-(3-시아노프로폭시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[3-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로폭시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 3-(4-[[[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시]프로판아미드; N-((2S,4R)-1-[4-(3-아미노프로폭시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-((2S,4R)-1-[4-(2-아미노-2-옥소에톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에톡시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-피롤리딘-1-일)프로폭시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-모르폴린-4-일)프로폭시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[(4-옥소헤텔)옥시]벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[4-(3-히드록시-3-메틸부톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[(4-히드록시-4-메

틸펜틸}옥시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[(4-메틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-((2S,4R)-1-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[4-(4-글리콜로일피페라진-1-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-모르폴린-4-일프로프-1-인-1-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페닐)부트-3-인산; N-((2S,4R)-1-(1H-벤즈이미다졸-2-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-((2S,4R)-1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[(1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[(1-이소프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; [4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페닐)피페라진-1-일]아세트산; N-((2S,4R)-1-{4-[4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; 3-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)프로판산; 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)-2,2-디메틸부탄산; {1-[(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)메틸]시클로프로필}아세트산; (2E)-4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)부트-2-엔산; 3-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)-2,2-디메틸프로판산; (2E)-4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)-2-메틸부트-2-엔산; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-((트리플루오로메틸)설폰)아미노)프로폭시]벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[(1-(2-히드록시에틸)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 5-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산; 3-(5-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)프로판산; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; 및 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-(2-메틸-1-{4-[3-(1H-테트라졸-5-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 고리 A가 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족이고;

R이 $-X_1-R^1$ 이고;

R^x 가 $-X_2-R^4$ 이고;

X_1 및 X_2 가 각각 독립적으로 $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, 또는 $-C(O)NH-$ 이고;

R^1 이 A) 하기로 치환된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤

테로방향족기;

i) $T^1-V-T-R^Y$;

ii) $T^1-V-T-M-R^Y$; 또는

iii) $V-R^9$ (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고;

R^1 으로 표시되는 방향족 또는 헤테로방향족기는 R^Z 로 표시되는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 기에 의해 추가로 치환되거나 치환되지 않는다); 또는

B) 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리 또는 모노시클릭 방향족 고리에 융합된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기 (여기에서, 비방향족 헤테로시클릭 고리 또는 방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않는다)이고;

각 R^Z 가 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각 R' 가 독립적으로 수소, 알킬, $-C(O)OR^0$, $S(O)_2R^0$ 또는 $-C(O)R^0$ 이고;

각 R^0 가 독립적으로 수소 또는 알킬기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 방향족기이고, R^0 로 표시되는 알킬, 비방향족 헤테로시클릭기 및 방향족기는 $R^\#$ 로 표시된 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R^\#$ 이 R^+ , $-OR^+$, $-O$ (할로알킬), $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 이고;

R^+ 가 $-H$, C_1-C_6 알킬기, 모노시클릭 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 페닐기 (알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이거나; R^+ 및 2차 고리 아민을 포함하는 $-N(R^+)_2$ 로 표시되는 비방향족 헤테로시클릭기가 임의로 아실화 또는 알킬화되는 경우, $-N(R^+)_2$ 는 비방향족 헤테로시클릭기이며;

R^Y 가 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2NR^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-S(O)R^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

V 가 공유 결합, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)-$, $-S(O)_2NR^5-$, $-NR^5S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

T 가 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고; 단, T 가 C_{2-10} 일 때 V 는 공유 결합이고, T 가 C_{2-10} 일 때 V 는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R')-$ 이고 R^Y 는 $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^5)_2$ 이고;

T^1 이 공유 결합 또는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고, 여기에서 T 및 T^1 은 함께 10개 이하의 탄소 원자를 함유하며, T 및 T^1 은 독립적으로 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 스피로 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 알콕시 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않고;

각 R^5 가 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $S(O)_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $C(O)NH_2$, 벤질, 피롤리디닐, 모르폴리닐이거나, $-N(R_5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이고;

M이 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족, 헤테로방향족, 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고;

R^2 가 C_{1-3} 알킬이고;

R^3 이 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 치환되거나 치환되지 않은 방향족기이고;

R^4 가 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 히드록시알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 고리 A가 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^2 가 메틸 또는 에틸이고;

R^3 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^4 가 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 이소프로필이고;

X_1 및 X_2 가 $-C(O)-$ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 2항에 있어서, 고리 A가 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^2 가 메틸 또는 에틸이고;

R^3 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^4 가 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 또는 히드록시에틸이고;

X_1 및 X_2 가 $-C(O)-$ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 3항에 있어서, R^1 이 $V-T-R^Y$ 에 의해 치환되고, 추가로 R^Z 로 표시되는 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이고;

V가 공유 결합, -O- 또는 -N(R')-이고;

T가 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, O-함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 알콕시, 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 직쇄 알킬렌임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 4항에 있어서, R^1 이 $V-T-R^Y$ 에 의해 치환되고, 추가로 R^Z 로 표시되는 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이고;

V가 공유 결합, -O- 또는 -N(R')-이고;

T가 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 직쇄 알킬렌임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 5항 또는 제 6항에 있어서, R^Y 가 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-OR^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, R^7 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기, 또는 R^8 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

R^7 이 피페리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기이고;

R^8 이 푸라닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미딜, 티아졸릴, 티에닐, 또는 이미다졸릴로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 7항에 있어서, R^3 이 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S$

$(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^0)_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^0)_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^0)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^0)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 7항에 있어서, R^3 이 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고; 각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서, R^Y 가 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OH$, R^7 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 R^8 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R^5 가 독립적으로 H 또는 알킬이거나, $N(R^5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이고;

R^7 이 피페리디노닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기이고;

R^8 이 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 또는 이미다졸릴로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기이고;

V가 공유 결합, 또는 $-O-$ 이고;

T가 R^Y 에 인접한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 N -치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 디알킬아민, 알콕시, 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-5} 직쇄 알킬렌임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 9항에 있어서, V가 $-O-$ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 9항에 있어서, V가 공유 결합이고, T가 R^Y에 인접한 탄소 원자에서 알킬, 같은자리 디알킬, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 또는 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기로 치환된 C₁₋₅ 직쇄 알킬렌임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 10항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R¹⁴로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R¹⁴가 독립적으로 할로젠, 할로알킬, R⁰, -OR⁰, -O(할로알킬), -SR⁰, -NO₂, -CN, -N(R')₂, -NR'CO₂R⁰, -NR'C(O)R⁰, -NR'NR'C(O)R⁰, -N(R')C(O)N(R')₂, -NR'NR'C(O)N(R')₂, -NR'NR'CO₂R⁰, -C(O)C(O)R⁰, -C(O)CH₂C(O)R⁰, -CO₂R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -OC(O)R⁰, -OC(O)N(R⁰)₂, -S(O)₂R⁰, -SO₂N(R')₂, -S(O)R⁰, -NR'SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R⁰, -C(=S)N(R')₂, 및 -C(=NH)-N(R')₂, (CH₂)_nCO₂R⁰, -O(CH₂)_nCO₂R⁰, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nC(O)N(R⁰)₂, 또는 -O(CH₂)_nC(O)N(R⁰)₂이고;

n이 1 내지 4의 정수이고;

R¹이 메타 또는 파라 위치에서 V-T-R^Y로 치환되고, 추가로 R^Z로 표시되는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이고;

각 R^Z가 할로젠, 할로알킬, -R⁰, -OR⁰, -O(할로알킬), -CO₂R⁰, -NR'SO₂R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -OC(O)R⁰, 및 -OC(O)N(R⁰)₂로부터 독립적으로 선택되고;

각 R¹¹이 할로젠, 할로알킬, -R⁰, -OR⁰, -O(할로알킬), 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, -CO₂R⁰, -C(O)R⁰, -N(R')₂, -NR'SO₂R⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -OC(O)R⁰, 및 -OC(O)N(R⁰)₂로부터 독립적으로 선택되고;

각 R'가 독립적으로 H 또는 알킬이고;

각 R⁰가 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 13항에 있어서, R^Y가 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OH, N-모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, N-치환된 2-모르폴리닐, N-치환된 3-모르폴리닐, N-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, N-치환된 2-이미다졸리디닐, N'-치환된 N-이미다졸리디닐, N-치환된 4-이미다졸리디닐, N-치환된 5-이미다졸리디닐, N-이미다졸리디노닐, 4-이미다졸리디노닐, 5-이미다졸리디노닐, N-치환된 4-이미다졸리디노닐, N-치환된 5-이미다졸리디노닐, N-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, N-치환된 2-피롤리디닐, N-치환된 3-피롤리디닐, N-피롤리딘-2-오닐, 3-피롤리딘-2-오닐, 4-피롤리딘-2-오닐, 5-피롤리딘-2-오닐, N-치환된 3-피롤리딘-2-오닐, N-치환된 4-피롤리딘-2-오닐, N-치환된 5-피롤리딘-2-오닐, N-피롤리딘-3-오닐, 2-피롤리딘-3-오닐, 4-피롤리딘-3-오닐, 5-피롤리딘-3-오닐, N-치환된 2-피롤리딘-3-오닐, N-치환된 4-피롤리딘-3-오닐, N-치환된 5-피롤리딘-3-오닐, N-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, N-치환된 2-피페리디닐, N-치환된 3-피페리디닐, N-치환된 4-피페리디닐, N-피페리딘-2-오닐, 3-피페리딘-2-오닐, 4-피페리딘-2-오닐, 5-피페리딘-2-오닐, 6-피페리딘-2-오닐, N-치환된 3-피페리딘-2-오닐, N-치환된 4-피페리딘-2-오닐, N-치환된 5-피페리딘-2-오닐, N-치환된 6-피페리딘-2-오닐, N-피페리딘-3-오닐, 2-피페리딘-3-오닐, 4-피페리딘-3-오닐, 5-피페리딘-3-오닐, 6-피페리딘-3-오닐,

N-치환된 2-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 4-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-3-오닐, *N*-피페리딘-4-오닐, 2-피페리딘-4-오닐, 3-피페리딘-4-오닐, 5-피페리딘-4-오닐, 6-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 2-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 3-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-4-오닐, *N*-피페라지닐, 2-피페라지닐, *N'*-치환된 *N*-피페라지닐, *N*-치환된 2-피페라지닐, 푸라닐, *N*-테트라졸릴, 5-테트라졸릴, *N*-치환된 5-테트라졸릴, 4-(1,2,3)옥사디아졸릴, 5-(1,2,3)옥사디아졸릴, 3-(1,2,4)옥사디아졸릴, 5-(1,2,4)옥사디아졸릴, 3-(1,2,5)옥사디아졸릴, 4-(1,2,5)옥사디아졸릴, 2-(1,3,4)옥사디아졸릴, 5-(1,3,4)옥사디아졸릴, *N*-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, *N*-치환된 2-피롤릴, *N*-치환된 3-피롤릴, *N*-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 5-피라졸릴, *N*-치환된 3-피라졸릴, *N*-치환된 4-피라졸릴, *N*-치환된 5-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, *N*-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; *N*-치환된 2-이미다졸릴, *N*-치환된 4-이미다졸릴, 또는 *N*-치환된 5-이미다졸릴이고;

V가 -O-이고;

T가 R^Y에 인접한 탄소에서 플루오로, 메틸, 같은자리 디메틸, 같은자리 디플루오로, 플루오로메틸, 스피로 시클로프로필, 스피로 시클로부틸, 임의로 *N*-치환된 스피로 아제티디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 아지리디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 피롤리디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 피페리디닐, 아민, 메틸아민, 디메틸아민, 또는 히드록실로 치환된 C₁₋₃ 직쇄 알킬렌임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 각 R^Z가 할로젠, 할로알킬, -R⁰, -OR⁰, 및 -O(할로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

R³이 메타 또는 파라 위치에서 R¹¹로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R¹¹이 할로젠, 할로알킬, -R⁰, -OR⁰, -N(R')₂, -NR'SO₂R⁰ 및 -O(할로알킬)로부터 독립적으로 선택된 치환기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 15항에 있어서, R^Y가 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OH, *N*-테트라졸릴, 5-테트라졸릴, *N*-치환된 5-테트라졸릴, *N*-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; *N*-치환된 2-이미다졸릴, *N*-치환된 4-이미다졸릴, 또는 *N*-치환된 5-이미다졸릴이고;

R⁵가 -H, 메틸 또는 에틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R¹⁴로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R¹⁴가 독립적으로 할로젠, R⁰, -OR⁰, -CO₂R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -OC(O)R⁰, -(CH₂)_nCO₂R⁰, -O(CH₂)_nCO₂R⁰, -NHSO₂R⁰, -NHCOR⁰, -CN, -NHC(O)N(R⁰)₂, -(CH₂)_nOH, -O(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nC(O)N(R⁰)₂, 또는 -O(CH₂)_nC(O)N(R⁰)₂이고;

R^1 이 파라 위치에서 $V-T-R^Y$ 에 의해 치환되고, 추가로 메타 위치에서 R^Z 에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이고;

R^Z 가 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, 또는 $-R^0$ 이고;

R^3 이 파라 위치에서 R^{11} 에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^{11} 이 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, $-N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$ 또는 $-R^0$ 이고;

R' 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬기이고;

R^0 이 독립적으로 수소, 할로알킬, 또는 C_{1-3} 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 3항에 있어서, R^1 이 $V-R^9$ 로 치환되고 (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로 시클릭기이다), 추가로 R^Z 로 표시되는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제 18항에 있어서, R^3 이 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R')_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R')_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R')_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R')_2$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R')_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 18항에 있어서, R^3 이 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R')_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

제 19항에 있어서, R^9 가 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥사닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 이소티아졸리디닐 S,S, 디옥사이드, 1,2,5-티아디아졸리딘 S,S-디옥사이드, 또는 피페리디닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22.

제 20항에 있어서, R^9 가 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥사닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 이소티아졸리디닐 S,S, 디옥사이드, 또는 피페리디닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23.

제 18항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O(\text{할로알킬})$, $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$, $(CH_2)_nCO_2R^0$, $-O(CH_2)_nCO_2R^0$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$, 또는 $-O(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^1 이 메타 또는 파라 위치에서 $V-R^9$ 로 표시되는 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기에 의해 치환되고, 추가로 R^Z 로 표시되는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이고;

각 R^Z 가 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-O(\text{할로알킬})$, $-CO_2R^0$, $-NR'CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, 및 $-OC(O)N(R^0)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

V 가 공유 결합 또는 $-O-$ 이고;

R^3 이 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-O(\text{할로알킬})$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-CO_2R^0$, $-N(R')_2$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-OC(O)R^0$, 및 $-OC(O)N(R^0)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각 R' 이 독립적으로 H 또는 알킬이고;

각 R^0 가 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24.

제 23항에 있어서, R^9 가 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nC(O)NR^0$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2CO_2H$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2C(O)NR^0$ 또는 $-N(R^{12})_2$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않으며;

n 이 1-4의 정수이고;

각 R^{12} 가 독립적으로 $-H$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25.

제 24항에 있어서, 각 R^Z 가 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, 및 $-O$ (할로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

R^3 가 메타 또는 파라 위치에서 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$ 및 $-O$ (할로알킬)로부터 독립적으로 선택된 치환기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26.

제 25항에 있어서, R^9 가 N -모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, N -치환된 2-모르폴리닐, N -치환된 3-모르폴리닐, N -피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, N -치환된 2-피롤리디닐, N -치환된 3-피롤리디닐, N -피페라지닐, 2-피페라지닐, N' -치환된 N -피페라지닐, N -치환된 2-피페라지닐, N -피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, N -치환된 2-피페리디닐, N -치환된 3-피페리디닐, 또는 N -치환된 4-피페리디닐이고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, N -치환기는 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nC(O)NR^0$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2CO_2H$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2C(O)NR^0$ 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27.

제 26항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, R^0 , $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-(CH_2)_nCO_2R^0$, $-O(CH_2)_nCO_2R^0$, $-NHSO_2R^0$, $-NHCOR^0$, $-CN$, $-NHC(O)N(R^0)_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-O(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$, 또는 $-O(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^1 이 파라 위치에서 $V-R^9$ 로 표시되는 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기에 의해 치환되고, 추가로 메타 위치에서 R^Z 에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이고;

R^Z 가 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, 또는 $-R^0$ 이고;

R^3 이 파라 위치에서 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^{11} 이 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, $-N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$ 또는 $-R^0$ 이고;

R' 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬기이고;

R^0 이 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.

제 27항에 있어서, R^9 가 N -피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, N -치환된 2-피페리디닐, N -치환된 3-피페리디닐, N -치환된 4-피페리디닐, N -피페라지닐, 2-피페라지닐, N' -치환된 N -피페라지닐, 또는 N -치환된 2-피페라지닐이고, 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, 메틸, 에틸, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$ 또는 $C(O)NH_2$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, N -치환기는 메틸, 에틸, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nC(O)NR^0$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2CO_2H$, $-(CH_2)_nC(CH_3)_2C(O)NR^0$, 또는 $-C(O)NH_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

각 R^{12} 가 독립적으로 $-H$, 메틸, 또는 에틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29.

제 3항에 있어서, R^1 이 R^{10} 으로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리, 또는 R^{13} 으로 표시되는 모노시클릭 방향족 고리에 융합된 페닐기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O(\text{할로알킬})$, $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-$

$\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, 및 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^3 이 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, R° , $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{할로알킬})$, $-\text{SR}^\circ$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CON}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CON}(\text{R}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CON}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CON}(\text{R}^\circ)_2$, 또는 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$ 으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31.

제 29항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, 할로알킬, R° , $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{할로알킬})$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, 및 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^3 이 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-\text{R}^\circ$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{할로알킬})$, $-\text{SR}^\circ$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, 및 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$ 으로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32.

제 31항에 있어서, R^{10} 이 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 디옥솔라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로 피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로티에닐 S,S 디옥사이드, 티오모르 폴리닐 S,S 디옥사이드, 또는 테트라히드로티오피라닐 S,S 디옥사이드이고, 이들 각각은 치환되거나 치환되지 않으며;

R^{13} 이 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 시클로펜타디에닐, 또는 티에닐 S,S 디옥사이드이고, 이들 각각은 치환되거나 치환되지 않음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33.

제 32항에 있어서, R^3 이 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이 고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-N(R')_2$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-NR'SO_2R^0$ 및 $-OC(O)N(R^0)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 치환기이고;

각 R' 가 독립적으로 H 또는 알킬이고;

각 R^0 가 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34.

제 33항에 있어서, R^{10} 이 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 고리 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12-}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$, 또는 $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12-}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{13} 이 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐이고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12-}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$, 또는 $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12-}$, $-S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며;

각 R^{12} 가 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35.

제 34항에 있어서, R^3 이 메타 또는 파라 위치에서 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$ 및 $-O(\text{할로알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 치환기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36.

제 35항에 있어서, R^{10} 이 피페리디닐, 피페라지닐, 디옥솔라닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 모르폴리닐이고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며;

R^{13} 이 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37.

제 36항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, R^0 , $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-CN$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $(CH_2)_nCO_2R^0$, $-O(CH_2)_nCO_2R^0$, $-NHSO_2R^0$, $-NHCOR^0$, $-NHC(O)NR^0_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-O(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$, 또는 $-O(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^3 이 파라 위치에서 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^{11} 이 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, $-N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$ 또는 $-R^0$ 이고;

R' 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬기이고;

R^0 이 독립적으로 수소, 할로알킬, 또는 C_{1-3} 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38.

제 37항에 있어서, R^{10} 이 메틸, 에틸, 이소프로필, $-C(O)OR^{12}$, $C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)R^{12}$ 에 의해 *N*-치환되거나 치환되지 않은 피페리딘, 피페라지닐 또는 모르폴리닐이고;

R^{13} 이 메틸, 에틸, $-C(O)OR^{12}$, $C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)R^{12}$ 에 의해 *N*-치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고;

각 R^{12} 가 독립적으로 -H, 메틸, 또는 에틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39.

제 29항에 있어서, R^{10} 이 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 고리 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$, 또는 $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며'

각 R^{12} 가 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

R^{13} 이 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 로 *N*-치환되고 추가로 임의의 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$, 또는 $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며;

T^2 가 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 *N*-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, O-함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 직쇄 알킬렌이고;

R^{Y1} 이 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-OR^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, R^7 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기, 또는 R^8 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

R^7 이 치환되거나 치환되지 않은 피페리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고;

R^8 이 치환되거나 치환되지 않은 푸라닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미딜, 티아졸릴, 티에닐, 또는 이미다졸릴임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40.

제 39항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$, $(CH_2)_nCO_2R^0$, $-O(CH_2)_nCO_2R^0$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$, 또는 $-O(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^3 이 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^0)_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^0)_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^0)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^0)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41.

제 40항에 있어서, R^3 이 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-N(R')_2$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-NR'SO_2R^0$ 및 $-OC(O)N(R^0)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 치환기이고;

각 R' 이 독립적으로 H 또는 알킬이고;

각 R^0 이 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42.

제 41항에 있어서, R^{Y1} 가 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OH$, R^7 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 R^8 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R^5 가 독립적으로 H 또는 알킬이거나, $N(R^5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이고;

R^7 이 피페리디노닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고;

R^8 이 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 또는 이미다졸릴이고;

T^2 가 R^Y 에 인접한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 N -치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 디알킬아민, 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-5} 직쇄 알킬렌이고;

R^{10} 으로 표시된 기가 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 로 N -치환되고 추가로 임의의 치환가능한 탄소 고리 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}-$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$, 또는 $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며;

R^{13} 으로 표시된 기가 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 로 N -치환되고 추가로 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}-$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^{12})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^{12}$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$, 또는 $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43.

제 42항에 있어서, R^3 이 메타 또는 파라 위치에서 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 독립적으로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{11} 이 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$ 및 $-O$ (할로알킬)로부터 독립적으로 선택된 치환기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44.

제 43항에 있어서, R^{Y1} 이 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OH$, N -모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, N -치환된 2-모르폴리닐, N -치환된 3-모르폴리닐, N -이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, N -치환된 2-이미다졸리디닐, N' -치환된 N -이미다졸리디닐, N -치환된 4-이미다졸리디닐, N -치환된 5-이미다졸리디닐, N -이미다졸리디노닐, 4-이미다졸리디노닐, 5-이미다졸리디노닐, N -치환된 4-이미다졸리디노닐, N -치환된 5-이미다졸리디노닐, N -피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, N -치환된 2-피롤리디닐, N -치환된 3-피롤리디닐, N -피롤리딘-2-오닐, 3-피롤리딘-2-오닐, 4-피롤리딘-2-오닐, 5-피롤리딘-2-오닐, N -치환된 3-피롤리딘-2-오닐, N -치환된 4-피롤리딘-2-오닐, N -치환된 5-피롤리딘-2-오닐, N -피롤리딘-3-오닐, 2-피롤리딘-3-오닐, 4-피롤리딘-3-오닐, 5-피롤리딘-3-오닐, N -치환된 2-피롤리딘-3-오닐, N -치환된 4-피롤리딘-3-오닐, N -치환된 5-피롤리딘-3-오닐, N -피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, N -치환된 2-피페리디닐, N -치환된 3-피페리디닐, N -치환된 4-피페리디닐, N -피페리딘-2-오닐, 3-피페리딘-2-오닐, 4-피페리딘-2-오닐, 5-피페리딘-2-오닐, 6-피페리딘-2-오닐, N -치환된 3-피페리딘-2-오닐, N -치환된 4-피페리딘-2-오닐, N -치환된 5-피페리딘-2-오닐, N -치환된 6-피페리딘-2-오닐, N -피페리딘-3-오닐, 2-피페리딘-3-오닐, 4-피페리딘-3-오닐, 5-피페리딘-3-오닐, 6-피페리딘-3-오닐, N -치환된 2-피페리딘-3-오닐, N -치환된 4-피페리딘-3-오닐, N -치환된 5-피페리딘-3-오닐, N -치환된 6-피페리딘-3-오닐, N -피페리딘-4-오닐, 2-피페리딘-4-오닐, 3-피페리딘-4-오닐, 5-피페리딘-4-오닐, 6-피페리딘-4-오닐, N -치환된 2-피페리딘-4-오닐, N -치환된 3-피페리딘-4-오닐, N -치환된 5-피페리딘-4-오닐, N -치환된 6-피페리딘-4-오닐, N -피페라지닐, 2-피페라지닐, N' -치환된 N -피페라지닐, N -치환된 2-피페라지닐, 푸라닐, N -테트라졸릴, 5-테트라졸릴, N -치환된 5-테트라졸릴, 4-(1,2,3)옥사디아졸릴, 5-(1,2,3)옥사디아졸릴, 3-(1,2,4)옥사디아졸릴, 5-(1,2,4)옥사디아졸릴, 3-(1,2,5)옥사디아졸릴, 4-(1,2,5)옥사디아졸릴, 2-(1,3,4)옥사디아졸릴, 5-(1,3,4)옥사디아졸릴, N -피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, N -치환된 2-피롤릴, N -치환된 3-피롤릴, N -피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 5-피라졸릴, N -치환된 3-피라졸릴, N -치환된 4-피라졸릴, N -치환된 5-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, N -이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; N -치환된 2-이미다졸릴, N -치환된 4-이미다졸릴, 또는 N -치환된 5-이미다졸릴이고;

T^2 가 플루오로, 메틸, 같은자리 디메틸, 같은자리 디플루오로 플루오로메틸, 스피로 시클로프로필, 스피로 시클로부틸, 임의로 N -치환된 스피로 아제티디닐, 임의로 N -치환된 스피로 아지리디닐, 임의로 N -치환된 스피로 피롤리디닐, 임의로 N -치환된 스피로 피페리디닐, 아민, 메틸아민, 디메틸아민, 또는 히드록실로 치환된 C_{1-4} 직쇄 알킬렌이고;

R^{10} 으로 표시된 기가 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 로 N -치환되고 추가로 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$ 로 치환되거나 치환되지 않으며;

R^{13} 으로 표시된 기가 이미다졸릴, 또는 피롤릴이고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 으로 N -치환되고 추가로 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않으며, 이들 각각은 임의의 치환가능한 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45.

제 44항에 있어서, 고리 A가 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로젠, R^0 , $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-CN$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-(CH_2)_nCO_2R^0$, $-O(CH_2)_nCO_2R^0$, $-NHSO_2R^0$, $-NHCOR^0$, $-NHC(O)N(R^0)_2$, $-(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$, 또는 $-O(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^3 이 파라 위치에서 R^{11} 에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

R^{11} 이 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, $-N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$ 또는 $-R^0$ 이고;

R' 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬기이고;

R^0 이 독립적으로 수소, 할로알킬, 또는 C_{1-3} 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 46.

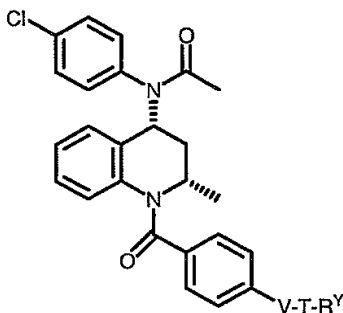
제 45항에 있어서, R^{Y1} 이 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OH$, N -테트라졸릴, 5-테트라졸릴, N -치환된 5-테트라졸릴, N -이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; N -치환된 2-이미다졸릴, N -치환된 4-이미다졸릴, 또는 N -치환된 5-이미다졸릴이고;

R^{10} 으로 표시된 기가 T^2-R^{Y1} 으로 N -치환되고 추가로 질소 원자에 대한 탄소 알파에서 메틸 또는 같은자리 디메틸로 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘, 피페라지닐 또는 모르폴리닐이고;

R^{13} 으로 표시된 기가 T^2-R^{Y1} 로 N -치환되고 추가로 질소 원자에 대한 탄소 알파에서 메틸로 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 47.

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, V 는 공유 결합 또는 $-O-$ 이고;

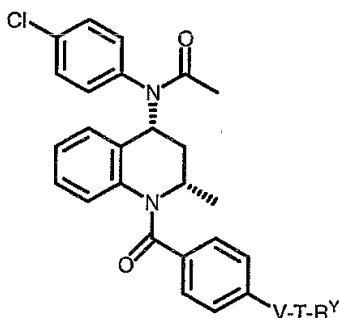
T 는 치환되지 않은 직쇄 C_{1-10} 알킬렌이고;

R^Y 는 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R^5 는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $S(O)_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $C(O)NH_2$, 벤질, 피롤리디닐, 모르폴리닐이거나 $-N(R^5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다.

청구항 48.

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, V는 공유 결합 또는 -O-이고;

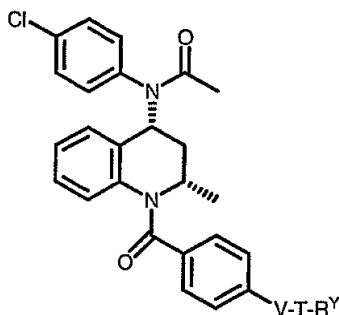
T는 알킬, 같은자리 디알킬, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 또는 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기로 치환된 직쇄 C_{1-10} 알킬렌이고;

R^Y 는 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R^5 는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $S(O)_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $C(O)NH_2$, 벤질, 피롤리디닐, 모르폴리닐이거나 $-N(R^5)_2$ 가 치환되거나 치환되지 않은 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다.

청구항 49.

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, V는 -O-이고;

T는 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 스피로 시클로알킬, 임의로 *N*-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 C₁₋₁₀ 알킬렌이고;

R^Y는 -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NR⁵C(O)R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂COR⁵, -S(O)₂N(R⁵)₂, -NR⁵S(O)₂, -NR⁵S(O)₂R⁵, S(O)₂OR⁵, -S(O)OR⁵, -SR⁵, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁵, -CN, -NR⁵C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -OR⁵, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R⁵는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, -C(O)OCH₂C₆H₅, S(O)₂CH₃, -C(O)OH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, C(O)NH₂, 벤질, 피롤리딘, 모르폴리딘이거나 -N(R⁵)₂가 치환되거나 치환되지 않은 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다.

청구항 50.

약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 제 1항, 제 2항, 제 47항, 제 48항 또는 제 49항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 51.

유효량의 제 1항, 제 2항, 제 47항, 제 48항 또는 제 49항의 화합물로 표시된 화합물을 피검체에게 투여하는 단계를 포함하여, 치료를 필요로 하는 피검체에서 염증 질병, 질환 또는 징후를 치료하는 방법.

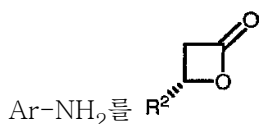
청구항 52.

제 51항에 있어서, 염증 질병, 질환 또는 징후가 알레르기 비염, 류마티스 관절염, 만성 폐쇄 폐질환, 아토피성 피부염, 또는 알레르기 천식임을 특징으로 하는 방법.

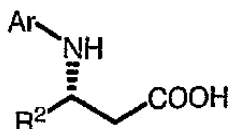
청구항 53.

제 51항에 있어서, 염증 질병, 질환 또는 징후가 알레르기 비염 또는 알레르기 천식임을 특징으로 하는 방법.

청구항 54.



와 반응시키는 단계를 포함하여, 하기 화학식으로 표시되는 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서, Ar은 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족기이고, R²는 C₁-C₃ 알킬이다.

청구항 55.

제 54항에 있어서, Ar이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고 R²가 메틸 또는 에틸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 56.

제 55항에 있어서, Ar이 R¹⁴로 메타 또는 파라 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R¹⁴가 독립적으로 할로, 시아노, R⁰, -OR³⁰, -CO₂R³¹, -C(O)R⁰, -C(O)N(R^x)₂, -OC(O)R⁰, (CH₂)_nCO₂R³¹, O(CH₂)_nCO₂R³¹, NH₂SO₂R⁰, NHC(O)NR^x₂, (CH₂)_nOR³⁰, O(CH₂)_nOR³⁰, (CH₂)_nC(O)NR⁰₂, O(CH₂)_nC(O)N(R^x)₂이고;

n이 1-4의 정수이고;

R⁰이 독립적으로 수소, C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알킬기이고;

하나의 R^x가 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이고 다른 하나가 아민 보호기이며;

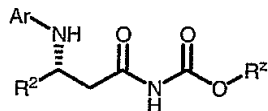
R³⁰이 알코올 보호기이고;

R³¹이 카르복실산 보호기임을 특징으로 하는 방법.

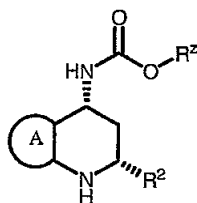
청구항 57.

제 56항에 있어서, Ar이 페닐기임을 특징으로 하는 방법.

청구항 58.



화학식 으로 표시되는 출발 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜 중간체를 형성한 다음 중간체를 고리화하여 생성 화합물을 형성하는 단계를 포함하여, 출발 화합물로부터 하기 화학식으로 표시되는 생성 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서, -C(O)OR^Z는 아미드 보호기이다.

청구항 59.

제 58항에 있어서, R^Z 가 치환되거나 치환되지 않은 알킬기, 알릴기 또는 방향족기임을 특징으로 하는 방법.

청구항 60.

제 59항에 있어서, 출발 화합물의 아미드 카르보닐이 출발 화합물을 나트륨 보로하이드라이드 및 루이스 산과 반응시킴에 의해 환원되고 중간체가 산의 존재하에 고리화됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 61.

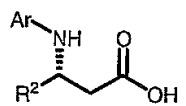
제 60항에 있어서, Ar이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고 R^2 가 메틸 또는 에틸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 62.

제 60항에 있어서, R^Z 가 벤질, 메틸, 에틸, 알릴, 2,2,2-트리클로로메틸, 2,2,2-트리클로로-3차-부틸, 3차-부틸 또는 플루오레닐메틸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 63.

제 58항에 있어서, 출발 화합물이 아미노산을 $H_2NC(O)OR^Z$ 로 아미드화함에 의해 제조되고, 상기 아미노산이 하기 화학식으로 표시됨을 특징으로 하는 방법:

**청구항 64.**

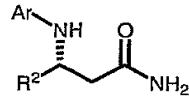
제 63항에 있어서, 아미드화가 아미노산을 카르복실산 활성화 시약과 반응시켜 활성화된 중간체를 형성한 다음 활성화된 중간체를 $H_2NC(O)OR^Z$ 와 반응시킴에 의해 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 65.

제 64항에 있어서, 카르복실산 활성화 시약이 카르보닐디이미다졸임을 특징으로 하는 방법.

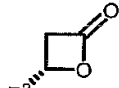
청구항 66.

제 63항에 있어서, 아미드화가 아미노산을 카르복실산 활성화 시약과 반응시켜 활성화된 중간체를 형성한 다음 활성화된 중간체를 NH_3 또는 이와 동등한 작용기와 반응시켜 하기 화학식으로 표시되는 카르복사미드 중간체를 형성하고:



상기 카르복사미드 중간체를 $X-C(O)OR^Z$ (여기에서, X는 이탈기이다)와 반응시킴에 의해 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 67.



제 63항에 있어서, 아미노산이 $Ar-NH_2$ 를 R^2 와 반응시킴에 의해 제조됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 68.

제 67항에 있어서, Ar이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고 R^2 가 메틸 또는 에틸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 69.

제 68항에 있어서, Ar이 6 및 7 위치에서 R^{14} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고;

각 R^{14} 가 독립적으로 할로, 시아노, R^0 , $-OR^{30}$, $-CO_2R^{31}$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^X)_2$,

$-OC(O)R^0$, $(CH_2)_nCO_2R^{31}$, $O(CH_2)_nCO_2R^{31}$, $NHSO_2R^0$, $NHC(O)N(R^X)_2$, $(CH_2)_nOR^{30}$, $O(CH_2)_nOR^{30}$, $(CH_2)_nC(O)N(R^X)_2$, $O(CH_2)_nC(O)N(R^X)_2$ 이고;

n 이 1-4의 정수이고;

R^0 이 독립적으로 수소, C_{1-3} 할로알킬기 또는 C_{1-3} 알킬기이고;

하나의 R^X 가 $-H$ 또는 C_1-C_3 알킬기이고 다른 하나가 아민 보호기이며;

R^{30} 이 알코올 보호기이고;

R^{31} 이 카르복실산 보호기임을 특징으로 하는 방법.

청구항 70.

제 69항에 있어서, Ar이 페닐기임을 특징으로 하는 방법.

명세서

배경기술

CRTH2는 Th2 세포 (Nagata *et al.*, *J. Immunol.*, **1999**, *162*, 1278-1286), 호산구 및 호염기구 (Hirai *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2001**, *193*, 255-261)에 대해 발현되는 G 단백질-커플링된 화학유인물질 수용체이다. 프로스타글란딘 D2 (PGD2)는 CRTH2에 대한 천연 리간드이고, 비만 세포로부터 생성된 주요한 염증 매개체이다. PGD2에 의한 CRTH2의 활성화가 Th2 세포의 이동 및 활성화를 유도하는 것으로 나타났고 (Hirai *et al.*, *J. Exp. Med.* **2001**, *193*, 255-261; Gervais *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2001**, *108*, 982-988) 이것은 바꾸어 말해 호산구 및 호염기구와 같은 이펙터 세포의 이동, 활성화, 프라이밍 및 장기간 생존을 직접적으로 또는 간접적으로 유도함에 의한 알레르기 염증 반응의 편성에 포함된다 (Sanz *et al.*, *J. Immunol.* **1998**, *160*, 5637-5645; Pope *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2001**, *108*, 594-601; Teran L. M., *Clin. Exp. Allergy* **1999**, *29*, 287-290). 알레르기 염증의 개시 및 유지에서 PGD2의 역할은 PGD2 합성효소에 의한 생체내 PGD2의 과발현이 기도 염증을 악화시키는 마우스의 천식 모델에서 입증되었다 (Fujitani *et al.*, *J. Immunol.* **2002**, *168*, 443-449).

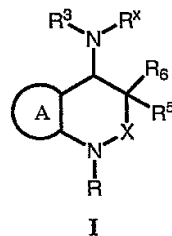
따라서, CRTH2 및 PGD2 간 상호작용의 조절제, 바람직하게는 억제제인 화합물이 CRTH2, PGD2, TH2 세포, 호산구 및/또는 호염기구에 의해 매개되는 질병 및 질환의 치료에 유용할 것이다. 상기 질병은 알레르기 비염, 알레르기 천식, 기관지수축, 아토피성 피부염 및 전신 염증 질병과 같은 알레르기 질병, 천식 질병, 및 염증 질병을 포함하나 이로 제한되지 않는다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 CRTH2 및 이의 천연 리간드인 PGD2 간 상호작용의 억제제로서 유효하다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 염증 질병 및/또는 염증 성분을 지니는 질병을 치료하기 위해 유용하다.

1. 화학식 I의 화합물(및 이의 서브세트)의 설명:

일 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



상기 식에서, 고리 A는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족 고리이고;

R은 $-X_1-R^1$ 이며, 이 때

X^1 은 결합, S(O), S(O)₂, C(O) 또는 C(O)NH이고, X^1 이 결합, SO 또는 SO₂인 경우, R¹은 H가 아니며;

R¹은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

X는 $-C(O)-$ 또는 $-C(R^2)_2-$ 이며, 이 때

각각의 R²는 독립적으로, -H, $-X_4-R^8$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족기, 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

R^x는 $-X_2-R^4$ 이며, 이 때

X_2 는 결합, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ 또는 $C(O)NH$ 이고;

R^4 는 $-H$, $-X_6-R^{10}$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족기, 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

X_2 가 결합, SO 또는 SO_2 일 때, R^4 는 H 가 아니며;

R^3 는 치환되거나 치환되지 않은 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이거나; 함께 연결된 $-NR^xR^3$ 가 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로시클릭기이고;

X_4 및 X_6 은 각각 독립적으로 할로, $-OH$, $=O$, C_1-C_3 알콕시, 니트로 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌기이고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^8 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H , $-C(O)OR''$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

R'' 는 H 또는 R^{13} 이고;

R^{13} 은 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 시클로알킬이다.

또 다른 구체예에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

고리 A는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족 고리이고;

R 은 $-X_1-R^1$ 이고;

R^x 는 $-X_2-R^4$ 이며, R_3 은 치환되거나 치환되지 않은 방향족기이거나; 함께 연결된 $-NR^xR^3$ 가 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 질소 함유 헤테로시클릭기이고,

X 는 $-C(O)-$ 또는 $-C(R^2)_2-$ 이고;

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 결합, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ 또는 $C(O)NH$ 이고;

R^1 은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

X_1 이 결합, SO 또는 SO_2 일 때, R^1 은 H 가 아니고;

각각의 R^2 는 독립적으로 H , $-X_4-R^8$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족기, 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

R^4 는 H , $-X_6-R^{10}$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족기, 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고;

X₂가 결합, SO 또는 SO₂일 때, R⁴는 H가 아니고;

X₄ 및 X₆은 각각 독립적으로 할로, -OH, =O, C₁-C₃ 알콕시, 니트로 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌기이고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

R⁸ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 H, -C(O)OR" 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 테로시클릭기이고;

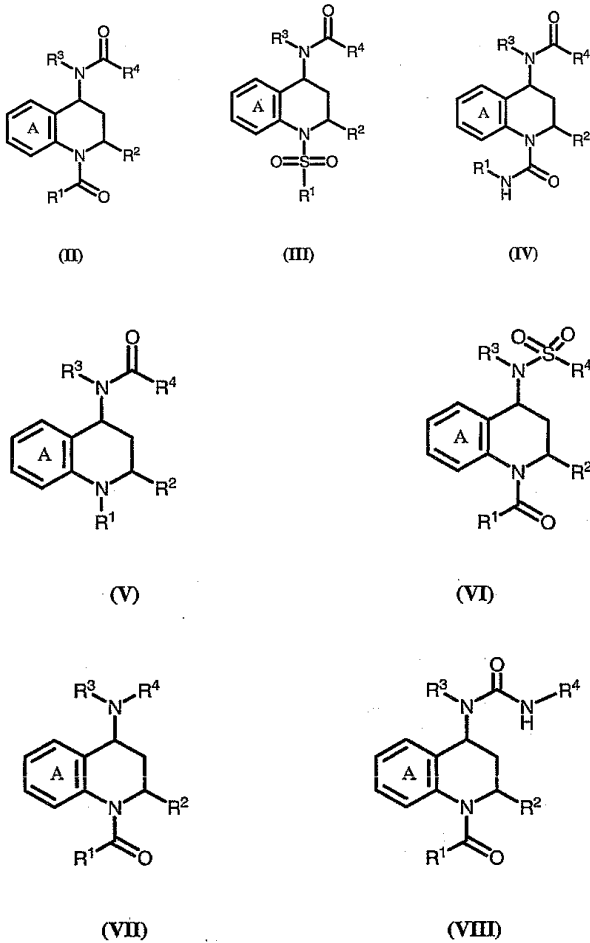
R"는 H 또는 R¹³이고;

R¹³은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알킬이다.

일 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 2-메틸-N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(2-메틸-1-옥소부틸)-4-퀴놀리닐]-부탐아미드; N-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-헵탐아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소-3-페닐프로필)-4-퀴놀리닐]-벤젠프로판아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(3-니트로벤조일)-4-퀴놀리닐]-헥산아미드; N-[1,1'-바이페닐]-3-일-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-(4-니트로페닐)-헵탐아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸-프로판아미드; N-[1-(4-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-부탐아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(3-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-펜탐아미드; 2-에틸-N-[1-(2-에틸-1-옥소부틸)-1,2,3,4-테트라히드로-2,8-디메틸-4-퀴놀리닐]-N-(2-메틸페닐)-부탐아미드; N-[1-[(4-플루오로페닐)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-프로판아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(4-니트로벤조일)-4-퀴놀리닐]-옥탄아미드; N-시클로헥실-4-[(시클로헥실아미노)카르보닐]페닐아미노-3,4-디히드로-2-메틸-1(2H)-퀴놀린카르복스아미드; N-[1-(4-에틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2,8-디메틸-4-퀴놀리닐]-N-(2-메틸페닐)-3-(4-니트로페닐)-2-프로판아미드; 3-(4-메톡시페닐)-N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-[3-(4-메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]-2-메틸-4-퀴놀리닐]-2-프로판아미드; 4-[(에톡시옥소아세틸)페닐아미노]-3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소-에틸 에스테르-1(2H)-퀴놀린아세트산; N-[1-(3-시클로헥실-1-옥소프로필)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-시클로헥산프로판아미드; 4-(아세틸페닐아미노)-3,4-디히드로-2-메틸-감마-옥소-1(2H)-퀴놀린펜탄산; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-2,2-디메틸-N-페닐-프로판아미드; N-(1-벤조일-6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-펜탐아미드; N-[1-(2-푸라닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; 2-메틸-N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(3-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-프로판아미드; N-[1-[(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; 2,2,2-트리플루오로-N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(3-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 2-에틸-N-[1-(2-에틸-1-옥소부틸)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-부탐아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-(3-메톡시페닐)-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소헥실)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-2-티오펜카르복스아미드; N-[1-(2-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-헥산아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-헥산아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-헥산아미드; N-[1-(시클로프로필카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-시클로프로판카르복스아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-(4-메틸페닐)-아세트아미드; 2-메틸-N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(2-메틸-1-옥소프로필)-4-퀴놀리닐]-프로판아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-2-티오펜카르복스아미드; 1-(3,5-디니트로벤조일)-N-포르밀-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-N-페닐-4-퀴놀린아민; N-[1-(4-클로로-3-니트로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(3-니트로벤조일)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(3-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-헥산아미드; N-[1-(2-푸라닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-2-푸란카르복스아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소프로필)-4-퀴놀리닐]-아세트

아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-[3-(4-메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]-2-메틸-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 3-(2-푸라닐)-N-[1-[3-(2-푸라닐)-1-옥소-2-프로페닐]-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-2-프로펜아미드; N-[1-[2-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)-1-옥소-3-페닐프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-옥탄아미드; N-[1-(3-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소프로필)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-2-메틸-N-페닐-프로판아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-헥산아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-프로판아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-헵탄아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-2,2-디메틸-N-페닐-프로판아미드; N-[1-(3-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; N-[1-[4-(1,1-디메틸에틸)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; N-(I-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-2-메틸-N-페닐-프로판아미드; 2,2,2-트리플루오로-N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(트리플루오로아세틸)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-2,2-디메틸-N-페닐-프로판아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-부탄아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소헵틸)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소헥실)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-펜탄아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소-3-페닐-2-프로페닐)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-헵탄아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; 상대 입체화학 N-[(2R,4S)-1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-펜탄아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]-데크-1-일카르보닐)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소프로필)-4-퀴놀리닐]-프로판아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(2-티에닐카르보닐)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-2-푸란카르복스아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-[1-(3,5-디니트로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐]-N-페닐-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(4-니트로벤조일)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(2-요오도벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(2-메틸-1-옥소프로필)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-[(4-메틸페닐)설폰]-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-[(4-니트로페닐)메틸]-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(3-메톡시벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-부탄아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-1-(1-옥소부틸)-4-퀴놀리닐]-아세트아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-헥산아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-펜탄아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-프로판아미드; 1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-4-(N-페닐아세트아미도)퀴날딘; N-(1-아세틸-6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-아세트아미드; N-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-6-니트로-4-퀴놀릴)-아세트아닐리드; N-(1-아세틸-6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀릴)-아세트아닐리드; N-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-아세트아미드; N-(1-벤조일-6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-아세트아미드; N-(1-벤조일-6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-아세트아미드; N-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로-2-메틸-4-퀴놀리닐)-N-페닐-부탄아미드; N-페닐-N-[1,2,3,4-테트라히드로-1-(3-플루오로벤조일)-2-메틸-4-퀴놀리닐]-헥산아미드; N-[1-(3-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드; N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드; 펜탄산(1-벤조일-6-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아미드; N-(1-벤조일-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드; N-[6-클로로-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드; N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드; N-(1-벤조일-6-니트로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-부티르아미드; 또는 N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2,2-디메틸-N-페닐프로피온아미드 이외의 화합물을 포함한다.

본 발명의 바람직한 구체예에서, X는 $-\text{CHR}^2-$ 이고; R^2 는 $-\text{H}$, 메틸 또는 에틸이며; R^3 는 치환되거나 치환되지 않은 방향족기이고; R^5 및 R^6 은 $-\text{H}$ 이며; 화학식 (I) 중 나머지 변수는 상기 정의된 바와 같다. 이와 같은 화합물은 하기 화학식 (II)-(VIII)로 표시되는 것이 더욱 바람직하다:



화학식 (II) 내지 화학식 (VIII)에서의 변수는 앞에서 상기 화학식 (I)에 대해 기술된 바와 같다. 이러한 변수에 대한 바람직한 의미는 다음과 같다.

페닐 고리 A는 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이다. 페닐 고리 A에 대한 적합한 치환기는 적합한 아릴 고리 치환기를 설명한 하기 부분에 기재되어 있다.

화학식 (II) 내지 (IV) 및 화학식 (VI) 내지 (VIII)에서 R^1 은 $-\text{H}$, 치환되거나 치환되지 않은, 시클로지방족기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이며, 단 화학식 (III)에서 R^1 은 $-\text{H}$ 가 아니다.

화학식 (II) 내지 (VIII)에서, R^2 는 $-\text{H}$, 메틸 또는 에틸이다.

화학식 (II) 내지 (VIII)에서, R^3 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이다.

화학식 (II) 내지 (VI) 및 (VIII)에서, R^4 는 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_3 알킬기이거나, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이되, 단 화학식 (VI)에서 R^4 는 H가 아니고, 화학식 (VII)에서 R^4 는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{13a}$ 이다.

R^{13a} 은 $-H$, $-CH_2C(O)R^{14}$, $-CH_2R^{15}$, $-CH_2OR^{14}$ 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_3 알킬기 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이다.

R^{14} 는 각각 독립적으로 $-H$, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬기, 방향족기, 시클로알킬기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이다.

R^{15} 는 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 방향족기, 시클로알킬기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이다.

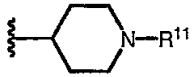
n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

화학식 (II) 내지 화학식 (VIII)에서 R^1 , R^4 및 R^{13a} 에 대해 더욱 바람직한 값은 다음과 같다. R^1 및 R^{13a} 은 치환되거나 치환되지 않은, 페닐, 피리딜, 푸라닐, 티오펜, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 벤조푸라닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 벤질, 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조모르폴리닐, 벤조피라졸릴, 인돌릴, $-CH_2-(N-피리딜)$, $-CH_2-푸라닐$, $-CH_2-티오펜$, $-CH_2-이소옥사졸릴$, $-CH_2-이미다졸릴$, $-CH_2-피라졸릴$, $-CH_2-피롤릴$, $-CH_2-벤조푸라닐$, $-CH_2-테트라졸릴$, $-CH_2-티아졸릴$, $-CH_2-테트라졸릴$, $-CH_2-벤조티아졸릴$, $-CH_2-벤조이미다졸릴$, $-CH_2-O-페닐$, $-CH_2C(O)-페닐$, 나프탈이미딜, 테트라히드로푸라닐, 시클로헥실, 시클로펜틸 또는 시클로프로필기이고; R^4 는 C_1 - C_4 알킬, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 또는 치환되거나 치환되지 않은, 페닐, 피리딜, 푸라닐, 티오펜, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 벤조푸라닐, 테트라졸릴, 벤질, 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조모르폴리닐, 벤조피라졸릴, 인돌릴, $-CH_2-(N-피리딜)$, $-CH_2-푸라닐$, $-CH_2-티오펜$, $-CH_2-이소옥사졸릴$, $-CH_2-이미다졸릴$, $-CH_2-피라졸릴$, $-CH_2-피롤릴$, $-CH_2-벤조푸라닐$, $-CH_2-테트라졸릴$, $-CH_2-티아졸릴$, $-CH_2-테트라졸릴$, $-CH_2-벤조티아졸릴$, $-CH_2-벤조이미다졸릴$, $-CH_2-O-페닐$, $-CH_2C(O)-페닐$, 나프탈이미딜, 테트라히드로푸라닐, 시클로헥실, 시클로펜틸 또는 시클로프로필기이며, 여기서 R^1 , R^4 및 R^{13} 은 독립적으로 선택되고; 고리 A는 5, 6, 7 및/또는 8 위치에서 치환되거나 치환되지 않는다.

더욱 바람직한 실시예에서, 화학식 (II) 내지 화학식 (VIII)로 표시되는 화합물은 다음과 같은 특징들중 한가지, 바람직하게는 다음과 같은 특징들을 전부 갖는다: 페닐 고리 A가 5, 6, 7 및/또는 8 위치에서 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않고; R^{11} 은 본원에서 달리 언급되지 않는 한 적합한 아릴 고리 치환기를 기술하는 하기 섹션에서 제공된 치환기로부터 선택된다.

R^1 은 페닐, 티오펜, 푸라닐, 피리딜, 옥사졸릴, 벤조트리아졸, 피리미디닐, 이소옥사졸릴 또는 벤조모르폴리닐기이고, 각각의 기는 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않으며; R^3 은 $[R^{11}]$ -페닐이고; R^4 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, $-CH_2OCH_3$ 또는 $-CH_2OCH_2CH_3$ 이다.

화학식 (II) 내지 (VIII)로 표시되는 화합물중 특히 바람직한 화합물은, 페닐 고리 A가 6 및/또는 7 위치에서 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않고; R^1 이 티오펜, $[R^{11}]$ -티오펜, 옥사졸릴, $[R^{11}]$ -옥사졸릴, 피리디닐, $[R^{11}]$ -피리디닐, 벤조트리아졸릴, $[R^{11}]$ -벤조트리아졸릴, 벤조모르폴리닐, $[R^{11}]$ -벤조모르폴리닐, 페닐, 또는 할로, $-OR^0$ 및 $-N(R^{11})_2$, $[R^{11}]$ -옥

사졸릴, 옥사졸릴 및  로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 치환된 페닐인 화합물이다.

R^3 은 Br, Cl, $-CH_3$, $-N(R^{16})_2$, $-NHC(O)OR''$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 및 $-R^{13}C(O)N(R^{16})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 원자 또는 기에 의해 치환된 페닐이며, 이 때 R^{16} 은 C_1 - C_6 알킬이다.

바람직한 제 3 실시예에서, 화학식 I중의 고리 A는 모노시클릭 헤테로아릴기, 예를 들면 티오펜, 푸란, 피리딘, 피라졸, 피롤, [2,3]피리미딘, [3,4]피리미딘, [4,5]피리미딘, [5,6]피리미딘, 옥사졸, 이소옥사졸 또는 1,2,3-트리아졸이고, 각각의 기는 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않는다. 고리 A가 이러한 값을 가질 경우에, 화합물은 다음과 같은 특징들중 한가지,

바람직하게는 전부를 갖는다: X가 $-CHR^2-$ 이고, R^2 가 $-H$, 메틸 또는 에틸이며; R^5 및 R^6 이 $-H$ 이고; R^3 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이다. 상기 화합물이 이러한 특징들중 한가지 이상, 바람직하게는 이러한 특징들을 전부 갖는 경우에, R^1 및 R^4 가 독립적으로, $-H$, $-CH_2C(O)R^{14}$, $-CH_2R^{15}$ 또는 $-CH_2OR^{14}$ 이거나, 치환되거나 치환되지 않은 알킬기, 시클로알킬기, 방향족기 또는 비방향족 헤테로시클릭기이며; R^{14} 및 R^{15} 가 화학식 (II)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

앞 문단에서 설명한 바와 같이, 화학식 (I)중 고리 A가 모노시클릭 헤테로아릴인 경우에, X_1 및 X_2 에 대하여 공통적으로 선택되는 값은 다음과 같다: X_1 및 X_2 는 둘다 $C(O)$; X_1 이 $S(O)_2$ 이고 X_2 가 $C(O)$; X_1 이 $C(O)NH$ 이고 X_2 가 $C(O)$; X_1 이 결합이고 X_2 가 $C(O)$; X_2 가 $C(O)$; X_1 이 $C(O)$ 이고 X_2 가 $S(O)_2$; X_1 이 $C(O)$; X_1 이 $C(O)$ 이고 X_2 가 결합; 또는 X_1 이 $C(O)$ 이고 X_2 가 $C(O)NH$ 이다. 다른 예로서, 화학식 (II) 내지 (VIII)에서 고리 A는 앞 문단에서 설명한 바와 같은 모노시클릭 방향족기중 하나로 치환되고, 다른 변수들은 상기한 바와 같다.

바람직한 제 4 실시예에서, 화학식 (I) 내지 (VIII)중의 R_2 는 $-H$, C_1-C_4 알킬, 할로젠화된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, $C(O)OR^{16}$, 벤질, 치환된 벤질 또는 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 이고; R^{16} 은 C_1-C_6 알킬이며; n 과 m 은 $n+m$ 이 6이 되도록 하는 양의 정수이고; 다른 변수는 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (II)로 표시되는 화합물 및 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^1 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^3 및 R^4 는 화학식 (II)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (II)로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^3 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^4 는 화학식 (II)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (II)로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^4 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^3 는 화학식 (II)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (III)으로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^3 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^4 는 화학식 (III)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (III)으로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^4 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^3 는 화학식 (III)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (III)으로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^1 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^3 및 R^4 는 화학식 (III)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (IV)로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^3 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^4 는 화학식 (IV)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (IV)로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^4 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^3 는 화학식 (IV)에 대해 상기한 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 (VIII)로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^4 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^1 및 R^3 는 화학식 (VIII)에 대해 상기한 바와 같다.

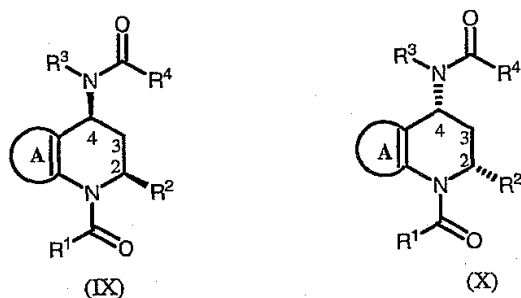
또한, 본 발명은 상기 화학식 (VIII)로 표시되는 화합물, 상기 화합물을 치료를 필요로 하는 피검체에서 CRTH2를 억제하는데 사용하는 방법 및 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 R^1 은 하기 표 1 내지 표 6에 기재된 화합물중 어느 하나에 상응하는 의미를 갖고, R^3 및 R^4 는 화학식 (VIII)에 대해 상기한 바와 같다.

화학식 I의 화합물의 특정 예가 본원의 실시예 부분에 제시되어 있다.

바로 아래에 있는 정의 및 설명이 화학식 I의 화합물(및 "화학식 I의 화합물(및 이의 서브세트)의 설명"이라는 제목의 상기 섹션 1에 기술된 이의 서브세트)에 적용됨을 이해할 것이다. 본원에서 사용된 하기 정의는 달리 언급되지 않는 한 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 개시되어 있다.

본 명세서에 개시된 CRTH2 억제제중 다수는 하나 이상의 키랄 중심을 갖는다. 분자내에 키랄 중심이 존재하면 입체이성질체가 형성된다. 예를 들면, "거울상이성질체"로 지칭되는 한 쌍의 광학이성질체가 분자내 키랄 중심마다 존재하고, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물에서는 키랄 중심마다 한 쌍의 부분입체 이성질체가 존재한다. 화학식 (I) 내지 (VIII)이 입체화학적 특징을 명확하게 나타내지는 않았지만, 상기 화학식들은 상응하는 광학이성질체가 없는 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 상응하는 광학이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체가 농후한 혼합물, 다른 부분 입체이성질체가 없는 부분입체 이성질체, 다른 부분입체 이성질체가 없는 한쌍의 부분 입체이성질체, 부분입체 이성질체들의 혼합물, 부분입체 이성질체 쌍들의 혼합물, 다른 부분입체 이성질체(들)에 비해서 하나의 부분입체 이성질체가 농후한 부분입체 이성질체들의 혼합물, 및 다른 부분입체 이성질체 쌍(들)에 비해 하나의 부분입체 이성질체 쌍이 농후한 부분입체 이성질체 쌍들의 혼합물도 모두 포함하는 것으로 이해해야 한다.

바람직한 부분입체 이성질체 쌍은, 화학식 (I) 내지 (VIII)에서 R^2 및 NR^3R^3 이 서로에 대하여 시스 위치에 있는 것이다. 예를 들어서, 화학식 (II)로 표시되는 화합물에 대한 시스 부분입체 이성질체 쌍은 하기 화학식 (IX) 및 (X)로 표시된다:



화학식 (IX) 및 (X)에서 R^2 및 NR^3R^3 ($N(R^3)(COR^4)$ 로 표시됨)에 대한 바람직한 입체 배열은, 화학식 (IX)에 표시된 바와 같이 (2R,4S)이다. 따라서, 화학식 (IX)는 화학식 (II)로 표시되는 화합물에 대한 바람직한 광학이성질체를 나타낸다. 마찬가지로, 화학식 (I) 및 (III) 내지 (VIII)로 표시되는 화합물, 및 하기 표 1-6에 구체적으로 열거된 화합물에 대해 상응하는 (2R,4S) 광학이성질체들도 개시되어 있다. 화학식 (IX)와 (X)에서 R^2 및 NR^3R^3 ($N(R^3)(COR^4)$ 로 표시됨)에 대한 보다 바람직한 배열은, 화학식 (X)로 표시된 바와 같이 (2S,4R)이다. 따라서, 화학식 (X)는 화학식 (I) 및 (III) 내지 (VIII)로 표시되는 화합물, 및 하기 표 1-6에 열거된 화합물들에 대해 상응하는 보다 바람직한 광학이성질체들을 나타낸다.

본 명세서에서, 어느 한 광학이성질체를 표시한 화학식 또는 어느 한 광학이성질체에 대한 용어는, 그 표시된 또는 언급된 거울상이성질체가 그것의 광학이성질체에 비하여 고농도로 존재하는, 예를 들면 50%, 75%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 이상의 과량으로 존재하는 거울상이성질체 혼합물도 포함하는 것임을 알아야 한다. 본 명세서에서, 어느 한 부분입체 이성

질체 쌍을 표시한 화학식 또는 어느 한 부분입체 이성질체에 쌍에 대한 용어는, 그 표시된 또는 언급된 부분입체 이성질체 쌍이 그 화합물의 다른 부분입체 이성질체 또는 부분입체 이성질체 쌍(들)에 비하여 고농도로 존재하는, 예를 들면 50%, 75%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5% 이상의 과량으로 존재하는 혼합물도 포함하는 것이다.

본 발명의 거울상이성질체는, 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들면 결정화법 등으로 분리시킬 수 있는 부분입체 이성질체 염을 형성시키는 방법에 의해; 결정화법, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리시킬 수 있는 부분입체 이성질체 유도체 또는 복합체를 형성시키는 방법에 의해; 한 거울상이성질체를 거울상이성질체-특이적인 시약과, 예를 들면 효소 에스테르화 반응으로 선택적으로 반응시킴으로써; 또는 키랄 환경에서, 예컨대 키랄 리간드가 결합된 실리카와 같은 키랄 지지체상에서 또는 키랄 용매의 존재하에서 수행되는 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해서, 분해될 수 있다. 목적하는 거울상이성질체가 상기한 바와 같은 분리 과정중 한가지에 의해서 또 다른 화학적 실체로 전환된 경우, 목적하는 거울상이성질체 형태를 유리시키기 위해서 추가 단계가 필요하다. 다른 방법으로, 특정한 거울상이성질체는, 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성법에 의해서, 또는 하나의 거울상이성질체를 비대칭 전환 반응에 의해 다른 거울상이성질체로 전환시키는 방법에 의해서 합성될 수도 있다.

부분입체 이성질체 쌍들은 당업자에게 공지된 방법에 의해서, 예를 들면 크로마토그래피 또는 결정화법에 의해서 분리될 수 있으며, 각 쌍내의 개개의 거울상이성질체는 상기한 바와 같이 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 전구물질들의 부분입체 이성질체 쌍을 크로마토그래피에 의해서 분리시키는 방법에 관한 구체적인 과정이 하기 반응식 1과 2에 제시되어 있다.

특정한 실시예에서, "용매화물" 또는 "수화물"의 경우와 같이 본 발명의 화합물은 유리된 형태일때 물 또는 용매와 회합될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그 화합물을 도시킨 화학식은 이와 같은 용매화물과 수화물도 포함하는 것이다.

본 명세서에서, "지방족"이라는 용어는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하지만 방향족은 아닌 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 지방족기는 대개 C_{1-8} 이고, C_{1-6} 인 것이 더욱 일반적이다. 예를 들면, 적합한 지방족기는 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐, 알키닐 및 이들의 하이브리드를 들 수 있다. 단독으로 사용하거나 보다 큰 부분의 일부로서 사용한 "알킬", "알콕시", "히드록시알킬", "알콕시알킬렌" 및 "알콕시카르보닐"이라는 용어는 탄소수 1 내지 8개의 직쇄 및 분지쇄 포화 사슬을 모두 포함한다. 단독으로 사용하거나 보다 큰 부분의 일부로서 사용된 "알케닐" 및 "알키닐"이라는 용어는 탄소수 2개 내지 8개이며 각각 하나 이상의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 함유하는 직쇄 및 분지쇄 사슬을 모두 포함한다.

단독으로 사용하거나 보다 큰 부분의 일부로서 사용된 "시클로지방족"이라는 용어는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족은 아닌 시클릭 C_3-C_{10} 탄화수소를 포함한다. 시클로지방족기는 통상 C_{3-10} 이며, C_{3-7} 인 것이 더욱 일반적이다. "시클로알킬"은 완전히 포화된 시클릭 지방족기이다.

용어 "알콕시"는 (알킬)-O-를 의미하고; 용어 "알콕시알킬렌"은 (알킬)-O-(알킬렌), 예를 들면 메톡시메틸렌 (CH_3OCH_2)를 의미하며; 용어 "히드록시알킬"은 히드록시로 치환된 알킬기를 의미하고; 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐로 치환된 알콕시, 즉, (알킬)-O-C(O)-를 의미하며; 용어 "아르알킬"은 방향족기로 치환된 알킬을 의미한다. 용어 " C_1-C_4 아르알킬기"는, 예를 들면 방향족기로 치환된 C_1-C_4 알킬기를 의미한다.

"헤테로원자"라는 용어는 질소, 산소 또는 황을 의미하며, 질소와 황의 산화된 형태, 및 염기성 질소 원자의 4차화된 형태도 포함한다. 또한, "질소"라는 용어에는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소도 포함된다. 예를 들면, 산소, 황 또는 질소 중에서 선택된 0-3개의 헤테로 원자를 가진 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리에서, 질소는 N(3,4-디히드로-2H-피롤에서와 같이), NH(피롤리딘에서와 같이), 또는 NR^+ (N-치환 피롤리딘에서와 같이)일 수 있다.

단독으로 사용하거나, "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 부분의 일부로서 사용된 용어 "방향족기"는, 카르보시클릭 방향족 고리기 및 헤테로아릴 고리기를 포함한다. "방향족기"라는 용어는 "아릴", "아릴 고리" 또는 "방향족 고리"와 상호교환적으로 사용할 수 있다.

카르보시클릭 방향족 고리기는 탄소만을 고리 원자로서 가지며, 모노시클릭 방향족 고리, 예컨대 페닐, 및 2개 이상의 카르보시클릭 방향족 고리가 서로 융합되어 있는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템을 포함한다. 그 예로는, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 들 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "카르보시클릭 방향족 고리"라는 용어의 범

주에는, 방향족 고리가 하나 이상의 비-방향족 고리(지방족 또는 헤테로시클릭)에 융합되어 있는 기, 예를 들면 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸의 경우와 같이 라디칼 또는 부착점이 방향족 고리 상에 존재하는 기도 포함된다.

단독으로 사용하거나, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"와 같이 보다 큰 부분의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은, 5개 내지 14개원을 지니는 헤테로방향족 고리기를 의미하는 것으로서, 그 예로는 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 및 모노시클릭 방향족 고리가 하나 이상의 다른 카르보시클릭 또는 헤테로방향족 고리에 융합되어 있는 폴리시클릭 방향족 고리도 포함된다. 헤테로아릴 고리의 예로는, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐 또는 벤조이소아졸릴을 들 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "헤테로아릴"이라는 용어의 범주에는, 헤테로아릴 고리가, 라디칼 또는 부착점이 헤테로방향족 고리상에 존재하는 하나 이상의 시클로지방족 또는 비방향족 헤테로시클릭기에 융합되는 기도 포함된다. 그 예로는, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 및 피리도[3,4-d]피리미디닐을 들 수 있다. "헤테로아릴"이라는 용어는 "헤테로아릴 고리" 또는 "헤테로방향족"이라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

단독으로 사용하거나, "헤테로시클릭알킬"의 경우와 같이 보다 큰 부분의 일부로서 사용된 용어 "비방향족 헤테로시클릭 고리"는 통상적으로 5개 내지 14개원, 바람직하게는 5개 내지 10개원을 지니고, 하나 이상의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 고리 탄소 원자가 각각 N, O 또는 S와 같은 헤테로원자에 의해 치환되어 있는 비방향족 고리 시스템을 의미한다. 비방향족 헤테로시클릭 고리의 예로는, 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로피라닐, 3-테트라히드로피라닐, 4-테트라히드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티올라닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환된 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤즈옥사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤즈옥솔라닐, 벤조티올라닐 및 벤조티아닐을 들 수 있다.

"히드로카르빌기"는 폴리메틸렌기, 즉, $-(CH_2)_n-$ 을 의미하고, 여기서 n은 양의 정수이다. n이 1 내지 6의 정수인 것이 바람직하고, 2 내지 4의 정수인 것이 더욱 바람직하며, 2 내지 3의 정수인 것이 가장 바람직하다. "치환된 히드로카르빌"은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 치환되어 있는 히드로카르빌기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족기에 대해 이하에서 설명된 바와 같다. X_3-X_6 으로 표시되는 히드로카르빌기에 대한 바람직한 치환기는 할로, -OH, =O, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 니트로 및 시아노이다.

히드로카르빌기에는 선택적으로 하나 이상의 작용기가 개재될 수 있다. 내부에 존재하는 메틸렌중 하나가 작용기로 치환된 경우에 히드로카르빌에는 작용기가 개재된다. "개재되는 작용기"로 적합한 것은 -O-, -S-, $-N(R^a)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-SO_2N(R^a)-$ 및 $-N(R^a)SO_2-$ 를 들 수 있다. R^a 는 -H, 또는 C_1-C_3 알킬기이다.

방향족기(고리 A, 카르보시클릭 방향족, 헤테로아릴, 아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 및 헤테로아르알킬 등 포함)는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 방향족기의 불포화 탄소 원자에 대한 적합한 치환기의 예로는, 할로젠, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, 1,2-메틸렌-디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 보호된 OH(예: 아실옥시), 페닐(Ph), 치환된 Ph, $-O(Ph)$, 치환된 $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, 치환된 $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, 치환된 $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, $-(CH_2)_yN(R')_2$, $-C(=NH)-N(R')_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^0)(R^0)$ 를 들 수 있다. R' 는 R^0 , $-CO_2R^0$, $-SO_2R^0$ 또는 $-C(O)R^0$ 이고, 바람직하게는 수소 원자, C_{1-6} 지방족, CO_2R^0 , SO_2R^0 또는 $C(O)R^0$ 이다. R^0 는 수소 원자, 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르알킬 또는 비방향족 헤테로시클릭기이고, 바람

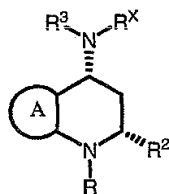
직하게는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬, 페닐(Ph), -CH₂(Ph), 아르알킬, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 헤테로아릴이고; y는 0-6이며, V는 C₁-C₆ 알킬렌기이다. R⁰의 지방족기 또는 페닐 고리상의 치환기의 예로는, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬을 들 수 있다.

지방족기 또는 비방향족 헤테로사이클은 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 비방향족 헤테로사이클의 지방족기의 포화 탄소 원자에 대한 적합한 치환기의 예로는 다음의 것들을 들 수 있다: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(알킬), =NNHSO₂(알킬), 또는 =NR*. R*는 각각 독립적으로 수소 원자, 치환되지 않은 지방족기 또는 치환된 지방족기로부터 선택된다. R*로 표시되는 지방족기 상의 치환기의 예로는, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬을 들 수 있다.

헤테로아릴 또는 비방향족 헤테로시클릭기의 치환 가능한 질소 원자에 적합한 치환기로는, -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, 및 -NR⁺SO₂R⁺를 들 수 있으며, 식중 R⁺는 수소원자, 지방족기, 치환된 지방족기, 페닐(Ph), 치환된 Ph, -O(Ph), 치환된 -O(Ph), CH₂(Ph), 또는 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리이다. R⁺로 표시되는 지방족기 또는 페닐 고리상의 치환기의 예로는, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬을 들 수 있다.

2. 화학식 I-A의 화합물(및 이의 서브세트)의 설명:

본 발명의 또 다른 구체예는 하기 화학식 I-A로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



I-A

고리 A는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족이고;

R은 -X₁-R¹이고;

R^X는 -X₂-R⁴이고;

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 -S(O)₂-, -C(O)-, 또는 -C(O)NH-이고;

R¹은:

A) 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리 또는 모노시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기 (여기에서, 비방향족 헤테로시클릭 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않는다); 또는

B) 하기에 의해 치환된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기이고;

i) $T'-V-T-R^Y$;

ii) $T^1-V-T-M-R^Y$; 또는

iii) $V-R^9$ (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이이고;

5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족 또는 헤테로방향족기는 R^Z 로 표시되는 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 추가로 치환되거나 치환되지 않으며;

각 R^Z 는 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각 R' 은 독립적으로 수소, 알킬, $-C(O)OR^0$, $S(O)_2R^0$ 또는 $-C(O)R^0$ 이고;

각 R^0 는 독립적으로 수소 또는 알킬기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 방향족기이고, R^0 로 표시되는 알킬, 비방향족 헤테로시클릭기 및 방향족기는 $R^\#$ 로 표시된 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R^\#$ 은 R^+ , $-OR^+$, $-O$ (할로알킬), $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 이고;

R^+ 는 $-H$, C_1-C_6 알킬기, 모노시클릭 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 페닐기 (알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이거나; R^+ 및 2차 고리 아민을 포함하는 $-N(R^+)_2$ 로 표시되는 비방향족 헤테로시클릭기가 임의로 아실화 또는 알킬화되는 경우, $-N(R^+)_2$ 는 비방향족 헤테로시클릭기이며;

V 는 공유 결합, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)-$, $-S(O)_2NR^5-$, $-NR^5S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

T 는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고;

T^1 은 공유 결합 또는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고, 여기에서 T 및 T^1 은 함께 10개 이하의 탄소 원자를 함유하며, T 및 T^1 은 독립적으로 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리(gem) 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 스피로, 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, O-함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 알콕시 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않고;

M 은 모노시클릭 방향족, 헤테로방향족, 모노시클릭 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기이고;

R^Y 는 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-S(O)R^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

단, T가 C_{2-10} 일 때 V는 공유 결합이고, T가 C_{2-10} 일 때 V는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R')-$ 이고 R^Y 는 $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^5)_2$ 이며;

각 R^5 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $S(O)_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $C(O)NH_2$, 벤질, 피롤리딘, 또는 모르폴리딘이거나, $-N(R^5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다);

R^2 는 C_{1-3} 알킬이고;

R^3 는 방향족, 헤테로방향족, 비방향족 카르보시클릭 또는 비방향족 헤테로시클릭으로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 또는 비시클릭기이고;

R^4 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-6} 시클로알킬이다.

일 구체예에서, 하기와 같은 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

고리 A는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족이고;

R은 $-X_1-R^1$ 이고;

R^x 는 $-X_2-R^4$ 이고;

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, 또는 $-C(O)NH-$ 이고;

R^1 은 A) 하기로 치환된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기:

i) $T^1-V-T-R^Y$;

ii) $T^1-V-T-M-R^Y$; 또는

iii) $V-R^9$ (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고;

R^1 으로 표시되는 방향족 또는 헤테로방향족기는 R^Z 로 표시되는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 기에 의해 추가로 치환되거나 치환되지 않는다); 또는

B) 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리 또는 모노시클릭 방향족 고리에 융합된 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 방향족기 또는 헤테로방향족기 (여기에서, 비방향족 헤테로시클릭 고리 또는 방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않는다)이고;

각 R^Z 는 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O(\text{할로알킬})$, $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각 R' 은 독립적으로 수소, 알킬, $-C(O)OR^0$, $S(O)_2R^0$ 또는 $-C(O)R^0$ 이고;

각 R^0 는 독립적으로 수소 또는 알킬기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 방향족기이고, R^0 로 표시되는 알킬, 비방향족 헤테로시클릭기 및 방향족기는 $R^\#$ 로 표시된 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R^\#$ 은 R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{할로알킬})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 이고;

R^+ 는 $-H$, C_1-C_6 알킬기, 모노시클릭 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 페닐기 (알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민에 의해 치환되거나 치환되지 않음)이거나; R^+ 및 2차 고리 아민을 포함하는 $-N(R^+)_2$ 로 표시되는 비방향족 헤테로시클릭기가 임의로 아실화 또는 알킬화되는 경우, $-N(R^+)_2$ 는 비방향족 헤테로시클릭기이며;

R^Y 는 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-S(O)R^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

V 는 공유 결합, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R')-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)-$, $-S(O)_2NR^5-$, $-NR^5S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

T 는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고; 단, T 가 C_{2-10} 일 때 V 는 공유 결합이고, T 가 C_{2-10} 일 때 V 는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R')-$ 이고 R^Y 는 $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^5)_2$ 이고;

T^1 은 공유 결합 또는 C_{1-10} 직쇄 알킬렌이고, 여기에서 T 및 T^1 은 함께 10개 이하의 탄소 원자를 함유하며, T 및 T^1 은 독립적으로 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 스피로 시클로알킬, 임의로 N -치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 알콕시 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않고;

각 R^5 는 독립적으로 $-H$, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $S(O)_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $C(O)NH_2$, 벤질, 피롤리디닐, 모르폴리닐이거나, $-N(R^5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이고;

M 은 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족, 헤테로방향족, 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고;

R^2 는 C_{1-3} 알킬이고;

R^3 은 5 내지 6개의 고리 원자를 지니는 치환되거나 치환되지 않은 방향족기이고;

R^4 는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 히드록시알킬이다.

"방향족기", "헤테로방향족기" "비방향족 카르보사이클" 및 "비방향족 헤테로시클릭기"의 용어를 정의하고 있는 하기 섹션은 M에 대한 적합한 값의 특정 구체예를 제공한다. M으로 표시된 방향족 고리에 대한 적합한 치환기는 R^{11} 에 대해 정의된 바와 같고; 카르보사이클 및 비방향족에 대한 적합한 치환기는 상기 두 기의 적합한 치환기를 정의하고 있는 하기 섹션에 기술되어 있다.

특정 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기 화합물 이외의 화합물들이다:

R^1 이 V-T- R^Y 로 따라 치환된 페닐이고, R^2 가 메틸이고, R^3 이 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $-C(O)-$ 이고 V가 $-O-$ 이고, T- R^Y 가 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-CONH_2$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CH_2-C$ (스피로 시클로프로필)- CH_2-COOH , 또는 $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$ 인 화합물.

R^1 이 V-T- R^Y 로 따라 치환된 페닐이고, R^2 가 메틸이고, R^3 가 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $-C(O)-$ 이고 V가 공유 결합이고, T- R^Y 가 $-CH_2-CH_2-COOH$ 인 화합물.

R^2 가 메틸이고, R^3 이 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $C(O)-$ 이고 R^1 이 V- R^9 로 따라 치환된 페닐이고 (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기이고, V는 공유 결합이다), R^1 가 N-모르폴리닐, N-에톡시카르보닐-4-피페리디닐, N-아세틸-4-피페리디닐, N-에톡시카르보닐-4-피페리드-3-에닐, N-피롤리디닐, N-에틸-N'-피페라지닐, N-아세틸-N'-피페라지닐, N-(2'-히드록시아세틸)-N'-피페라지닐, N-($CH_2C(O)OH$)-N'-피페라지닐, 또는 N-($CH_2C(O)NH_2$)-N'-피페라지닐인 화합물.

R^2 가 메틸이고, R^3 가 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $C(O)-$ 이고, R^1 이 V- R^9 로 따라 치환된 페닐이고 (여기에서, R^9 는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기이고, V는 $-O-$ 이다), R^1 이 N-에톡시카르보닐-4-피페리디닐 또는 N-아세틸-4-피페리디닐인 화합물.

R^2 가 메틸이고, R^3 가 페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_2CH_3$ 이고, X_1 이 $C(O)-$ 이고, R^1 이 비방향족 헤테로시클릭기로 따라 치환된 페닐이고, R^1 이 N-아세틸-4-피페리디닐, 또는 N-모르폴리닐인 화합물.

R^2 가 메틸이고, R^3 이 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $C(O)-$ 이고 R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기에 융합된 페닐이고, R^1 이 테트라히드로푸라닐, 또는 N'-메틸 모르폴리닐인 화합물.

R^2 가 메틸이고, R^3 가 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $C(O)-$ 이고, R^1 이 비방향족 헤테로시클릭기로 따라 치환된 피리디닐이고, R^1 이 N-모르폴리닐인 화합물.

R^2 가 메틸이고, R^3 가 파라 클로로페닐이고, R^X 가 $C(O)CH_3$ 이고, X_1 이 $C(O)-$ 이고, R^1 이 치환되거나 치환되지 않은 방향족기에 융합된 페닐이고, R^1 이 N-이소프로필 트리아졸릴, N-메틸 트리아졸릴, N-이소프로필 이미다졸릴, 2, 메틸 N 히드록시에틸 이미다졸릴, 2, 메틸 N 카르복시메틸 이미다졸릴, N 카르복시에틸 트리아졸릴 N-이소프로필 피라졸릴인 화합물.

R²가 메틸이고, R³가 파라 클로로페닐이고, R^x가 C(O)CH₃이고, X₁이 C(O)이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 방향족기에 융합된 이미다졸릴이고, R¹이 페닐인 화합물.

R²가 메틸이고, R³가 파라 클로로페닐이고, R^x가 C(O)CH₃이고, X₁이 C(O)이고, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 방향족기에 융합된 티아졸릴이고, R¹이 페닐인 화합물.

몇몇 구체예에서, 본 발명의 화합물은 2003년 10월 4일 출원된 본 발명자들의 미국특허출원 10/678,872호에 개시된 화합물 이외의 화합물들이다.

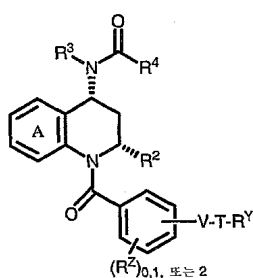
다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기를 제외한 화합물들이다: (±)-시스-N-[1-(1H-인돌-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르; (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산; (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(4-카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(4-디메틸카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-아세트산; (±)-시스-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-4-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피페리딘-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(1-에틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온산 메틸 에스테르; (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-N-[1-(벤조[c]이소옥사졸-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드; (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르; (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산; (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-프로피온아미드; (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (±)-시스-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르; (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-시클로펜틸옥시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (±)-시스-N-{1-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산; (2S,4R)-N-

(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (2S,4R)-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(피리딘-4-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드; (2S,4R)-4-(3-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산; (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-프로피온산; (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산; N-{(2S,4R)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-페닐프로판아미드; N-{(2R,4S)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-페닐프로판아미드; N-[(2S,4R)-2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-N-페닐프로판아미드; N-[(2R,4S)-2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-N-페닐프로판아미드; N-{(2S,4R)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-페닐프로판아미드; N-{(2R,4S)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-페닐프로판아미드; N-{(2S,4R)-1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; (4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)부탄산; N-{(2S,4R)-1-[4-(2-아미노-2-옥소에톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; 에틸 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트; N-[(2S,4R)-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-N-페닐아세트아미드; N-{(2S,4R)-2-메틸-1-[(3-메틸-1-벤조푸란-2-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-페닐아세트아미드; 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-N-에틸부탄아미드; N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(3-에틸-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드; 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-2-메틸-1-[4-(4-옥소-4-피롤리딘-1-일부톡시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)부탄아미드; 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-N-(메틸설포닐)부탄아미드; 에틸 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)부타노에이트; 4-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-N-히드록시부탄아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-1-[4-(3-시아노프로폭시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[3-(1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 3-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)프로판아미드; N-{(2S,4R)-1-[4-(3-아미노프로폭시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-{(2S,4R)-1-[4-(2-아미노-2-옥소에톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 2-(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-N,N-디메틸아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에톡시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에톡시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-2-메틸-1-[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-모르폴린-4-일프로폭시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-{4-[4-옥소펜틸]옥시}벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-1-[4-(3-히드록시-3-메틸부톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[4-(4-히드록시-4-메틸펜틸)옥시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-{4-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테

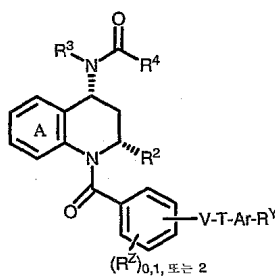
트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[(4-메틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-((2S,4R)-1-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[4-(4-클리콜로일피페라진-1-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-모르폴린-4-일프로프-1-인-1-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페닐)부트-3-인산; N-((2S,4R)-1-(1H-벤즈이미다졸-2-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-((2S,4R)-1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[(1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[(1-이소프로필-1H-벤즈이미다졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; [4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페닐)피페라진-1-일]아세트산; N-((2S,4R)-1-{4-[4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(4-클로로페닐)아세트아미드; 3-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)프로판산; 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)-2,2-디메틸부탄산; {1-[(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)메틸]시클로프로필}아세트산; (2E)-4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)부트-2-엔산; 3-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)-2,2-디메틸프로판산; (2E)-4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)페녹시)-2-메틸부트-2-엔산; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-[4-(3-((트리플루오로메틸)설폰일)아미노)프로폭시]벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-1-[[1-(2-히드록시에틸)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드; 5-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)아세트산; 3-(5-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)카르보닐)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)프로판산; (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드; 및 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-(2-메틸-1-{4-[3-(1H-테트라졸-5-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드.

하기 및 본 명세서에 보다 상세하게 개시된 클래스 및 서브클래스가 상기 기술된 화합물 I-A에 대한 각각의 구체예에 적용된다.

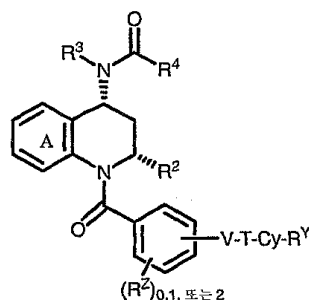
일 구체예에서, 본 발명은 화학식 (II-A), (III-A) 또는 (IV-A)로 표시되는 화합물이다.



(II-A)



(III-A)



(IV-A)

화학식 (III-A)의 Ar은 모노시클릭 방향족 고리이다. 화학식 (IV)의 Cy는 모노시클릭 비방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다. 화학식 (II-A)-(IV-A)의 다른 모든 변수는 화학식 (I-A)에 대해 기술된 바와 같다. 바람직하게는, 화학식 (II-A)-(IV-A)의 V는 공유 결합, -O-, 또는 -N(R')-이고, 화학식 (II-A)-(IV-A)의 T는 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 *N*-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆ 직쇄 알킬렌이다.

대안적으로, 화학식 (II-A)-(IV-A)에서, V는 공유 결합, -NR'- 또는 -O-이고; T는 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 할로알킬, 아민, 디알킬아민 또는 히드록실로 일치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₁₀ 직쇄 알킬렌 (바람직하게는, C₁₋₅, 보다 바람직하게는 C₁₋₃)이다.

바람직하게는, 화학식 (I-A) 및 (II-A)의 R^Y는 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NR⁵C(O)R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -S(O)₂N(R⁵)₂, -NR⁵S(O)₂R⁵, -OR⁵, -CN, -NR⁵C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, R⁷로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 R⁸로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이다. R⁷은 치환되거나 치환되지 않은 피페리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이다. R⁸은 치환되거나 치환되지 않은 푸라닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미딜, 티아졸릴, 티에닐, 또는 이미다졸릴이고, 모든 나머지 변수는 상기 문단에서 기술된 바와 같다.

보다 바람직하게는, 화학식 (I-A) 및 (II-A)의 R^Y가 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NR⁵C(O)R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -S(O)₂N(R⁵)₂, -NR⁵S(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)N(R⁵)₂, -OH, R⁷로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 R⁸로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이다. R⁷은 피페리디노닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이다. R⁸은 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 또는 이미다졸릴이다. R⁵는 독립적으로 H 또는 알킬이거나, N(R⁵)₂가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다.

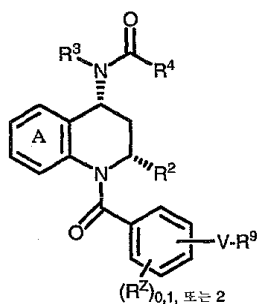
V는 공유 결합, 또는 -O-이고; T는 R^Y에 인접한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 *N*-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 디알킬아민 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅ 직쇄 알킬렌이다.

보다 바람직하게는, 화학식 (I-A)-(III-A)의 R¹이 메타 및 파라 위치 (보다 바람직하게는 파라)에서 V-T-R^Y 또는 V-T-M-R^Y에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다. 또한 보다 바람직하게는, R^Y가 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OH, *N*-모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, *N*-치환된 2-모르폴리닐, *N*-치환된 3-모르폴리닐, *N*-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, *N*-치환된 2-이미다졸리디닐, *N*-치환된 *N*-이미다졸리디닐, *N*-치환된 4-이미다졸리디닐, *N*-치환된 5-이미다졸리디닐, *N*-이미다졸리디노닐, 4-이미다졸리디노닐, 5-이미다졸리디노닐, *N*-치환된 4-이미다졸리디노닐, *N*-치환된 5-이미다졸리디노닐, *N*-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, *N*-치

환된 2-피롤리딘, *N*-치환된 3-피롤리딘, *N*-피롤리딘-2-오닐, 3-피롤리딘-2-오닐, 4-피롤리딘-2-오닐, 5-피롤리딘-2-오닐, *N*-치환된 3-피롤리딘-2-오닐, *N*-치환된 4-피롤리딘-2-오닐, *N*-치환된 5-피롤리딘-2-오닐, *N*-피롤리딘-3-오닐, 2-피롤리딘-3-오닐, 4-피롤리딘-3-오닐, 5-피롤리딘-3-오닐, *N*-치환된 2-피롤리딘-3-오닐, *N*-치환된 4-피롤리딘-3-오닐, *N*-치환된 5-피롤리딘-3-오닐, *N*-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 4-피페리딘, *N*-치환된 2-피페리딘, *N*-치환된 3-피페리딘, *N*-치환된 4-피페리딘, *N*-피페리딘-2-오닐, 3-피페리딘-2-오닐, 4-피페리딘-2-오닐, 5-피페리딘-2-오닐, 6-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 3-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 4-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-2-오닐, *N*-피페리딘-3-오닐, 2-피페리딘-3-오닐, 4-피페리딘-3-오닐, 5-피페리딘-3-오닐, 6-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 2-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 4-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-3-오닐, *N*-피페리딘-4-오닐, 2-피페리딘-4-오닐, 3-피페리딘-4-오닐, 5-피페리딘-4-오닐, 6-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 2-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 3-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-4-오닐, *N*-피페라지닐, 2-피페라지닐, *N*-치환된 *N*-피페라지닐, *N*-치환된 2-피페라지닐, 푸라닐, *N*-테트라졸릴, 5-테트라졸릴, *N*-치환된 5-테트라졸릴, 4-(1,2,3)옥사디아졸릴, 5-(1,2,3)옥사디아졸릴, 3-(1,2,4)옥사디아졸릴, 5-(1,2,4)옥사디아졸릴, 3-(1,2,5)옥사디아졸릴, 4-(1,2,5)옥사디아졸릴, 2-(1,3,4)옥사디아졸릴, 5-(1,3,4)옥사디아졸릴, *N*-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, *N*-치환된 2-피롤릴, *N*-치환된 3-피롤릴, *N*-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 5-피라졸릴, *N*-치환된 3-피라졸릴, *N*-치환된 4-피라졸릴, *N*-치환된 5-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, *N*-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; *N*-치환된 2-이미다졸릴, *N*-치환된 4-이미다졸릴, 또는 *N*-치환된 5-이미다졸릴이다. V는 -O-이고, T는 R^Y에 인접한 탄소에서 플루오로, 메틸, 같은자리 디메틸, 같은자리 디플루오로 플루오로메틸, 스피로 시클로프로필, 스피로 시클로부틸, 임의로 *N*-치환된 스피로 아제티디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 아지리디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 피롤리디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 피페리디닐, 아민, 메틸아민, 디메틸아민, 또는 히드록실로 치환된 C₁₋₃ 직쇄 알킬렌이다.

여전히 보다 바람직하게는, R^Y가 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OH, *N*-테트라졸릴, 5-테트라졸릴, *N*-치환된 5-테트라졸릴, *N*-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; *N*-치환된 2-이미다졸릴, *N*-치환된 4-이미다졸릴, 또는 *N*-치환된 5-이미다졸릴이다. R⁵는 -H, 메틸, 또는 에틸이다. 화학식 (I-A)-(III-A)의 R¹은 파라 위치에서 V-T-R^Y 또는 V-T-M-R^Y에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (V-A)로 표시되는 화합물이다:



(V-A)

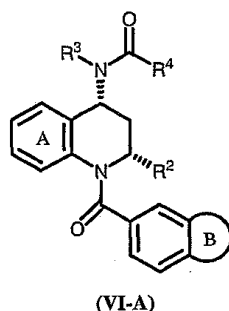
화학식 (V-A)의 모든 변수는 화학식 (I-A)에 대해 정의된 바와 같다. 바람직하게는, 화학식 (V-A)의 R⁹가 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥사닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 이소티아졸리디닐 S,S, 디옥사이드, 피페리디닐, 또는 1,2,5-티아디아졸리딘 S,S-디옥사이드이다. 다른 구체예에서, 화학식 (V-A)의 R⁹는 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥사닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 이소티아졸리디닐 S,S, 디옥사이드, 또는 피페리디닐이다. R⁹는 카르보닐에 결합된 탄소 원자에 대해 메타 또는 파라인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 파라이다. V는 공유 결합 또는 -O-인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 공유 결합이다.

보다 바람직하게는, 화학식 (V-A)의 R⁹가 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이고, 각각은 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nC(O)NR⁰, -(CH₂)_nC(CH₃)₂CO₂H, -(CH₂)_nC(CH₃)₂C(O)NR⁰ 또는 -N(R¹²)₂에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, n은 1 내지 4의 정수이고, 각 R¹²는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이며; 다른 모든 변수는 상기 문단에서 기술된 바와 같다. 대안적으로, 치환가능한 고리 질소를 지니는, R⁹로 표시되는 기에 대하여, 상기 기는 하기 정의된 T²-R^{Y1}으로 N-치환되고, 하나 이상의 치환가능한 고리 탄소 원자에서 본 문단의 상기에 나열된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

보다 바람직하게는, 화학식 (V-A)의 R⁹는 N-모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, N-치환된 2-모르폴리닐, N-치환된 3-모르폴리닐, N-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, N-치환된 2-피롤리디닐, N-치환된 3-피롤리디닐, N-피페라지닐, 2-피페라지닐, N-치환된 N-피페라지닐, N-치환된 2-피페라지닐, N-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, N-치환된 2-피페리디닐, N-치환된 3-피페리디닐, N-치환된 4-피페리디닐이고, 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², 또는 -C(O)N(R¹²)₂에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, N-치환기는 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nC(O)NR⁰, -(CH₂)_nC(CH₃)₂CO₂H, -(CH₂)_nC(CH₃)₂C(O)NR⁰ 또는 -C(O)N(R¹²)₂이다. 치환가능한 고리 질소를 지니는, R⁹로 표시되는 상기 기에 대하여, 바람직한 하나의 N-치환기는 하기에 정의된 T²-R^{Y1}이다.

또한 보다 바람직하게, 화학식 (V-A)의 R⁹는 N-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, N-치환된 2-피페리디닐, N-치환된 3-피페리디닐, N-치환된 4-피페리디닐, N-피페라지닐, 2-피페라지닐, N-치환된 N-피페라지닐, 또는 N-치환된 2-피페라지닐이고, 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, 메틸, 에틸, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -C(O)R¹² 또는 C(O)NH₂에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, N-치환기는 메틸, 에틸, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nC(O)NR⁰, -(CH₂)_nC(CH₃)₂CO₂H, -(CH₂)_nC(CH₃)₂C(O)NR⁰, 또는 -C(O)NH₂이고, 각 R¹²는 독립적으로 -H, 메틸, 또는 에틸이다. 치환가능한 고리 질소를 지니는, R⁹로 표시되는 상기 기에 대하여, 바람직한 하나의 N-치환기는 하기 정의된 T²-R^{Y1}이다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI-A)에 의해 표시되는 화합물이다:



B는 R¹⁰으로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리이거나, R¹³으로 표시되는 모노시클릭 방향족 고리(바람직하게는 헤테로방향족)이고; 화학식 (VI-A)의 다른 모든 변수는 화학식 (I-A)에서 기술된 바와 같다.

바람직하게는, 화학식 (VI-A)의 R¹⁰은 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 디옥솔라닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미

다졸리디노닐, 디옥사닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라히드로티에닐 S,S 디옥사이드, 티오모르폴리닐 S,S 디옥사이드, 테트라히드로티오피라닐 S,S 디옥사이드이고, 이들 각각은 치환되거나 치환되지 않는다. R¹³은 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 시클로펜타디에닐 및 티에닐 S,S 디옥사이드이고, 이들 각각은 치환되거나 치환되지 않는다. 화학식 (VI-A)의 모든 다른 변수는 전술한 문단에서 기술된 바와 같다.

R¹⁰에 대한 적합한 값은 다른 예로는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이 있고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 고리 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹²-, -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -O(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -O(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂, 또는 -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂으로 치환되거나 치환되지 않으며, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹²-, -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않으며; R¹³에 대한 적합한 값의 다른 예로는 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐이 있고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹²-, -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -O(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -O(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂, 또는 -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², S(O)₂N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않는다. 각 R¹²는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 히드록시알킬이다.

R¹⁰에 대한 적합한 값의 다른 예로는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이 있고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 탄소 고리 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹²-, -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, 또는 -N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않으며, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹²-, -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않으며; R¹³에 대한 적합한 값의 다른 예로는 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐이 있고, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹²-, -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, 또는 -N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않으며, 이들 각각은 임의의 치환가능한 고리 질소 원자에서 알킬 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², S(O)₂N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않는다. 각 R¹²는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이다.

심지어 보다 바람직하게는, 화학식 (VI-A)의 R¹⁰이 디옥솔라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐이고, 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², 또는 -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않거나, 각각은 임의의 치환가능한 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)

OR¹², -C(O)R¹², 또는 -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않는다. R¹³은 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이고, 각각은 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², 또는 -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않고, 각각은 임의의 치환가능한 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, C(O)OR¹², -C(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², S(O)₂N(R¹²)₂, -C(O)N(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않는다.

여전히 보다 바람직하게는, 화학식 (VI-A)의 R¹⁰은 모르폴리닐이고, 메틸, 에틸, -C(O)OR¹², C(O)NH₂ 또는 -C(O)R¹²에 의해 N-치환되거나 치환되지 않고, R¹³은 트리아졸릴이고, 메틸, 에틸, -C(O)OR¹², C(O)NH₂ 또는 -C(O)R¹²에 의해 N-치환되거나 치환되지 않으며, R¹²는 독립적으로 -H, 메틸, 또는 에틸이다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 (VI-A)의 고리 B는 T²-R^{Y1}로 치환된 고리 질소 원자를 포함하는 모노시클릭 비방향족 헤테로사이클 또는 모노시클릭 헤테로아릴기이다. 상기 모노시클릭 비방향족 및 헤테로아릴기는 추가로 치환되거나 치환되지 않는다. 바람직하게는, 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 고리는 R¹⁰으로 표시된다. 바람직하게는, 모노시클릭 헤테로방향족 고리는 R¹³으로 표시된다. R¹⁰에 대한 적합한 값의 예로는 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이 있고, 이들 각각은 T²-R^{Y1}로 N-치환되고, 추가로 임의의 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -O(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -O(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂, 또는 -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

R¹⁰에 대한 적합한 값의 다른 예로는 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이 있고, 이들 각각은 T²-R^{Y1}로 N-치환되고, 추가로 임의의 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, 또는 -N(R¹²)₂에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

R¹³에 대한 적합한 값의 예로는 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이 있고, 이들 각각은 T²-R^{Y1}로 N-치환되고, 추가로 임의의 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, -S(O)₂OR¹², -S(O)OR¹², -OR¹², -SR¹², -CN, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -O(CH₂)₁₋₄CO₂R¹², -(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -O(CH₂)₁₋₄CON(R¹²)₂, -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CO₂R¹², -(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂, 또는 -O(CH₂)₀₋₃(C(CH₃)₂)CON(R¹²)₂로 치환되거나 치환되지 않는다.

R¹³에 대한 적합한 값의 다른 예로는 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이 있고, 이들 각각은 T²-R^{Y1}으로 N-치환되고, 추가로 임의의 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -R¹²C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²C(O)OR¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂COR¹², -S

$(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, 또는 $-N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않는다. 각 R^{12} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 히드록시알킬이다. 다른 모든 변수는 화학식 (VI-A)에 대해 상기 기술된 바와 같다.

바람직하게는, 화학식 (VI-A)의 T^2 가 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 직쇄 알킬렌이다. R^{Y1} 은 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-OR^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, R^7 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기, 또는 R^8 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이다. R^7 은 치환되거나 치환되지 않은 피페리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 테트라티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이다. R^8 은 치환되거나 치환되지 않은 푸라닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미딜, 티아졸릴, 티에닐, 또는 이미다졸릴이다.

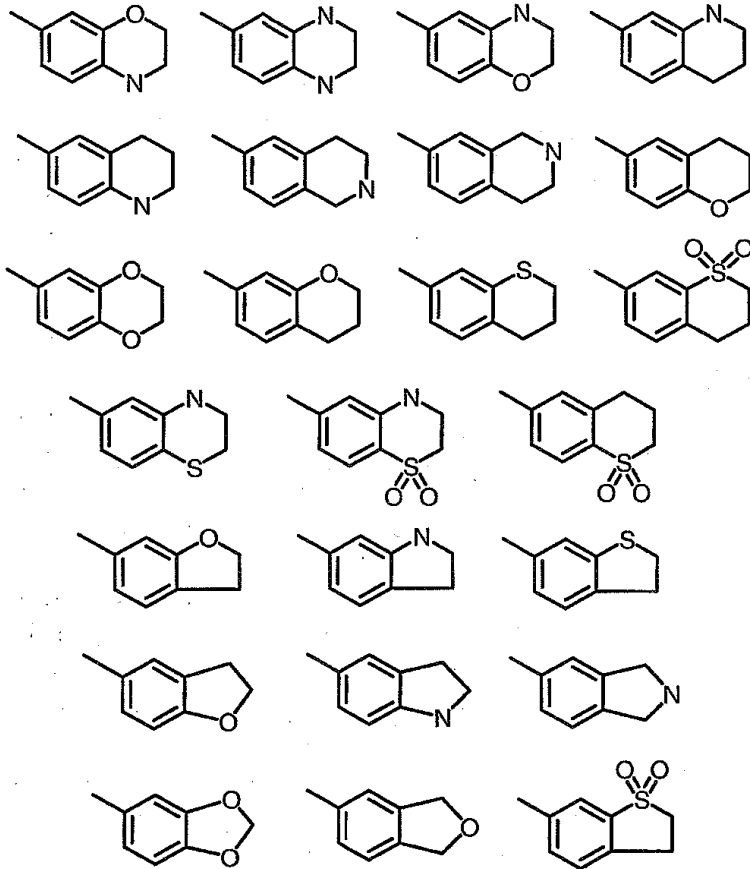
R^{10} 에 대한 적합한 값의 다른 예로는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이 있고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 에 의해 N-치환되고, 추가로 임의의 치환가능한 탄소 고리 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, 또는 $-N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않는다. R^{13} 에 대한 적합한 값의 다른 예로는 트리아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피롤릴이 있고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 에 의해 N-치환되며, 추가로 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2COR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, 또는 $-N(R^{12})_2$ 로 치환되거나 치환되지 않는다. R^{Y1} 은 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OH$, R^7 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 R^8 로 표시되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이다. 각 R^5 는 독립적으로 H 또는 알킬이거나, $N(R^5)_2$ 가 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다. R^7 은 피페리디노닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이다. R^8 은 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 또는 이미다졸릴이다. T^2 는 R^Y 에 인접한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 디알킬아민 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-5} 직쇄 알킬렌이다.

바람직하게는, R^{10} 에 대한 적합한 값의 다른 예로 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이 있고, 이들 각각은 T^2-R^{Y1} 로 N-치환되고, 추가로 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$ 로 치환되거나 치환되지 않는다. R^{13} 에 대한 적합한 값의 다른 예로는 이미다졸릴, 또는 피롤릴이 있고, 각각은 T^2-R^{Y1} 으로 N-치환되고, 추가로 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 알킬, 할라이드, 할로알킬, 히드록시알킬, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, 또는 $-C(O)N(R^{12})_2$ 으로 치환되거나 치환되지 않고, 각각은 임의의 치환가능한 질소 원자에서 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, $C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-R^{12}C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않는다. R^{Y1} 은 $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OH$, N-모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, N-치환된 2-모르폴리닐, N-치환된 3-모르폴리닐, N-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, N-치환된 2-이미다졸리디닐, N'-치환된 N-이미다졸리디닐, N-치환된 4-이미다졸리디닐, N-치환된 5-이미다졸리디닐, N-이미다졸리디노닐, 4-이미다졸리디노닐, 5-이미다졸리디노닐, N-치환된 4-이미다

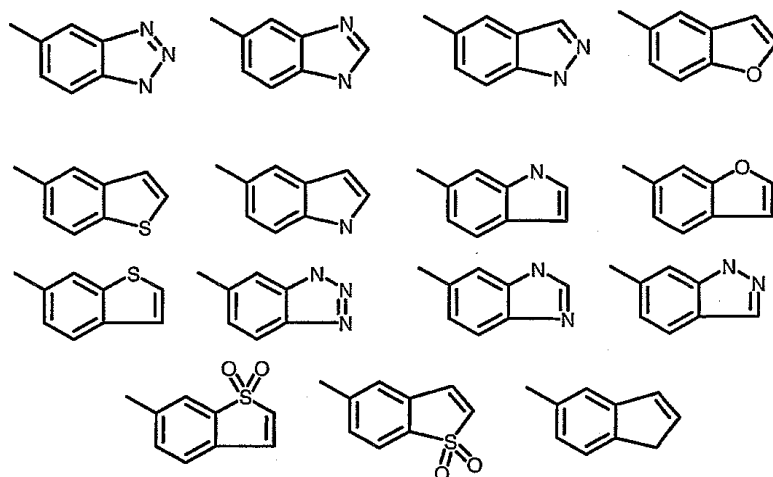
줄리디노닐, *N*-치환된 5-이미다줄리디노닐, *N*-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, *N*-치환된 2-피롤리디닐, *N*-치환된 3-피롤리디닐, *N*-피롤리딘-2-오닐, 3-피롤리딘-2-오닐, 4-피롤리딘-2-오닐, 5-피롤리딘-2-오닐, *N*-치환된 3-피롤리딘-2-오닐, *N*-치환된 4-피롤리딘-2-오닐, *N*-치환된 5-피롤리딘-2-오닐, *N*-피롤리딘-3-오닐, 2-피롤리딘-3-오닐, 4-피롤리딘-3-오닐, 5-피롤리딘-3-오닐, *N*-치환된 2-피롤리딘-3-오닐, *N*-치환된 4-피롤리딘-3-오닐, *N*-치환된 5-피롤리딘-3-오닐, *N*-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, *N*-치환된 2-피페리디닐, *N*-치환된 3-피페리디닐, *N*-치환된 4-피페리디닐, *N*-피페리딘-2-오닐, 3-피페리딘-2-오닐, 4-피페리딘-2-오닐, 5-피페리딘-2-오닐, 6-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 3-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 4-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-2-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-2-오닐, *N*-피페리딘-3-오닐, 2-피페리딘-3-오닐, 4-피페리딘-3-오닐, 5-피페리딘-3-오닐, 6-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 2-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 4-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-3-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-3-오닐, *N*-피페리딘-4-오닐, 2-피페리딘-4-오닐, 3-피페리딘-4-오닐, 5-피페리딘-4-오닐, 6-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 2-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 3-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 5-피페리딘-4-오닐, *N*-치환된 6-피페리딘-4-오닐, *N*-피페라지닐, 2-피페라지닐, *N*-치환된 *N*-피페라지닐, *N*-치환된 2-피페라지닐, 푸라닐, *N*-테트라졸릴, 5-테트라졸릴, *N*-치환된 5-테트라졸릴, 4-(1,2,3)옥사디아졸릴, 5-(1,2,3)옥사디아졸릴, 3-(1,2,4)옥사디아졸릴, 5-(1,2,4)옥사디아졸릴, 3-(1,2,5)옥사디아졸릴, 4-(1,2,5)옥사디아졸릴, 2-(1,3,4)옥사디아졸릴, 5-(1,3,4)옥사디아졸릴, *N*-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, *N*-치환된 2-피롤릴, *N*-치환된 3-피롤릴, *N*-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 5-피라졸릴, *N*-치환된 3-피라졸릴, *N*-치환된 4-피라졸릴, *N*-치환된 5-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, *N*-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; *N*-치환된 2-이미다졸릴, *N*-치환된 4-이미다졸릴, 또는 *N*-치환된 5-이미다졸릴이다. T²는 플루오로, 메틸, 같은자리 디메틸, 같은자리 디플루오로 플루오로메틸, 스피로 시클로프로필, 스피로 시클로부틸, 임의로 *N*-치환된 스피로 아제티디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 아지리디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 피롤리디닐, 임의로 *N*-치환된 스피로 피페리디닐, 아민, 메틸아민, 디메틸아민, 또는 히드록실로 치환된 C₁₋₃ 직쇄 알킬렌이다.

보다 바람직하게는, R¹⁰에 대한 적합한 값의 다른 예로 T²-R^{Y1}로 *N*-치환되고 추가로 질소 원자에 대해 탄소 알파에서 메틸 또는 같은자리 디메틸로 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐이 있다. R¹³에 대해 적합한 값의 다른 예로는 T²-R^{Y1}로 *N*-치환되고 추가로 질소 원자에 대해 탄소 알파에서 메틸 또는 같은자리 디메틸로 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴이 있다. R^{Y1}은 -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OH, *N*-테트라졸릴, 5-테트라졸릴, *N*-치환된 5-테트라졸릴, *N*-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴; *N*-치환된 2-이미다졸릴, *N*-치환된 4-이미다졸릴, 또는 *N*-치환된 5-이미다졸릴이다.

일 구체예에서, 화학식 (VI-A)의 R¹은 하기 화학식으로 표시되는 R¹⁰으로 표시된 기에 융합된 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다:



일 구체예에서, 화학식 (VI-A)의 R^1 은 하기 화학식으로 표시되는 R^{13} 으로 표시된 기에 융합된 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다:



융합된 비시클릭 고리에 대해 상기 제시된 화학식은 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자 또는 질소 원자에서 추가로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환기의 예는 R^{10} 및 R^{13} 으로 표시된 기에 대해 상기 기술된 바와 같다. 보다 구체적인 구체예에서, 상기 제시된 치환가능한 질소 원자를 지니는 융합된 비시클릭 고리 시스템 중 어느 하나는 T^2-R^{Y1} 로 N-치환된다. T^2-R^{Y1} 는 상기 기술된 바와 같다.

상기 기술된 대로, 화학식 (I-A)-(VI-A)의 고리 A (바람직하게는 페닐 고리 A)는 R^{14} 로 표시된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않고 (바람직하게는 6 및 7 위치에서); 화학식 (I-A)-(V-A)에서, R^1 은 R^Z 로 표시된 1 또는 2개의 독립적으

로 선택된 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 방향족기 (바람직하게는 페닐 고리)이고; 화학식 (I-A)-(VI-A)에서, R^3 은 R^{11} 로 표시된 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 방향족기 (바람직하게는, 예컨대 페닐 고리)이다. R^{14} , R^Z , 및 R^{11} 에 대한 적합한 값은 CRTH2를 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 값이다. 적합한 치환기의 예는 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, 및 $-C(=NH)-N(R')_2$ 이다. R^{11} 에 대한 추가의 값으로는 3,4-메틸렌-디옥시 및 3,4-에틸렌-디옥시가 있다. 다른 구체예에서, R^{11} 에 대한 적합한 치환기로는 또한 할로젠, 할로알킬, R^0 , $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-SR^0$, 3,4-메틸렌-디옥시, 3,4-에틸렌-디옥시, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-NR'CO_2R^0$, $-NR'C(O)R^0$, $-NR'NR'C(O)R^0$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'C(O)N(R')_2$, $-NR'NR'CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R')_2$, $-S(O)R^0$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(=S)N(R')_2$, $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{1-4}CO_2R^0$, $-(CH_2)_{1-4}CON(R^0)_2$, $-O(CH_2)_{1-4}CON(R^0)_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CO_2R^0$, $-(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^0)_2$, $-O(CH_2)_{0-3}(C(CH_3)_2)CON(R^0)_2$ 또는 $-C(=NH)-N(R')_2$ 이 있다.

각 R' 는 독립적으로 수소, 알킬, $-C(O)OR^0$, $S(O)_2R^0$, 또는 $-C(O)R^0$ 이다. 각 R^0 는 독립적으로 수소 또는 알킬기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 방향족기이고, R^0 로 표시되는 알킬, 비방향족 헤테로시클릭기 및 방향족기는 $R^\#$ 로 표시되는 하나 이상의 독립적으로 선택된 기로 치환되거나 치환되지 않는다. $R^\#$ 는 R^+ , $-OR^+$, $-O$ (할로알킬), $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, 또는 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 이다. R^+ 는 $-H$, C_1-C_3 알킬기, 모노시클릭 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로시클릭기 또는 페닐기이거나 (알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민으로 치환되거나 치환되지 않음); R^+ 및 이차 고리 아민을 포함하는 $-N(R^+)_2$ 로 표시되는 비방향족 헤테로시클릭기가 임의로 아실화 또는 알킬화되는 경우 $-N(R^+)_2$ 는 비방향족 헤테로시클릭기이다.

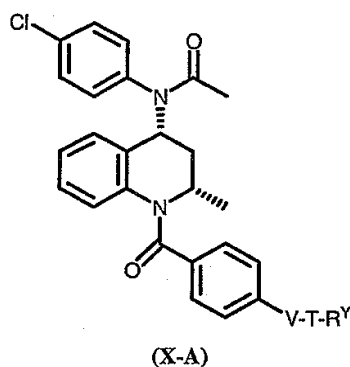
R^Z 및 R^{11} 에 대한 바람직한 값은 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, $-O$ (할로알킬), $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-NR'SO_2R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, 및 $-OC(O)N(R^0)_2$ 이다. 3,4-메틸렌-디옥시 및 3,4-에틸렌-디옥시, 및 $-N(R')_2$ 가 또한 R^{11} 에 대해 바람직한 값이다. 각 R^0 는 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 알킬기이고, 각 R' 는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

바람직하게는, R^3 가 메타 또는 파라 위치에서 R^{11} 로 표시되는 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다. R^{11} 및 R^Z 에 대해 보다 바람직한 값은 할로젠, 할로알킬, $-R^0$, $-OR^0$, 및 $-O$ (할로알킬)이다. $-NR'SO_2R^0$ 및 $-N(R')_2$ 가 또한 R^{11} 에 대해 바람직하다.

보다 바람직하게는, R^3 가 파라 위치에서 R^{11} 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다. R^1 은 메타 위치에서 R^Z 에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다. R^Z 및 R^{11} 에 대해 보다 바람직한 값은 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, $-OR^0$, 또는 R^0 이다. $-NR'SO_2R^0$ 및 $-N(R')_2$ 가 또한 R^{11} 에 대해 바람직한 값이다. 각 R^0 는 독립적으로 수소, 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬기이다. 각 R' 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬기이다.

R^{14} 는 바람직하게는 페닐 고리 A 상의 6 또는 7 위치에 있는 임의의 치환기이고; 바람직한 값은 할로젠 R^0 , $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-CN$, $-OC(O)R^0$, $(CH_2)_nCO_2R^0$, $O(CH_2)_nCO_2R^0$, $NHSO_2R^0$, $NHC(O)N(R^0)_2$, $(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$, 또는 $O(CH_2)_nC(O)N(R^0)_2$ 이다. R^0 은 수소, 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬기이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 하기 화학식 (X-A)로 표시되는 화합물이다:



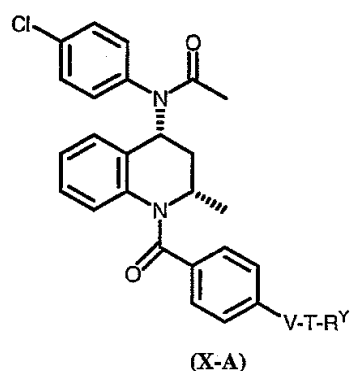
V는 공유 결합 또는 -O-이다.

T는 치환되지 않은 직쇄 C_{1-10} 알킬렌이다.

R^Y 는 $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2COR^5$, $-S(O)_2N(R^5)_2$, $-NR^5S(O)_2$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $S(O)_2OR^5$, $-S(O)OR^5$, $-SR^5$, $-C(O)NR^5S(O)_2R^5$, $-CN$, $-NR^5C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이다.

몇몇 구체예에서, 화학식 (X-A)의 화합물에서 $T-R^Y$ 가 $-CH_2R^{20}$, $-CH_2CH_2R^{21}$, 또는 $-(CH_2)_3R^{22}$ 인 화합물은 제외된다. R^{20} 은 $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, 5-테트라졸릴, 4-피리디닐, *N*-에틸-4-피페리디닐, 또는 $C(O)N$ -모르폴리닐이다. R^{21} 은 $-COOH$, *N*-모르폴리닐, $C(O)NH_2$, *N*-피롤리딘-2-오닐, *N*-이미다졸릴, 또는 *N*-피롤리디닐이다. R^{22} 는 $-COOH$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_2CH_3)$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHS(O)_2CH_3$, $C(O)NHOH$, $C(O)OCH_2CH_3$, NH_2 , $C(O)CH_3$, CN , $NHS(O)_2CF_3$, $C(O)N$ -피롤리디닐, *N*-피롤리디닐, 5-테트라졸릴, 5-(1,2,4)옥사디아졸릴, *N*-모르폴리닐, 또는 *N*-이미다졸릴이다.

다른 구체예에서, 화학식 (X-A)의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)이 제공된다:



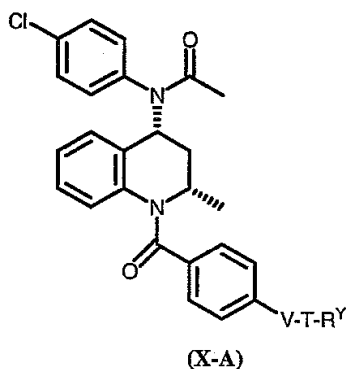
상기 식에서, V는 또는 -O-이고;

T는 알킬, 같은자리 디알킬, 할로알킬, 스피로 시클로알킬, 또는 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기로 치환된 직쇄 C₁₋₁₀ 알킬렌이고;

R^Y는 -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NR⁵C(O)R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂COR⁵, -S(O)₂N(R⁵)₂, -NR⁵S(O)₂, -NR⁵S(O)₂R⁵, S(O)₂OR⁵, -S(O)OR⁵, -SR⁵, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁵, -CN, -NR⁵C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -OR⁵, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R⁵는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, -C(O)OCH₂C₆H₅, S(O)₂CH₃, -C(O)OH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, C(O)NH₂, 벤질, 피롤리디닐, 모르폴리닐이거나, -N(R⁵)₂가 치환되거나 치환되지 않은 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다.

여전히 다른 구체예에서, 화학식 (X-A)의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)이 제공된다:



상기 식에서, V는 -O-이고;

T는 임의의 하나 이상의 치환가능한 탄소 원자에서 할라이드, 알킬, 같은자리 디알킬, 같은자리 디할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 스피로 시클로알킬, 임의로 N-치환된 질소 함유 스피로 비방향족 헤테로시클릭기, 아민, 알킬아민, 디알킬아민 또는 히드록실로 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 C₁₋₁₀ 알킬렌이고;

R^Y는 -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -NR⁵C(O)R⁵, -NR⁵C(O)OR⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂COR⁵, -S(O)₂N(R⁵)₂, -NR⁵S(O)₂, -NR⁵S(O)₂R⁵, S(O)₂OR⁵, -S(O)OR⁵, -SR⁵, -C(O)NR⁵S(O)₂R⁵, -CN, -NR⁵C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -OR⁵, 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로시클릭기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기이고;

각 R⁵는 독립적으로 -H, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, -C(O)OCH₂C₆H₅, S(O)₂CH₃, -C(O)OH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, C(O)NH₂, 벤질, 피롤리디닐, 모르폴리닐이거나, -N(R⁵)₂가 치환되거나 치환되지 않은 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기이다.

화학식 I-A의 화합물 (및 상기 섹션 2에서 직접 개시된 이의 서브세트)는 상기에 일반적으로 개시되고, 상기 및 본원에 개시된 클래스, 서브클래스 및 종에 의해 추가로 설명된 것들을 포함한다. 본원에서 사용된 하기 정의가 달리 언급되지 않는 한 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전 [Handbook of Chemistry and Physics,

75th Ed.]에 따라 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 개시되어 있다.

본원에 사용된 "알킬렌"이란 용어는 완전히 포화된 직쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬렌기는 통상적으로 C₁₋₁₀이고, 보다 통상적으로 C₁₋₆이며, 보다 바람직하게는 C₁₋₅이고 보다 바람직하게는 C₁₋₃이다. "치환된 알킬렌"은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 교체된 알킬렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 알킬기에 대해 하기 기술된 바와 같다. T로 표시된 알킬렌기에 대한 바람직한 치환기는 플루오로, 메틸, 같은자리 디메틸, 같은자리 디플루오로 플루오로메틸, 스피로 시클로프로필, 스피로 시클로부틸, 임의로 N-치환된 스피로 아제티디닐, 임의로 N-치환된 스피로 아지리디닐, 임의로 N-치환된 스피로 피롤리디닐, 임의로 N-치환된 스피로 피페리디닐, 아민, 메틸아민, 디메틸아민, 또는 히드록실이다. "치환가능한 알킬렌 탄소 원자"는 하나 이상의 수소 원자에 결합된 알킬렌 탄소 원자이다. 수소 원자는 따라서 치환기로 교체되거나 교체되지 않을 수 있다.

단독으로 사용하거나 보다 큰 부분의 일부로서 사용한 "알킬", "히드록시알킬", "카르복시알킬", "할로알킬", "알킬아민", "디알킬아민"이란 용어는 탄소수 1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 5개 및 심지어 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 직쇄 및 분지쇄 포화 사슬 둘 모두를 포함한다.

본원에 사용된 용어 "알릴"은 화학식 -CH₂CH=CH₂를 지니며, 임의의 치환가능한 탄소 원자에서 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. "치환가능한 알릴 탄소 원자"는 하나 이상의 수소 원자에 결합된 알릴 탄소 원자이다. 수소 원자는 따라서 치환기로 교체되거나 교체되지 않을 수 있다. 적합한 치환기는 알킬기에 대해 기술된 바와 같다.

용어 "같은자리 디알킬" 및 "같은자리 디할로"는 두 개의 알킬 치환기 또는 두 개의 할로 치환기가 각각 동일한 탄소 원자에 부착된 화합물, 예컨대 -C(CH₃)₂- 또는 C(F)₂-를 포함한다.

"스피로 시클로알킬" 또는 "스피로 비방향족 헤테로사이클"기는 하나의 고리 탄소 원자를 알킬렌기 또는 알킬기의 탄소 원자와 공유하는 시클로알킬 또는 비방향족 헤테로시클릭기이다.

용어 "비방향족 카르보사이클" 또는 "시클로지방족"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하나, 방향족은 아닌 시클릭 C₃₋₁₀ 탄화수소를 포함할 것이다. 시클로지방족기는 통상적으로 C₃₋₁₀, 보다 통상적으로 C₃₋₇이다.

"알콕시"는 (알킬)-O-를 의미하고; "할로알콕시"는 (할라이드)-O-를 의미하며; "알콕시알킬렌"은 메톡시메틸렌 (CH₃OCH₂)과 같은 (알킬)-O-(알킬렌)을 의미하고; "히드록시알킬"은 히드록시 치환된 알킬기를 의미하며, 아실화된이란 "C(O)-(알킬)"을 의미한다.

"헤테로원자"라는 용어는 질소, 산소 또는 황을 의미하고 질소 및 황의 임의의 산화된 형태, 및 임의의 염기성 질소의 4차화된 형태를 포함한다. 또한 "질소"란 용어는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 지니는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤에서와 같이), NH (피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다.

"방향족기"라는 용어는 카르보시클릭 방향족 고리기 및 헤테로아릴 고리기를 포함한다. "방향족기"라는 용어는 "아릴", "아릴 고리" 또는 "방향족 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

카르보시클릭 방향족 고리기는 고리 원자로서 탄소만을 지니며, 모노시클릭 방향족 고리, 예컨대 페닐 및 둘 이상의 카르보시클릭 방향족 고리가 서로 융합되어 있는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템을 포함한다. 예로는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실이 있다. 또한 본원에 사용된 "카르보시클릭 방향족 고리"라는 용어의 범위내에 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리 (지방족 또는 헤테로시클릭)에 융합된 기, 예컨대 라디칼 또는 부착점이 방향족 고리상에 있는 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리이디닐 또는 테트라히드로나프틸이 포함된다.

"헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"이라는 용어는 5개 내지 14개원을 지니는 헤테로방향족 고리기를 언급하며, 모노시클릭 헤테로방향족 고리 및 모노시클릭 방향족 고리가 하나 이상의 카르보시클릭 또는 헤테로방향족 방향족 고리에 융합된 폴리시클릭 방향족 고리를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이

미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, *N*-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카르바졸릴 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 또는 벤조이소아졸릴이 있다.

또한, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"의 범위내에 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 시클로지방족 또는 비방향족 헤테로시클릭기에 융합되며 라디칼 또는 부착점이 헤테로방향족 고리 상에 있는 기가 포함된다. 예로는 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도 [3,4-d]피리미디닐이 있다. "헤테로아릴"이라는 용어는 "헤테로아릴 고리" 또는 "헤테로방향족"이라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

용어 "비방향족 헤테로시클릭기" 또는 "비방향족 헤테로시클릭 고리"는 통상적으로 3 내지 14개원, 바람직하게는 3 내지 6개원을 지니는 비방향족 고리 시스템을 언급하며, 하나 이상, 바람직하게는 하나 내지 4개의 고리 탄소가 각각 N, O 또는 S와 같은 헤테로원자에 의해 교체된다. 비방향족 헤테로시클릭 고리의 예로는 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로피라닐, 3-테트라히드로피라닐, 4-테트라히드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티올라닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, *N*-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, *N*-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, *N*-피페라지닐, 2-피페라지닐, *N*-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 피페리디노닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, *N*-치환된 디아졸로닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 테트라히드로티에닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디노닐, 이소티아졸리디닐 S,S, 디옥사이드, 피페리디닐, 1-프탈이미디닐, 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 벤즈옥사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤즈옥솔라닐, 벤조티올라닐, 및 벤조티아닐이 있다.

"치환된 방향족기"는 하나 이상의 치환가능한 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자에 치환기를 지니는 방향족기이다. 각 치환기는 독립적으로 선택된다. 불포화된 탄소 원자 또는 방향족기의 치환가능한 탄소 원자에 대한 적합한 치환기의 예는 R^Z , R^{11} , 및 R^{14} 에 대해 상기 기술된 바와 같다.

방향족 고리 (고리 A, 페닐 고리 A, R^1 및 R^3 으로 표시된 방향족기 포함)의 "치환가능한 고리 탄소 원자"는 수소 원자에 결합된 고리 탄소 원자이다. 따라서, 수소 원자는 치환기로 교체되거나 교체되지 않을 수 있다. 따라서 방향족 고리에서 "치환가능한 고리 탄소 원자"라는 용어는 다른 고리에 융합되거나 이미 치환기에 결합된 것으로 표시된 고리 탄소를 제외시킨다.

알킬기 또는 비방향족 카르보사이클 또는 헤테로사이클은 임의의 치환가능한 탄소 원자상에 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. "치환가능한 알킬 탄소 원자"는 하나 이상의 수소 원자에 결합된 알킬 탄소 원자이다. 수소 원자는 따라서 치환기로 교체되거나 교체되지 않을 수 있다. 알킬기 또는 비방향족 헤테로사이클의 포화된 탄소에 대한 적합한 치환기의 예로는 방향족기의 불포화된 탄소에 대해 상기 나열된 것들이 있으며, 알킬기의 내부 탄소 원자 또는 비방향족 헤테로시클릭기의 고리 탄소 원자에 대하여 다음과 같다: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(알킬), =NNHSO₂(알킬), 또는 =NR*. 각 R*은 수소, 치환되지 않은 알킬기 또는 치환된 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. R*로 표시된 알킬기에 대한 치환기의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시, 또는 할로알킬이 있다.

헤테로 아릴 또는 비방향족 헤테로시클릭기의 치환가능한 질소에 대한 적합한 치환기로는 $-R^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$, $-C(O)C(O)R^{12}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$, $-C(=S)N(R^{12})_2$, $-C(=NH)-N(R^{12})_2$, 및 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 가 있고; 여기에서 R^{12} 는 수소, 알킬기, 치환된 알킬기, 페닐 (Ph), 치환된 Ph, $-O(Ph)$, 치환된 $-O(Ph)$, $CH_2(Ph)$, 또는 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리이다. R^{12} 로 표시되는 알킬기 또는 페닐 고리에 대한 적합한 치환기로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다. 헤테로아릴 또는 질소-함유 비방향족 헤테로시클릭기의 "치환가능한 고리 질소 원자"는 수소 원자에 결합된 고리 질소 원자이다. 따라서 수소 원자는 치환기로 교체되거나 교체되지 않을 수 있다. 용어 "치환가능한 고리 질소 원자"는

따라서 이미 치환기에 결합된 것으로 도시된 고리 질소 원자, 및 두 개의 융합된 고리 (예컨대, 인돌리진에서와 같이)의 고리 원자인 고리 질소 원자 및 다른 고리 원자에 대해 세 개의 공유 결합을 지니는 고리 질소 원자 (예컨대, 피리딘과 같이)를 제외시킨다.

특정 예에서, 본 발명의 화합물은 "용매화물" 또는 "수화물"의 경우와 같이 유리된 형태일때 물 또는 용매와 회합될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그 화합물을 도시한 화학식은 이와 같은 용매화물과 수화물도 포함하는 것이다.

3. 용도, 제형 및 투여

상기 논의된 대로, 본 발명은 CRTH2의 억제제로서 유용한 화합물을 제공하므로, 본 발명의 화합물은 염증 성분 및 알레르기 질환과 관련된 질병을 치료 (치료적으로 또는 예방적으로)하는데 유용하다. 이들은 또한 Th2 세포, 호산구 및 호염기구에 의해 매개되는 염증 질병 및 알레르기 질환을 억제하는데 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공되며, 이러한 조성물은 본원에 기술된 임의의 화합물을 포함하며 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클을 포함하거나 포함하지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 포함하거나 포함하지 않는다.

본 발명의 특정 화합물이 치료를 위해 유리된 형태, 또는 적합한 경우 이의 약제학적으로 허용되는 유도체로서 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명에 따라, 약제학적으로 허용되는 유도체는 환자에게 투여시 직접 또는 간접적으로 본원에서 달리 기술된 화합물 또는 이의 대사산물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 약제학적으로 허용되는 전구약물, 염, 에스테르, 에스테르의 염, 또는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 포함하나 이로 제한되지 않는다.

본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"이란 용어는 음성 의학적 판단의 범위내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 저등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 적당한 이익/위험 비의 균형을 이룬 염을 언급한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 본원에 참조로서 포함된 문헌 [*J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, *66*, 1-19]에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 퍼클로르산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나 이온 교환과 같이 당 분야에서 사용되는 다른 방법을 이용하여 형성된 아미노기의 염이 있다. 다른 약제학적으로 허용되는 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레이이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 있다. 적합한 염기로부터 유래된 염으로는 알칼리 금속, 알칼린 토류 금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염이 있다.

본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 기의 4차화를 계획한다. 물 또는 오일-용해성 또는 분산성 생성물이 상기 4차화에 의해 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼린 토류 금속 염으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 있다. 적합한 경우 추가의 약제학적으로 허용되는 염으로는 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 히드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온이 있다.

상기 기술된 대로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 본원에 기술된 대로 요망되는 특정 투여 형태에 적합한 임의의 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장제, 농축제 또는 에멀전화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클을 추가로 포함한다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약제학적으로 허용되는 조성물 및 이를 제조하기 위한 공지된 기술을 구성하는데 사용되는 다양한 담체를 기술한다. 임의의 바람직하지 못한 생물학적 효과를 발생시키거나 약제학적으로 허용되는 조성물 중 임의의 다른 성분(들)과 해로운 방식으로 상호작용하는 경우와 같이 임의의 통상적인 담체 매질이 본 발명의 화합물에 부적합한 경우를 제외하고, 이의 사용은 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 재료의 몇몇 예로는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트,

글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분적인 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 이나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 나트륨 클로라이드, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 울 팻(wool fat), 당류, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말 트라카칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 목화씨유와 같은 오일; 잇꽃유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 아가; 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; 알긴산; 무-발열원 물; 등장 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충 용액 뿐만 아니라, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 다른 무독성의 적합한 윤활제, 및 착색제, 방출제, 코팅제, 감미료, 풍미제 및 향료, 방부제 및 항산화제가 있고, 이들은 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

또 다른 측면에서, 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 염증 질병 또는 염증 성분을 지니는 질병의 치료 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 CRTH2의 억제제이므로 임의의 특정 이론에 구속되길 원하지 않으며, 상기 화합물 및 조성물은 특히 CRTH2, PGD2 (DP 활성 포함), Th2 세포, 호산구 및/또는 호염기구 중 하나 이상의 활성이 질환, 상태 또는 질병에 영향을 미치는 질환, 상태 또는 질병을 치료하거나 이의 중증도를 경감시키는데 특히 유용하다. CRTH2, PGD2 (DP 활성 포함), Th2 세포, 호산구 및/또는 호염기구 중 하나 이상의 활성이 특정 질환, 상태 또는 질병에 영향을 미치는 경우, 질환, 상태 또는 질병은 또한 "CRTH2-매개 질병" 또는 질병 징후로서 언급될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 CRTH2, PGD2 (DP 활성 포함), Th2 세포, 호산구 및/또는 호염기구 중 하나 이상의 활성이 질병 상태에 영향을 미치는 질환, 상태 또는 질병을 치료하거나 이의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 특정 구체예에서, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 염증 질병 또는 염증 성분을 지니는 질병을 치료하는데 효과적인 양이다. 다른 구체예에서, 화합물의 "유효량"은 수용체 CRTH2에 대한 PGD2의 결합을 억제하여 피검체에서 결합에 의해 매개되는 하나 이상의 프로세스, 예를 들어 전구염증 매개체의 방출을 억제하는 양이다. 화합물의 "유효량"은 요망되는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성할 수 있고, 예컨대 CRTH2, PGD2 (DP 활성 포함), Th2 세포, 호산구 및/또는 호염기구 중 하나 이상에 의해 매개되는 질병 또는 염증 질병 또는 질환과 관련된 징후를 예방한다.

일 구체예에서, 염증 질병은 알레르기 질환이다. 개시된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법이 특히 유효할 것으로 여겨지는 알레르기 질환의 예로는 아토피성 피부염, 알레르기 비염, 류마티스 관절염, 만성 폐쇄 폐질환 또는 알레르기 천식이 있다. 다른 알레르기 질환으로는 전신 아나필락시스 또는 과민성 반응, 약물 알레르기 (예컨대, 페니실린, 세팔로스포린에 대한), 곤충 쏘임 알레르기 및 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉 피부염 및 두드러기와 같은 피부병이 있다.

개시된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법이 특히 유효할 것으로 여겨지는 염증 성분을 지니는 질병의 예로는 골관절염, 염증성 장 질환 (예컨대, 궤양 결장염, 크론병, 회장염, 복강 질환, 비열대 스프루, 장염, 음성혈청 관절병증, 현미경 또는 아교 결장과 관련된 장병증, 호산구 위장염, 또는 직장결장절제술 및 회장 문합술 후 나타나는 낭염) 및 피부 질환 (예컨대, 건선, 홍반, 가려움 및 여드름)이 있다.

또한, 많은 자가면역 질환이 염증 성분을 갖고 있다. 그 예로는, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창, 중근 무력증, 유년기 개시 당뇨병, 사구체신염 및 기타 신염군, 자가면역 갑상선염, 베체트병(Behcet's disease) 및 이식 거부 반응(동종간 이식 거부 또는 이식 대비 숙주 질병 포함)이 있다. 이러한 질병의 염증 성분은 적어도 부분적으로는 CRTH2에 의해 매개되는 것으로 생각된다.

재관류를 특징으로 하는 질병들은, 적어도 부분적으로는 CRTH2에 의해 매개되는 것으로 생각되는 염증 성분을 갖는다. 이러한 질병의 예로는, 뇌졸중, 심장 허혈증 등을 들 수 있다. 개시된 화합물 및 조성물은 이러한 질병을 치료하는 데에도 사용할 수 있다.

CRTH2에 의해 매개되는 것으로 생각되는 염증 성분을 갖는 다른 질환 및 증상으로는, 유방염(젖샘), 질염, 담낭염, 담관염 또는 담도주위염(담관 및 간 주위 조직), 만성 후두염, 만성 부비동염, 세포간 섬유증, 예를 들면 세포간 폐 질환(ILD)(예: 특발성 폐 섬유증, 또는 류마티스성 관절염 관련 ILD 또는 기타 자가 면역 증상)을 유발하는 만성 염증성 폐 질환, 과민반응 폐렴, 콜라겐병 및 유육종증을 들 수 있다. 본 발명에 따른 치료로 개선가능한, 염증 성분과 관련된 다른 질병 또는 증상으로는, 혈관염(예: 괴사성, 피부 및 과민반응 혈관염), 척추관절병증, 경피증, 아테롬성 경화증, 협착증 및 근염(다발성 근염, 피부 근염 포함), 췌장염 및 인슐린 의존성 당뇨병을 들 수 있다.

바람직한 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 (본원에 기술된 이의 서브세트)을 이를 필요로 하는 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 천식을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 염증 질환 또는 알레르기 증상을 치료하는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 이용하여 투여될 수 있다. 요구되는 정확한 양은 피검체마다 다를 것이고, 피검체의 종, 연령 및 일반적인 건강 상태, 감염의 중증도, 특정 작용제, 투여 방법 등에 의존할 것이다. 본 발명의 화합물은 투여 및 균일한 용량을 제공하기에 용이한 용량 유닛 형태로 제형화되는 것이 바람직하다. 본원에 사용된 "용량 유닛 형태"는 치료하려는 환자에게 적합한 물리적으로 분리된 유닛의 작용제를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 매일 사용이 음성 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 유효 용량 레벨은 치료하려는 질병 및 질병의 중증도; 적용된 특정 화합물의 활성; 적용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이; 적용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; 치료 지속기간; 적용된 특정 화합물과 함께 또는 동시에 사용된 약물, 및 의학 분야에 널리 공지된 인자들을 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다. 본원에 사용된 "환자"라는 용어는 동물, 특히 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료하려는 감염의 중증도에 따라 사람 및 다른 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복막내, 국소 (분말, 연고, 또는 드립에 의해), 불내 투여될 수 있거나, 경구 또는 비내 스프레이로서 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물을 매일 피검체의 체중에 대해 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량 레벨로 하루에 1회 이상 경구 또는 비경구 투여하여 요망되는 치료적 효과를 수득할 수 있다.

경구 투여용 액체 용량 형태로는 약제학적으로 허용되는 에멀전, 미세에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 있으나, 이로 제한되지 않는다. 활성 화합물에 추가하여, 액체 용량 형태는 당 분야에서 일반적으로 이용되는 비활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 용해제 및 에멀전화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 배종유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 비활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 에멀전화제 및 현탁제, 감미료, 풍미제 및 향료와 같은 애췌번트를 포함할 수 있다.

주사가능한 제조물, 예를 들어 주사가능한 살균 수성 또는 유질 현탁제가 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 주사가능한 살균 제조물은 또한 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매 중 주사가능한 살균 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 적용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 링거액, U.S.P. 및 등장 나트륨 클로라이드 용액이 있다. 또한, 살균, 고정된 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 적용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 온화한 고정된 오일이 이용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가능한 제조물에 이용된다.

주사가능한 제형은, 예를 들어 세균-보유 필터를 통해 여과시키거나, 사용 전에 멸균수 또는 다른 주사가능한 살균 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 살균 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입시킴에 의해 살균될 수 있다.

본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근내 주사로부터 화합물의 흡수를 더디게 하는 것이 종종 바람직할 수 있다. 이것은 불충분한 수 가용성을 지니는 결정질 또는 무정형 재료의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이 때 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존적이며, 바꾸어 말해 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴에 의해 달성된다. 주사가능한 데포 형태가 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생체분해가능한 중합체 중 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함에 의해 제조된다. 중합체에 대한 화합물의 비율 및 적용된 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생체분해가능한 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안히드라이드)가 있다. 주사가능한 데포 제형은 또한 화합물을 신체 조직에 적합한 리포솜 또는 미세에멀전에 포획시킴에 의해 제조된다.

직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 주위 온도에서 고체이나 체온에서 액체이어서 직장 또는 질 공동에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 무자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합시킴에 의해 제조될 수 있는 좌제인 것이 바람직하다.

경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립이다. 상기 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 비활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충

전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 실릭산, b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 클레이, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고히 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 용량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

유사한 유형의 고체 조성물이 락토오스 또는 유당류 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 상기 부형제로서 이용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수도 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅제, 및 약제 제형화 분야에 널리 공지된 장 코팅제 및 다른 코팅제와 같은 껍질을 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 함유하거나 함유하지 않을 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서 임의의 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 물음(embedding) 조성물의 예로는 고분자 물질 및 왁스가 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 락토오스 또는 유당류 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 상기 부형제로서 이용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수도 있다.

활성 화합물은 상기 언급된 하나 이상의 부형제로 미세-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅제, 및 약제 제형화 분야에 널리 공지된 장 코팅제, 방출 조절 코팅제 및 다른 코팅제와 같은 껍질을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 하나 이상의 비활성 희석제와 혼합될 수 있다. 상기 투여 형태는 또한 통상의 관행으로서 비활성 희석제 이외의 추가 물질, 예컨대 정제용 윤활제 및 다른 정제 보조제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 함유하거나 함유하지 않을 수 있고 또한 장관의 특정 부분에서 임의의 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 물음 조성물의 예로는 고분자 물질 및 왁스가 있다.

본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 용량 형태로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 있다. 활성 성분은 무균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 요구되는 방부제 또는 요구될 수 있는 완충액과 혼합될 수 있다. 안과용 제형, 귀 점적제 및 안약이 또한 본 발명의 범위내에서 고려된다. 추가로, 본 발명은 신체로의 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가의 이점을 지니는 경피 패치의 사용을 고려한다. 상기 투여 형태는 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시킴에 의해 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유량을 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 속도는 속도 조절막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴에 의해 조절될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물이 병용 치료에 사용될 수 있으며, 즉 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물이 하나 이상의 다른 요망되는 치료제 또는 의학적 절차와 동시에, 이전에 또는 후속하여 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 병용 요법에 사용되는 치료 (치료제 또는 절차)의 특정 조합은 요망되는 치료제 및/또는 절차 및 달성되는 요망되는 치료 효과의 적합성을 고려할 것이다. 적용되는 치료는 동일한 질병에 대해 요망되는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들어, 본 발명의 화합물은 동일한 질병을 치료하기 위해 사용되는 또 다른 작용제와 함께 투여될 수 있다), 상이한 효과 (예컨대, 임의의 부작용의 조절)를 달성할 수 있음을 또한 이해할 것이다. 본원에서 사용된 대로, 특정 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위해 정상적으로 투여된 추가의 치료제는 "치료되는 질병 또는 증상에 적합한" 것으로 공지되어 있다.

예를 들어, 본 발명의 화합물은 또한 테오필린, β -아드레날린 기관지확장제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제, 항알레르기제, 면역억제제 (예컨대, 시클로스포린 A, FK-506, 프레드니손, 메틸프레드니솔론), 호르몬 (예컨대, 아드레노코르티코트로픽 호르몬 (ACTH)), 사이토킨 (예컨대, 인터페론 (예컨대, IFN β -1a, IFN δ -1b) 등과 같은 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다.

본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 상기 치료제를 하나의 활성제로서 포함하는 조성물로 정상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는 본 발명에 개시된 조성물에서 추가 치료제의 양은 상기 작용제를 하나의 치료적으로 활성인 작용제로서 포함하는 조성물에 정상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.

본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 이식가능한 의학 장치, 예컨대 보형물, 인공 밸브, 혈관 이식, 부목 및 카테터를 피복시키기 위한 조성물에 혼합될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 및 본원의 클래스 및 서브클래스에 일반적으로 기술된 본 발명의 화합물, 및 상기 이식가능한 장치를 피복하는데 적합한 담체를 포함하는

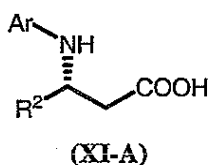
이식가능한 의학 장치를 피복시키기 위한 조성물을 포함한다. 여전히 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 및 본원의 클래스 및 서브클래스에 일반적으로 기술된 본 발명의 화합물, 및 상기 이식가능한 장치를 피복하는데 적합한 담체를 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능한 장치를 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자에서 CRTH2 활성을 억제하는 것에 관한 것이고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하거나 생물학적 샘플과 접촉시키는 것을 포함한다. 본원에 사용된 "생물학적 샘플"이란 용어는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이들의 추출물을 포함하나 이로 제한되지 않는다.

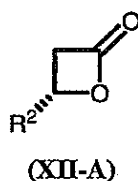
생물학적 샘플에서 CRTH2 활성의 억제는 당업자에게 공지된 다양한 목적을 위해 유용하다. 상기 목적의 예로는 혈액 수혈, 기관-이식, 생물학적 표본 저장 및 생물학적 검정이 있으나, 이로 제한되지 않는다.

4. 일반적인 합성 방법:

본 발명의 또 다른 구체예는 하기 화학식 (XI-A)로 표시되는 아미노산 화합물을 제조하는 방법이다:



상기 방법은 Ar-NH₂를 하기 화학식 (XXII-A)로 표시되는 락톤과 반응시키는 단계를 포함한다:

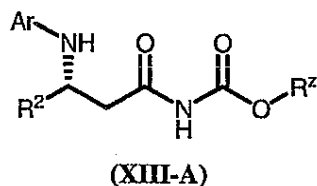


Ar은 치환되거나 치환되지 않은 모노시클릭 방향족기이고, R² is C₁-C₃ 알킬이다. 바람직하게는, Ar이 치환되거나 치환되지 않은 페닐기이고 R²가 메틸 또는 에틸이다. 반응을 방해할 수 있는 작용기가 보호되는 경우에, Ar에 대해 적합한 치환기는 고리 A 및 페닐 고리 A에 대해 상기 기술된 바와 같다. 보호가 요구되는 작용기는 당업자에게 용이하게 명백할 것이고, 아민, 알코올, 카르복실산 등을 포함한다. 바람직한 치환기의 예로는 할로, 시아노, R⁰, -OR³⁰, -CO₂R³¹, -C(O)R⁰, -C(O)N(R^x)₂, -OC(O)R⁰, (CH₂)_nCO₂R³¹, O(CH₂)_nCO₂R³¹, NHCO₂R⁰, NHC(O)NR^x₂, (CH₂)_nOR³⁰, O(CH₂)_nOR³⁰, (CH₂)_nC(O)N(R^x)₂, O(CH₂)_nC(O)N(R^x)₂가 있으며; n은 1-4의 정수이고; R⁰은 독립적으로 수소, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알킬기이며; 하나의 R^x는 -H 또는 C₁-C₃ 알킬이고 다른 하나는 아민 보호기이며; R³⁰은 알코올 보호기이고; R³¹은 카르복실산 보호기이다. 적합한 보호기는 당 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Greene and Wits, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991)]에 개시되어 있다. Greene 및 Wits의 전체 교시는 본원에 참조로서 포함된다. 보다 일반적으로, Ar은 페닐기이다.

또한 화학식 (XII-A)로 표시되는 아미노산 화합물의 거울상이성질체와의 상응하는 반응에 의해 화학식 (XI-A)로 표시되는 화합물의 거울상이성질체를 형성하는 것이 본 발명의 범위내에 포함된다.

상기 아릴 아민 및 시클릭 락톤의 반응은 두 개의 시약 모두가 가용성인 용매에서 수행될 수 있다. 예로는 양성자성 용매 (예컨대, 물 및 메탄올) 및 극성 비양성자성 용매 (디메틸포름아미드, 디메틸 설펜사이드, 헥사메틸포스포르아미드 등)가 있다. 다른 하나에 비해 과량으로 한 시약을 사용할 수 있으나 (예컨대, 10배 이하의 과량으로), 당물량이 보다 통상적이다. 반응은 통상적으로 사용되는 용매의 비등점에서 수행되나, 또한 주위 온도 내지 200°C의 온도에서도 수행될 수 있다. 70°C 내지 90°C의 온도가 보다 일반적으로 사용된다.

또 다른 구체에는 화학식 (XI-A)로 표시되는 아미노산 화합물로부터 화학식 (XIII-A)로 표시되는 중간체 화합물을 제조하는 방법이다:



상기 방법은 아미노산 화합물의 카르복실산기를 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^Z$ 를 이용하여 아마이드화시키는 단계를 포함한다. 기 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^Z$ 는 $-\text{NH}_2$ 와 함께 카르바메이트를 형성하는 아민 보호기이다. 따라서, R^Z 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알릴 또는 아릴기이다. R^Z 로 표시되는 알킬, 알릴 또는 아릴기상에 존재할 수 있는 치환기는 수행되는 반응을 방해하지 않으며 당업자에게 용이하게 인식될만한 것들이다. 예로는 알킬, 할로젠 및 알콕시가 있다. 따라서, R^Z 에 대해 적합한 값은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Green and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991)]에 기술되어 있다. 구체적인 예로는 벤질, 메틸, 에틸, 알릴, 2,2,2-트리클로로메틸, 2,2,2-트리클로로-3차-부틸, 3차-부틸 또는 플루오로메틸이 있으나, 이로 제한되지 않는다.

"카르복실산을 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^Z$ 를 이용하여 아마이드화시킨다"라는 용어는 하나 이상의 반응 단계로 카르복실산 ($-\text{COOH}$)을 아마이드 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^Z$ 로 전환시키는 것을 언급한다. 카르복실산을 아마이드로 전환시키는 수많은 방법이 당 분야에 공지되어 있다. 통상적으로 카르복실산을 $-\text{OH}$ 보다 아민 또는 아마이드에 의해 보다 용이하게 치환되는 기로 먼저 전환시킨다. 따라서, $-\text{OH}$ 는 양호한 이탈기로 전환된다. "이탈기"는 친핵체에 의해 용이하게 치환될 수 있는 기이다. 본 발명에서, 아미노산 화합물은 아미노산 화합물의 카르복실산을 활성화시킨 다음 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^Z$ 와 반응시킴에 의해 중간체 화합물로 직접 전환될 수 있다. 대안적으로, 카르복실산은 먼저 아미노산 화합물의 카르복실산기를 활성화시킨 다음 NH_3 또는 이와 동등한 작용기 (예컨대, NH_4Cl)와 반응시키고 생성된 카르복사미드를 보호함에 의해 먼저 카르복사미드 ($-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$)로 전환될 수 있다. $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^Z$ 가 친핵체로서 사용되는 경우, 아마이드화는 적어도 1 당량의 알콕사이드 (리튬 3차-부톡사이드, 칼륨 3차-부톡사이드, 리튬 이소프로폭사이드 및 칼륨 이소프로폭사이드) 또는 아마이드 염기 (예컨대, 리튬 또는 칼륨 이소프로필아미드 또는 헥사메틸피레리다이드)와 같은 비-친핵성 염기의 존재하에 수행되는 것이 바람직하다.

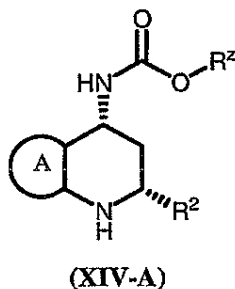
일례에서, 카르복실산의 $-\text{OH}$ 는 이를 할로젠, 통상적으로 클로라이드로 교체함에 의해 양호한 이탈기로 전환된다. 이에 의해, 카르복실산은 산 할라이드, 예컨대 산 할라이드로 전환된다. 카르복실산으로부터 산 클로라이드를 제조하기에 적합한 시약은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 에테르성 용매 (예컨대, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산), 할로젠화된 용매 (예컨대, 메틸렌 클로라이드 또는 1,2-디클로로에탄) 또는 방향족 용매 (예컨대, 벤젠 또는 톨루엔)과 같은 비활성 용매 중에 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 인 트리클로라이드 및 인 펜타클로라이드를 포함한다. 옥살릴 클로라이드가 사용되는 경우, 옥살릴 클로라이드에 대해 촉매량 내지 약 1 당량의 양으로 3차 아민을 종종 첨가하여 반응을 가속시킨다.

대안적으로, 카르복실산은 먼저 "활성화된 에스테르"로 전환된다. 에스테르 $-\text{COOR}$ 은 $-\text{OR}$ 이 $-\text{OH}$ 보다 아민 또는 아마이드에 의해 용이하게 치환될 수 있을 때 "활성화되었다"고 언급된다. R 이 보다 강하게 전자를 끌어당기기 때문에 $-\text{OR}$ 이 보다 용이하게 치환된다. 단리될 수 있는 몇몇 활성화된 에스테르, 예컨대 R 이 페닐 또는 치환된 페닐인 에스테르는 충분히 안정하다. 예를 들어, 디페닐말로네이트는 상기 기술된 절차에 의해 말로닐 클로라이드 및 페놀로부터 제조될 수 있으며, 둘 모두는 알드리치 케미컬 코.(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.)에서 시판된다. 다른 활성화된 에스테르가 보다 반응성이며 동일계내에서 일반적으로 제조되어 사용된다.

동일계내에서 활성화된 에스테르의 형성은 또한 "카르복실산 활성화제"로서 언급되는 "커플링제"를 요구하며, 이것은 카르복실산의 히드록실기를 친핵성 치환에 민감한 기로 교체하는 시약이다. 커플링제의 예로는 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 이소부틸 클로로포름에이트, 디메틸아미노프로필에틸-카르보디이미드 (EDC), 디시클로헥실 카르보디이미드 (DCC)가 있다. 활성화된 에스테르의 동일계내 생성에 의해 아마이드화하는 경우, 과량의 카르복실산 또는 아민이 사용될 수 있다 (통상적으로 50% 과량, 보다 통상적으로 약 10-15% 과량). 그러나, 본 발명을 수행할 때 두 시약을 동일 몰량으로 사

용하는 것이 보다 일반적이다. 일반적으로 각 카르복실산기에 대해 약 1.0 당량 내지 약 10 당량의 커플링제를 사용하며, 바람직하게는 약 1.0 당량 내지 약 1.5 당량이다. DCC를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt)과 같은 약산을 첨가하여 반응을 가속시키는 경우가 종종 있다. 통상적으로, DCC에 대해 약 1 내지 약 1.5 당량의 HOBt를 사용하며, 바람직하게는 약 1 내지 약 1.2 당량이다. 반응은 일반적으로 비활성, 비양성자성 용매, 예를 들어 할로젠화된 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄 및 클로로포름, 에테르성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 및 디에틸 에테르 및 디메틸포름아미드에서 수행된다. 적합한 반응 온도는 일반적으로 약 0℃ 내지 약 100℃이나, 바람직하게는 반응이 주위 온도에서 수행된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 하기 화학식 (XIV-A)로 표시되는 생성 화합물을 제조하는 방법이다:



상기 방법은 중간체 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜 제2 중간체를 형성한 다음 제2 중간체를 고리화하여 생성 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 화학식 (XIV-A)에서의 변수들은 화학식 (XI-A)-(XIII-A)에 대해 상기 기술된 바와 같다. "아미드 카르보닐"은 메틸렌 탄소와 질소 원자 사이에 존재하는 카르보닐인 것으로 이해되며, 질소 및 산소 원자 둘 모두에 결합된 카르보닐이 아니다.

환원 단계를 수행하기 위해, 아미드 카르보닐은 환원시킬 수 있으나 카르바메이트기는 환원시키지 않는 환원제를 이용한다. 마그네슘 클로라이드 또는 칼슘 클로라이드와 같은 루이스 산과 함께 나트륨 보로하이드라이드가 가장 일반적인 예이다. 환원 단계는 통상적으로 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올 용매에서 수행된다. 과량의 나트륨 보로하이드라이드 및 50% 이하의 루이스 산을 이용할 수 있으나, 0.5 내지 1.0 당량의 나트륨 보로하이드라이드 및 0.5 내지 2.0 당량의 루이스 산을 이용하는 것이 통상적이다.

고리화 단계는 예를 들어 0.1 N 내지 10 N HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ 또는 설폰산, 예컨대 메탄 설폰산, 톨루엔 설폰산 또는 페닐 설폰산을 이용하여 희석된 수성 또는 알코올산에서 수행된다. 보다 통상적으로 0.8 N 및 1.2 N의 산을 이용한다. 일반적으로, 아세트산, 벤조산, 시트르산 등과 같은 유기산이 예를 들어 0.5 당량 내지 10 당량으로 존재한다. 통상적으로 물 또는 알코올에 섞일 수 있는 공-용매를 사용한다. 일반적인 공-용매로는 할로젠화된 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 클로로포름 및 에테르성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르가 있다.

본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 (XII-A)로 표시되는 시클릭 락톤으로부터 화학식 (XIV-A)로 표시되는 생성 화합물을 제조하는 방법이다. 이 방법은 상기 기술된 세 개의 반응 단계를 조합하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화학식 (XII-A)로 표시되는 출발 락톤의 거울상이성질체가 사용되는 경우, 화학식 (XIV-A)로 표시되는 화합물의 거울상 이성질체가 동일한 세 개의 반응 단계에서 이용된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 (XI-A)-(XIV-A) 중 임의의 하나로 표시되는 화합물이다.

본 발명을 하기 실시예로 설명하며 이는 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 아니다.

실시예

실험 요약

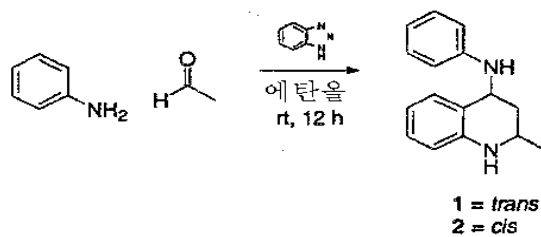
일반 과정: 공기에 민감한 시약을 사용하는 모든 반응은 질소 대기하에서 수행하였다. 특별한 언급이 없는한, 시약은 상업적 공급처로부터 입수한 그대로 사용하였다. ¹H NMR 데이터는 Bruker B-ACS60 자동 샘플러를 구비한 Bruker UltraShield 300 MHz/54 mm 기기, 또는 Varian 300MHz 기기를 사용하여 기록하였다. 중간물질 및 최종 화합물은 다음과 같은 기기중 어느 하나를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 1. Quad 1 펌프 모듈 및 Quad 12/25 카트리

지 모듈을 구비한 Biotage 4-채널 Quad UV 플래쉬 콜렉터; 2. Quad 3 펌프 모듈 및 Quad 3 카트리지 모듈을 구비한 Biotage 12-채널 Quad UV 플래쉬 콜렉터; 3. ISCO 콤비-플래쉬 크로마토그래피 기기. LCMS 스펙트럼은 Gilson 215 액체 취급 장치를 구비한 MicroMass Platform LC(Phenomenex C18 컬럼, 5 미크론, 50x4.6 mm)를 사용하여 얻었다. 표준 LC/MS 조건은 다음과 같다:

포름산-표준 물질 조건:

%C(물) 95.0	HP1100 LC 펌프 기울기 시간표
%D(아세트니트릴) 5.0	기울기 시간표는 하기 5회의 입력값을 포함한다.
%포름산 0.1	
유속(ml/분) 3.500	시간 A% B% C% D% 유속 압력
정지 시간(분) 4.4	0.00 0.0 0.0 95.0 5.0 3.500 400
최소 압력(바아) 0	3.50 0.0 0.0 0.0 100.0 3.500 400
최대 압력(바아) 400	4.30 0.0 0.0 0.0 100.0 3.500 400
오븐 온도(좌측)(℃) 25.0	4.40 0.0 0.0 95.0 5.0 4.000 400
오븐 온도(우측)(℃) 25.0	5.00 0.0 0.0 95.0 5.0 4.000 400

반응식 1



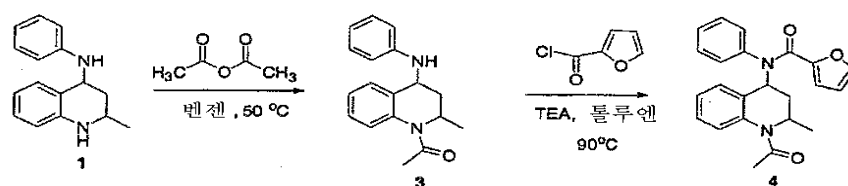
(±)-시스- 및 (±)-트랜스-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민 (1) 및 (2)

질소 대기하에, 250 mL 플라스크에 아닐린(1.0 g, 10.7 mmol, 1.0 당량), 아세트알데히드(0.599 mL, 10.7 mmol), 벤조트리아졸(0.255 g, 2.1 mmol, 0.2 당량) 및 무수 톨루엔(100 mL)을 넣었다(주의: 발열이 관찰됨). 침전된 벤조트리아졸/알데히드 부가생성물이 즉시 관찰되었다. 이 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에 형성된 침전물을 여과하고, 최소량의 디에틸 에테르로 세척하여, 시스-이성질체만을 수득하였다. 여과액을 농축시켜서 트랜스-이성질체를 얻을 수 있었다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(95% 헥산/5% 디에틸 에테르)로 정제하여, 시스 이성질체와 트랜스 이성질체를 혼합물로서 수득하였다. 이어서, 형성된 유상 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 시스 이성질체를 백색 고형물로서 분리시켰으며, 이어서 여과액을 농축시켜서 트랜스 이성질체를 얻었다.

(±)-시스-이성질체- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.24(d,3H), 1.52(q,1H), 2.38(dddd, 1H), 3.63(m,1H), 3.75(bs,2H,-NH), 4.83(dd,1H), 6.51(d,1H), 6.68(m,4H), 7.05(m,1H), 7.19-7.26(m,2H), 7.39(d,1H).

(±)-트랜스-이성질체- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.22(d,3H), 1.56(m,1H), 2.20 (dt,1H), 3.4(m,1H), 3.89(bs,2H,-NH), 4.55(dt,1H), 6.56(dd,1H), 6.66-6.75(m,4H), 7.08(m,1H), 7.19-7.26(m,3H).

반응식 2



시스-(±)-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온(3)

질소 대기하에, 30 mL 플라스크에 (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민(0.520 g, 2.2 mmol, 1.0 당량), 및 무수 아세트산(0.209 mL, 2.2 mmol, 1.0 당량) 및 무수 톨루엔(31 mL)을 넣었다. 이 용액을 15시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(70% 헥산/30% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 2-아세틸 시스 이성질체를 67% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (d, 3H), 1.25 (q, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.22 (bs, 1H), 2.65 (m, 1H),

4.21 (dd, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 7.12-7.33 (m, 6H).

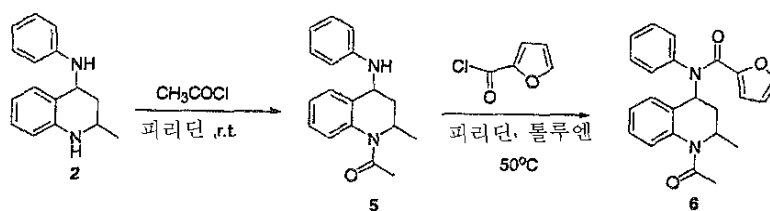
시스-(±)-푸란-2-카르복실산 (1-아세틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐아미드(4)

질소 대기하에 둥근 바닥 플라스크에, 시스-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온(0.163 g, 0.58 mmol, 1.0 당량) 및 2-푸로일 클로라이드(0.285 mL, 2.9 mmol, 5.0 당량), 피리딘(1.0 당량) 및 무수 톨루엔(3 mL)을 넣었다. 이 용액을 15시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 시스 이성질체를 40% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.2 (bs, 1H), 4.77 (m, 1H),

5.75 (bs, 1H), 6.23 (dd, 1H), 7.12-7.45 (m, 10H).

반응식 3



(±)-트랜스-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온(5)

질소 대기하에, 30 mL 플라스크에 (±)-트랜스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민(0.260 g, 1.1 mmol, 1.0 당량), 및 피리딘(5 mL)중의 아세틸 클로라이드(0.075 mL, 1.0 mmol, 0.95 당량)를 넣었다. 이 용액을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(70% 헥산/30% 에틸 아세테이트)에서 60% 헥산/40% 에틸 아세테이트로, 다시 50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 2-아세틸 트랜스 이성질체를 35% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (d, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.52 (dd, 1H), 4.60 (t, 1H),

4.93 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.71 (t, 1H), 7.13-7.36 (m, 6H), 7.41 (d, 1H).

(±)-트랜스-푸란-2-카르복실산(1-아세틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐아미드(6)

질소 대기하 둥근 바닥 플라스크에, (±)-트랜스-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온(0.110 g, 0.39 mmol, 1.0 당량) 및 2-푸로일 클로라이드(0.193 mL, 1.9 mmol, 5.0 당량), 피리딘(1.0 당량) 및 무수 톨루엔(5 mL)을 넣었다. 이 용액을 5시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(30% 헥산/70% 에틸 아세테이트)에서 50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 트랜스 이성질체를 34% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11(d, 3H), 1.76(s, 3H), 2.07(dd, 1H), 2.37(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.48(d, 1H), 6.14(dd, 1H), 6.29(t, 1H), 6.90(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22-7.32(m, 6H), 7.34(d, 1H), 7.54(dd, 1H).

(±)-시스-N-(1-아세틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-4-플루오로-N-페닐-벤즈아미드(7)

질소 대기하 30 mL 플라스크에 (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민(0.520 g, 2.2 mmol, 1.0 당량), 및 무수 아세트산(0.209 mL, 2.2 mmol, 1.0 당량) 및 무수 톨루엔(31 mL)을 넣었다. 이 용액을 15시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(70% 헥산/30% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 2-아세틸 시스 이성질체를 67% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(d, 3H), 1.25(q, 1H), 2.19(s, 3H), 2.22(bs, 1H), 2.65(m, 1H), 4.21(dd, 1H), 4.96(m, 1H), 6.65(d, 2H), 6.75(t, 1H), 7.12-7.33(m, 6H).

질소 대기하 둥근 바닥 플라스크에 (±)-시스-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온(1.0 당량) 및 2-플루오로벤조일 클로라이드(5.0 당량), 피리딘(1.0 당량) 및 무수 톨루엔(3 mL)을 넣었다. 이 용액을 15시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 시스 이성질체를 40% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1(3H, d), 1.2(1H, m), 2.1(3H, s), 2.1(1H, m), 4.8(1H, m), 5.4(1H, m), 6.8(2H, m), 6.9-7.4(9H, m), 7.5(1H, m).

MS m/z: 403(M+1).

(±)-트랜스-N-(1-아세틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-4-플루오로-N-페닐-벤즈아미드(8)

질소 대기하 30 mL 플라스크에 (±)-트랜스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민(0.260 g, 1.1 mmol, 1.0 당량), 및 피리딘(5 mL)중의 아세틸 클로라이드(0.075 mL, 1.0 mmol, 0.95 당량)를 넣었다. 이 용액을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(70% 헥산/30% 에틸 아세테이트)에서 60% 헥산/40% 에틸 아세테이트로, 다시 50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 2-아세틸 트랜스 이성질체를 35% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19(d, 3H), 1.76(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.52(dd, 1H), 4.60(t, 1H), 4.93(m, 1H), 6.67(d, 2H), 6.71(t, 1H), 7.13-7.36(m, 6H), 7.41(d, 1H).

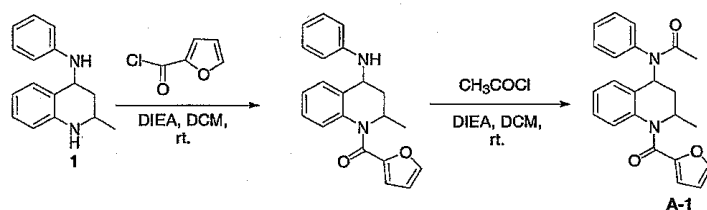
질소 대기하 둥근 바닥 플라스크에 (±)-트랜스-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-에탄온(1.0 당량) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(5.0 당량), 피리딘(1.0 당량) 및 무수 톨루엔(5 mL)을 넣었다. 이 용액을 5시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템(30% 헥산/70% 에틸 아세테이트)에서 50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 트랜스 이성질체를 34% 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2(3H, d), 1.9(3H, s), 2.0(1H, m), 2.3(1H, m), 5.0(1H, m), 6.2(1H, m), 6.6-6.8(4H, m), 7.1(3H, m), 7.3(4H, m), 7.6(1H, m).

MS m/z: 403 (M+1).

일반 과정 A

반응식 4



(±)-시스-N-[1-(푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-1)

디클로로메탄(18 mL)중의 (±)-시스(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐아민(430 mg, 1.83 mmol)의 용액에, 실온에서 디이소프로필에틸아민(318 μ L, 1.83 mmol)에 이어, 2-푸로일 클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 1M(aq) NaOH 및 염수로 세척한 후에, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 후에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80% 헥산/20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 상기 아미드(500 mg, 83%)를 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(5 mL)중의 (±)-시스-푸란-2-일-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-메탄온(360 mg, 1.0 mmol)의 용액에, 디이소프로필에틸아민(1.9 mL, 10 mmol)에 이어, 아세틸 클로라이드(388 μ L, 5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 1M(aq) NaOH 및 염수로 세척한 후에, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 후에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 상기 아미드(230 mg, 57%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (d, 3H), 1.25 (t, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 4.12 (sextet, 1H), 5.49 (bs, 1H), 6.22 (m, 2H), 6.84(d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 4H).

MS m/z : 375($M+1$).

(±)-시스-2-메톡시-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-2)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 메톡시아세틸 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-2-메톡시-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (d, 3H), 1.25 (t, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.85(d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.79 (sextet, 1H), 5.62 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.81(d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H).

MS m/z : 445 ($M+1$).

(±)-시스-4-클로로-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-벤즈아미드(A-3)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 4-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-4-클로로-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-벤즈아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (d, 3H), 1.26 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.84 (sextet, 1H), 5.92 (bs, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.16-7.25 (m, 7H), 7.34 (d, 2H), 7.53 (d, 1H).

MS m/z : 511.0 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-이소부티르아미드(A-4)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 이소부티릴 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-이소부티르아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (d, 9H), 1.23 (t, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.65 (sextet, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.77 (sextet, 1H), 5.63 (bs, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.24-7.37 (m, 6H).

MS m/z : 443.0 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-5)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하고 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하여 키랄 HPLC로 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(각각 A-11 및 A-10)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 4.73 (sextet, 1H), 5.53 (bs, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.39 (m, 4H).

MS m/z : 391.0 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-3차-부틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-6)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-3차-부틸벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-3차-부틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

($\pm$)-시스-N-[1-(4-3차-부틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하고 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하여 키랄 HPLC로 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-[1-(4-3차-부틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(각각 A-8 및 A-9)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (d, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 4.78 (sextet, 1H), 5.62 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.15-7.40 (m, 11H).

MS m/z : 441 ($M+1$).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-7)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-[1-(4-3차-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하고 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하여 키랄 HPLC로 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(각각 A-52 및 A-44)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 4.78 (sextet, 1H), 5.62 (bs, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.83-6.95 (m, 3H), 7.16-7.40 (m, 9H).

MS m/z: 403 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-12)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-메틸-2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하고 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하여 키랄 HPLC로 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(각각 A-59 및 A-60)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 4.69 (sextet, 1H), 5.50 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 4H).

MS m/z: 405 (M+1)

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-피라진-2-일-티아졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-13)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메틸-2-(2-피라지닐)-1,3-티아졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-피라진-2-일-티아졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (d, 3H), 1.77 (bs, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 4.79 (sextet, 1H), 5.50 (bs, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.26-7.41 (m, 7H), 8.55 (d, 1H), 9.32 (s, 1H).

MS m/z: 484 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-14)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메틸-2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 4.73 (sextet, 1H), 5.49 (bs, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (bs, 3H).

MS m/z : 405 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-페닐-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (A-15)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-페닐-2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-페닐-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.17 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 4.73 (sextet, 1H), 5.55 (bs, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.26-7.44 (m, 9H), 7.53 (d, 2H).

MS m/z : 467 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-2-페닐-티아졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-16)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메틸-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-2-페닐-티아졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 4.74 (sextet, 1H), 5.53 (bs, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 7H), 7.83 (d, 2H).

MS m/z : 482 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-17)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-2-[1,2,3]티아디아졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 4.81 (sextet, 1H), 5.48 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 4H).

MS m/z : 407 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(5-이소프로필-티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-19)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-이소프로필티오펜 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(5-이소프로필-티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.19-1.25 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 4.69 (sextet, 1H), 5.51 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.38 (s, 4H).

MS m/z: 433 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(3,4,5-트리플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (A-20)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3,4,5-트리플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(3,4,5-트리플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 4.71 (sextet, 1H), 5.55 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.46 (d, 1H).

MS m/z: 439 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-3-메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (A-21)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로-3-메틸벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-3-메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 4.75 (sextet, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.15-7.39 (m, 8H).

MS m/z: 417 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (A-22)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 4.75 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.87-6.96 (m, 3H), 7.10-7.41 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

MS m/z: 471 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-23)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 4.76 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.50 (d, 1H).

MS m/z: 437 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(2,4,6-트리플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-24)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2,4,6-트리플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(2,4,6-트리플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 4.86 (sextet, 1H), 5.45 (bs, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.2-7.5 (m, 7H).

MS m/z: 439 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-25)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-클로로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 4.73 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.18-7.44 (m, 8H).

MS m/z: 433 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-26)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 4.78 (sextet, 1H), 5.61 (bs,

¹H), 6.46 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (s, 3H).

MS m/z: 469 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-트리플루오로메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-27)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-트리플루오로메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 4.78 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12-7.27 (m, 6H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (s, 3H).

MS m/z: 469 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-페닐-이소옥사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-28)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-페닐-5-이소옥사졸 카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-페닐-이소옥사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.24 (m, 3H), 4.78 (sextet, 1H), 5.49 (bs, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.67 (s, 2H).

MS m/z: 466 (M+1).

(±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(5-메틸-테트라졸-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-29)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)-벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(5-메틸-테트라졸-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (t, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.82 (sextet, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.21-7.41 (m, 11H).

MS m/z: 481 (M+1).

(±)-시스-N-{1-[3-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸-5-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-30)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-(4-클로로페닐)-5-이소옥사졸 카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-{1-[3-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸-5-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (m, 6H), 1.24 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 4.76 (sextet, 1H), 5.48 (bs, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.26-7.67 (m, 7H), 7.78 (d, 1H), 8.03 (t, 2H).

MS m/z: 500 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2-히드록시-N-페닐-아세트아미드(A-31)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 아세트시아세틸 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2-히드록시-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.77 (sextet, 1H), 5.54 (bs, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.85 (t, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.18-7.27 (m, 5H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (s, 3H).

MS m/z: 419 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(1H-인돌-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-32)

2-푸로일 클로라이드 대신에 인돌-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(1H-인돌-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.27 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 4.86 (sextet, 1H), 5.62 (bs, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.44-7.55 (m, 5H).

MS m/z: 438 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피라졸-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-33)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-(1H-피라졸-1-일)벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피라졸-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.20 (m, 1H), 2.19 (m, 3H), 4.73 (sextet, 1H), 5.62 (bs, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.10-7.34 (m, 9H), 7.48 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

MS m/z: 465 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(벤조푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-34)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2-벤조푸란 카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(벤조푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (t, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 2.19 (m, 3H), 4.69 (sextet, 1H), 5.54 (bs, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.70-7.39 (m, 12H), 7.43 (d, 1H).

MS m/z: 439 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-35)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-클로로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 4.73 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.18-7.44 (m, 8H).

MS m/z: 433 (M+1).

(±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르(A-36)

(±)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르를 제조하였다. (±)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(0.147 g)를 실온에서 DMF(5 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨(오일중 60%, 0.021 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 에틸 4-브로모아세테이트(0.065 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 에탄올을 첨가하고, 반응물을 진공하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80/20 헥산/에틸 아세테이트-50/50 헥산/에틸 아세테이트 농도구배)로 정제하여, 생성물(130 mg, 73%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.16 (m, 9H), 1.21 (t, 1H), 2.24 (m, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.11-7.37 (m, 9H).

MS m/z: 500 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-37)

3-클로로벤조일 클로라이드 대신에 (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 사용하여 (±)-시스-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(0.548 g, 0.001 mol)을 디클로로메탄에 용해시키고, BBr₃의 용액(디클로로메탄중 1.0 M, 10 mL)을 첨가한 후에, 반응물을 출발 물질이 남아 있지 않을때까지 4시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응

물을 포화 NaHCO_3 와 염수로 주의깊게 세척하였다. 유기물을 MgSO_4 를 이용하여 건조시키고, 여과한 후에 감압하에 농축시켰다. 폐놀을 농축시키고, 잔류물을 100% EtOAc를 용리제로 사용하여 Biostage 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고형물을 68% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (d, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.19 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 4.74 (sextet, 1H), 5.54 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H).

MS m/z: 415 (M+1)

(±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-38)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (d, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.17 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.74 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.39 (bs, 3H).

MS m/z: 429 (M+1).

(±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}아세트산(A-39)

(±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르로부터 (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산을 제조하였다. (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르를 에탄올(5 mL)에 용해시키고, 1N NaOH 0.5 mL를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 교반시켰다. 에탄올을 진공하에서 제거하고, 수용액을 1N HCl로 산성화시켜서 백색 침전물을 얻었으며, 이것을 여과하여 목적 생성물을 88% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (d, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.15 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.63 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.40 (bs, 2H).

MS m/z: 473.0 (M+1).

(±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-40)

(±)-시스-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 실온에서 DMF(5 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨(오일중 60%, 0.061 g)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드로클로라이드(0.143 g)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 에탄올을 첨가하고, 반응물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨 후에, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 를 이용하여 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피(2/98 메탄올/디클로로메탄-5/95 메탄올/디클로로메탄 농도구배)로 정제하여, 생성물(200 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (d, 3H), 1.12 (m, 4H), 1.22 (s, 4H), 2.23 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.70 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.70 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.23-7.36 (m, 7H).

MS m/z: 528.1 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-41)

(±)-시스-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-{1-(4-카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(0.120 g)를 실온에서 DMF(5 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨(오일중 60%, 0.70 g)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 2-브로모아세트아미드(0.320 g)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 에탄올을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨 후에, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄를 이용하여 건조시킨 다음, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(2/98 메탄올/디클로로메탄-10/90 메탄올/디클로로메탄 농도구배)로 정제하여, 생성물(20 mg, 15%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (d, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.24 (t, 1H), 2.25 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.73 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.49 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.14-7.39 (m, 8H).

MS m/z: 472.0 (M+1).

(±)-시스-N-{1-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-42)

(±)-시스-N-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르로부터 (±)-시스-N-{1-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르(0.170 g)를 THF에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르중 3.0 M 용액, 0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 반응물을 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 분리시켜서 염수로 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조시킨 후에, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(50/50 헥산/에틸 아세테이트-75/25 헥산/에틸 아세테이트 농도구배)로 정제하여, 생성물(132 mg, 80%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.23 (t, 1H), 1.29 (s, 6H), 2.24 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (bs, 4H).

MS m/z: 487.1 (M+1).

(±)-시스-N-[1-{4-(디메틸카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-43)

(±)-시스-N-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산 으로부터 (±)-시스-N-[1-(4-디메틸카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페

닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산(0.146 g)을 실온에서 THF(2 mL)에 용해시켰다. HOBt(0.063 g), EDCI(0.071 g) 및 디메틸아민(THF중 2.0M 용액, 0.162 mL)을 DMF 2적과 함께 첨가하고, 실온에서 11시간 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 를 이용하여 건조시키고, 여과한 후에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물(84 mg, 54%)을 수득하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10 (d, 3 H), 1.13 (t, 3 H), 1.22 (t, 1 H), 2.23 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 4.71 (sextet, 1 H), 5.58 (bs, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 6.70 (d, 2 H), 6.89 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.37 (bs, 7 H).

MS m/z: 500.1 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드 (A-45)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-디메틸아미노벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.11 - 1.24 (m, 7 H), 2.12 - 2.40 (m, 3 H), 2.83 (s, 6 H), 4.80 (ddd, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 6.55 - 6.69 (m, 3 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.00 (ddd, 1 H), 7.15 (ddd, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 3 H), 7.35 - 7.44 (m, 3 H).

MS m/z: 442 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드 (A-46)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.09 - 1.28 (m, 7 H), 2.12 - 2.39 (m, 3 H), 2.93 (s, 6 H), 4.73 (ddd, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 6.47 (d, 2 H), 6.62 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H).

MS m/z: 442 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-47)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-피리디닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-[2-에틸-1-(피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 – 1.32 (m, 7 H), 2.16 – 2.44 (m, 3 H), 4.84 (ddd, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.20 – 7.51 (m, 8H), 8.55 (dd, 1 H), 8.68 (br s, 1 H).

MS m/z : 400 ($M + 1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-4-메톡시-N-페닐-부티르아미드(A-48)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 4-메톡시부틸릴 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-4-메톡시-N-페닐-부티르아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 – 1.20 (m, 4 H), 1.86 – 2.02 (m, 2 H), 2.21 – 2.41 (m, 3 H), 3.26 (m, 3 H), 3.28 – 3.44 (m, 2 H), 4.76 (ddd, 1 H), 5.64 (br s, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 6.83 – 6.96 (m, 3 H), 7.17 – 7.34 (m, 5 H), 7.36 – 7.51 (m, 4 H).

MS m/z : 461 ($M + 1$).

($\pm$)-시스-2-(아세틸-메틸-아미노)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-49)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 (아세틸-메틸-아미노)-아세틸 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-2-(아세틸-메틸-아미노)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 – 1.18 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.27 – 2.43 (m, 1 H), 3.14 (m, 3 H), 3.77 (d, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 4.76 (ddd, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 6.81 – 6.95 (m, 3 H), 7.15 – 7.26 (m, 3 H), 7.31 – 7.49 (m, 5 H), 7.54 (d, 1 H).

MS m/z = 474 ($M + 1$).

($\pm$)-시스-시클로헥산카르복실산 [1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-페닐아미드(A-54)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 시클로헥산 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-시클로헥산카르복실산 [1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-페닐아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8 (8 H, m), 1.5-1.8 (5 H, m), 2.0-2.4 (3 H, m), 3.7 (3 H, d), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, d), 6.2-6.6 (2 H, m), 6.6-7.5 (11 H, m).

MS m/z : 483 ($M+1$).

($\pm$)-시스-이소옥사졸-5-카르복실산 [1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-페닐-아미드(A-55)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-이소옥사졸-5-카르복실산 [1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-페닐-아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3 H, d), 1.2 (1 H, m), 2.4 (1 H, m), 3.6 (3 H, s), 4.9 (1 H, m), 5.8

(1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.7-7.7 (12 H, m), 8.2 (1 H, s), 8.4 (1 H, m).

MS m/z: 468 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(푸란-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-56)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-푸로일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(푸란-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.2 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.2 (1 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.5

(1 H, m), 5.9 (1 H, s), 6.9 (1 H, d), 7.1 (2 H, m), 7.2-7.4 (7 H, m).

MS m/z: 375 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-61)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.6

(1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.8 (1 H, d), 6.9-7.4 (11 H, m).

MS m/z: 403 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3,4-디플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-62)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3,4-디플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.6

(1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.8-7.0 (4 H, d), 7.3-7.5 (7 H, m).

MS m/z: 421 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-63)

2-푸로일 클로라이드 대신에 벤조[b]티오펜-3-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3 H, d), 1.3 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 4.9 (1 H, m), 5.7 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.8 (1 H, m), 7.1-7.5 (10 H, m), 7.8 (1 H, d), 8.0 (1 H, d).

MS m/z: 442 (M+2).

(±)-시스-N-[1-(3,5-디메틸-티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-64)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3,5-디메틸-티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3,5-디메틸-티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 1.7 (3 H, s), 2.0 (3 H, d), 2.0 (1 H, m), 2.3 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.5 (1 H, m), 6.2 (1 H, s), 6.7 (1 H, d), 7.0 (1 H, t), 7.1-7.4 (7 H, m).

MS m/z: 419 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-이소부티르아미드(A-65)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 이소프로필 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-이소부티르아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.0-1.2 (10 H, m), 2.3 (1 H, m), 2.7 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, m), 6.8-7.6 (12 H, m).

MS m/z: 431 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-이소부티르아미드(A-66)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 이소프로필 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-이소부티르아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.0-1.2 (10 H, m), 2.3 (1 H, m), 2.6 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.8-7.0 (3 H, m), 7.1-7.4 (9 H, m).

MS m/z: 431 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(2,4-디메틸-티아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-67)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2,4-디메틸-티아졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(2,4-디메틸-티아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (3 H, d), 1.2 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.2 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 2.6 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.4 (1 H, m), 6.8 (1 H, d), 7.1 (2 H, m), 7.2-7.5 (6 H, m).

MS m/z : 420 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-68)

아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(푸란-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (7 H, m), 2.2-2.4 (3 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.4 (1 H, m), 6.2 (2 H, m), 6.8 (1 H, d), 7.0-7.4 (9 H, m).

MS m/z : 389 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-부티르아미드(A-69)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 부티릴 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-부티르아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8 (3 H, t), 1.2 (3 H, d), 1.2 (1 H, m), 1.5 (2 H, m), 2.0 (3 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.4 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.6-6.8 (4 H, m), 6.9-7.3 (8 H, m).

MS m/z : 432 ($M+2$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2-페녹시-N-페닐-아세트아미드(A-72)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 1-클로로-3-페녹시-프로판-2-온을 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2-페녹시-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 2.3 (1 H, m), 4.5 (2 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.7 (1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.7-6.9 (7 H, m), 7.1-7.4 (9 H, m), 10.0 (1 H, m).

MS m/z : 496 ($M+2$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-3,N-디페닐-프로피온아미드(A-73)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 3-페닐프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-3,N-디페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (3 H, d), 1.2 (1 H, m), 2.2 (1 H, m), 2.7 (2 H, t), 3.1 (2 H, t), 4.7 (1 H, m), 5.7 (1 H, m), 6.6 (1 H, d), 6.8-7.6 (17 H, m).

MS m/z : 494 (M+2).

(±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-75)

2-푸로일 클로라이드 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.9 (1 H, d), 7.0 (2 H, m), 7.2-7.5 (9 H, m), 7.6 (1 H, d), 7.8 (1 H, d).

MS m/z : 456 (M+2).

(±)-시스-N-[1-(4-시아노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-76)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-시아노벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-시아노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.3 (7 H, m), 2.2-2.4 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.2-7.6 (11 H, m).

MS m/z : 424 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-77)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.7 (1 H, t), 6.8 (1 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.2-7.5 (8 H, m).

MS m/z : 447 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-78)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메틸-4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-3-메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9-1.1 (7 H, m), 1.8-2.2 (6 H, m), 3.8 (3 H, s), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (2 H, m), 6.7-7.8 (10 H, m).

MS m/z : 443 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-79)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-에톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.3 (7 H, m), 1.4 (3 H, t), 2.2-2.4 (3 H, m), 4.0 (2 H, q), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.9 (2 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.2-7.6 (9 H, m).

MS m/z : 443 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-80)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.3 (7 H, m), 2.2-2.4 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.2-7.6 (11 H, m).

MS m/z : 319 ($M-147$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-벤질-모르폴린-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-81)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-벤질-모르폴린-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-벤질-모르폴린-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (4 H, m), 2.6 (3 H, m), 3.5 (2 H, m), 3.9 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.2 (1 H, m), 7.1-7.5 (14 H, m).

MS m/z : 498 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-에틸-모르폴린-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-82)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-에틸-모르폴린-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-에틸-모르폴린-2-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (10 H, m), 2.1-2.4 (6 H, m), 2.6 (2 H, m), 3.6 (1 H, t), 3.9 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.2 (1 H, m), 7.2-7.5 (14 H, m).

MS m/z : 436 ($M+1$).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-페녹시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-83)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-페녹시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-페녹시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (7 H, m), 2.2-2.4 (3 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.5 (1 H, d), 6.8 (2 H, d), 7.0-7.4 (15 H, m).

MS m/z : 491 ($M+1$).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-84)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로-3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (7 H, m), 2.2-2.4 (3 H, m), 3.6 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.7-6.9 (4 H, m), 7.1-7.4 (7 H, m).

MS m/z : 447 ($M+1$).

(±)-시스-N-[1-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-85)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메톡시-3-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (7 H, m), 2.2-2.4 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.7 (1 H, d), 7.0 (2 H, m), 7.2-7.4 (7 H, m), 7.8 (1 H, s).

MS m/z : 497 ($M+1$).

(±)-시스-N-[1-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-86)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 4.5 (2 H, t), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (2 H, m), 6.9 (2 H, m), 7.1-7.4 (7 H, m).

MS m/z : 441 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(3-메틸-우레이도)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-아세트아미드(A-87)

($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드로부터 ($\pm$)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(3-메틸-우레이도)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다. 2-푸로일 클로라이드 대신에 4-니트로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여 일반 과정 A에 따라 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피오나미드를 제조하였다. 형성된 니트로 유사체를 35 psi하 Parr 진탕기내 에탄올중의 Pd/C (10%)로 환원시켰다. ($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(150 mg, 0.376 mmol)를 톨루엔 10 ml에 용해시키고, 64mg의 메틸이소시아네이트(1.13 mmol)를 첨가하였다. 형성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후에, 밤새 50°C로 가열하였다. 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올-디클로로메탄(1:19)을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(87 mg, 51%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 2.7 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.1 (2 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.9-7.0 (6 H, m), 7.2 (1 H, t), 7.2-7.4 (5 H, m).

MS m/z : 457 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-디에틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-88)

($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드로부터 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-디에틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다. ($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 에틸 요오디드(1.5 당량)에 이어 K_2CO_3 를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과한 후에, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올-디클로로메탄(1:19)을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (10 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.4 (1 H, m), 3.3 (4 H, q), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.4 (2 H, d), 6.6 (1 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.0-7.4 (9 H, m).

MS m/z : 456 ($M+1$).

($\pm$)-시스-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-아세트산(A-89)

($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드로부터 ($\pm$)-시스-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-아세트산을 제조하였다. ($\pm$)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 디메틸 포름아미드에 용해시키고, 브로모아세트산 에틸 에스테르에 이어 K_2CO_3 를 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안

90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과한 후에 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올-디클로로메탄(2:18)을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 상기 에스테르를 수득하였다. 이 에스테르를 메탄올과 물중의 NaOH(수성)을 사용해서 가수분해시킴으로써, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 3.6 (1 H, s), 4.7 (3 H, b), 5.6 (1 H, m), 6.3 (1 H, m), 6.6 (1 H, d), 6.8-7.4 (11 H, m).

MS m/z: 458 (M+1).

(±)-시스-{N-[1-(4-메탄술폰닐아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-90)}

(±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드로부터 (±)-시스-{N-[1-(4-메탄술폰닐아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(50 mg, 0.12 mmol)를 DMF 5 ml에 용해시키고, 무수 메탄술폰산(21 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 형성된 반응 혼합물을 45℃로 가열하고, 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올-디클로로메탄(1:9)을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(15 mg, 25%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 3.0 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.7 (2 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.1 (2 H, m), 7.2-7.4 (7 H, m).

MS m/z: 491 (M).

(±)-시스-N-[6-플루오로-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-플루오로-페닐)-프로피온아미드(A-91)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민 대신에 (±)-시스-(6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-(4-플루오로-페닐)-아민을, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, (±)-시스-N-[6-플루오로-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-플루오로-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다. 아닐린 대신에 4-플루오로아닐린을 사용하여 상기 반응식 1에서 구체화된 반응 과정에 따라서 (±)-시스-(6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-(4-플루오로-페닐)-아민을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (6H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 4.8 (1H, dd), 5.4-5.6 (1H, br), 6.4 (1H, dd), 6.6 (1H, td), 6.8-7.0 (2H, m), 7.0-7.4 (6H, m).

MS m/z: 453 (M + 1).

(±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-브로모-페닐)-프로피온아미드(A-92)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하고, (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민 대신에 (±)-시스-(6-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-(4-브로모-페닐)-아민을 사용하고, 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, (±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-브로모-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-(6-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-(4-브로모-페닐)-아민은, 아닐린 대신에 4-브로모아닐린을 사용하여 상기 반응식 1에서 설명한 반응 과정에 따라서 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (6H, m), 1.6 (1H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 4.8 (1H, m), 5.4-5.6 (1H, br), 6.4 (1H, d), 6.8 (2H, m), 7.0-7.4 (6H, M), 7.8-7.9 (2H, m).

MS m/z: 573 (M + 1).

(±)-시스-N-[1-(3-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-93)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-에톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (3H, m), 1.4 (4H, m), 2.1 (3H, s), 2.4 (1H, m), 4.0 (2H, m), 4.9 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.6 (1H, d), 6.9 (2H, m), 7.0 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.3 (1H, m), 7.4 - 7.5 (7H, m).

MS m/z: 429 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-이소프로폭시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-94)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-이소프로폭시벤조일 클로라이드를 사용하고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-이소프로폭시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9-1.2 (12H, m), 1.4 (1H, m), 2.0 (3H, m), 4.3 (1H, m), 4.5 (1H, m), 5.4 (1H, br), 6.3 (1H, d), 6.4 (2H, d), 6.7 (1H, m), 6.9-7.2 (9H, m).

MS m/z: 457 (M + 1).

(±)-시스-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-95)

2-푸로일 클로라이드 대신에 1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.3 (7H, m), 1.8 (6H, m), 2.4 (3H, m), 5.0 (1H, m), 5.1 (1H, m), 5.7 (1H, br), 6.6 (1H, d), 7.0 (1H, m), 7.2-7.5 (9H, m), 8.3 (1H, s).

MS m/z: 482 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-96)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-에톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (6H, m), 1.5 (4H, m), 2.4 (3H, m), 4.0 (2H, m), 4.9 (1H, m), 5.7 (1H, br), 6.6 (1H, d), 6.8 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.1 (2H, m), 7.2 (1H, m), 7.3-7.6 (7H, m).

MS m/z: 443 (M+1).

(±)-시스-4-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르(A-97)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-(4-클로로카르보닐-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-4-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.3 (10H, m), 1.5 (2H, m), 1.7 (2H, m), 2.3 (3H, m), 2.6 (1H, m), 2.8 (2H, t), 4.1 (2H, m), 4.2 (2H, m), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.5 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.2 (2H, m), 7.3-7.4 (9H, m).

MS m/z: 554 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피페리딘-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드 (A-98)

(±)-시스-4-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르로부터 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피페리딘-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-4-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르(96 mg, 0.17 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 요오도트리메틸실란(74 μL, 0.51 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 메탄올(1 mL)을 첨가하여 과량의 시약을 켄칭시키고, 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 추출물을 1M 수산화나트륨, 티오황산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시킨 후에, 여과하고 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(3:1 메틸렌 클로라이드/메탄올)로 정제하였다(77 mg, 94%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (6H, m), 1.3 (1H, t), 1.6 (2H, m), 1.7 (2H, d), 2.3 (3H, m), 2.6 (1H, m), 2.7 (2H, t), 3.2 (2H, d), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.5 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.0 (2H, d), 7.2 (3H, m), 7.3-7.4 (6H, m).

MS m/z: 482 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(A-99)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-브로모벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (6H, m), 1.25 (1H, m), 2.3 (3H, m), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.4 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.1 (2H, d), 7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (8H, m).

MS m/z : 477 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드(A-100)

실온에서 디클로로메탄(10 mL)중의 ($\pm$)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민(636 mg, 2.70 mmol)의 용액에, 디이소프로필에틸아민(1.04 g, 1.44 mL, 2.98 mmol)에 이어, 갓 제조한 4-(4-클로로카르보닐-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.98 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 물에 부은 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 1M(수성) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘을 이용하여 건조시킨 다음, 여과하고, 건조시킨 후에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산에서 70/30 헥산/에틸 아세테이트 농도구배)로 정제하여, 순수한 아미드(827 mg, 58%)를 수득하였다.

이와 같이 하여 제조한 ($\pm$)-시스-4-[4-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(827 mg, 1.57 mmol)를 메틸렌 클로라이드(50 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 70분 동안 교반시켰다. 용매와 과량의 산을 감압하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1M 수산화나트륨으로 중화시켰다(pH=10.5까지). 수성 상을 추가량의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 합쳐서 염수로 세척하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시킨 후에, 여과한 다음 농축시켜, 미정제 디아민(676 mg, 100%)을 유상 물질로서 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(25 mL) 중의 상기 수득한 피페리딘 아민(676 mg, 1.59 mmol)의 용액에, 디이소프로필에틸아민(616 mg, 849 μL , 4.77 mmol)에 이어, 아세틸 클로라이드(162 mg, 156 μL , 2.06 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액에 붓고, 추가량의 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 추출물을 합쳐서, 염수로 세척하고 황산나트륨을 이용하여 건조시킨 후에, 여과하고, 건조시킨 다음 농축시켜서 피페리딘 아세트아미드(844 mg, >100%)를 수득하였다.

상기 수득한 미정제 피페리딘 아세트아미드(844 mg)를 메틸렌 클로라이드(25 mL)에 용해시킨 후에, 디이소프로필에틸아민(205 mg, 283 μL , 1.59 mmol)에 이어, 프로피오닐 클로라이드(4.42 g, 4.2 mL, 47.7 mmol)를 첨가하였다. 형성된 반응 혼합물을 실온에서 96시간 동안 교반시킨 후에 농축시켰다. 형성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시킨 후에, 여과하고 건조시킨 다음 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(50/50 에틸 아세테이트/헥산에서 100% 에틸 아세테이트 농도구배)로 정제하여, 목적 생성물(437 mg, 52%)을 수득하였다.

($\pm$)-시스-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드를, chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계로 용리제로 사용하는 키랄 HPLC에 의해 분리시켜서, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드(각각 A-51 및 A-50)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (7H, m), 1.6 (2H, m), 1.8 (2H, d), 2.1 (3H, s), 2.3 (3H, m), 2.6

(2H, m), 3.1 (1H, t), 3.9 (1H, m), 4.8 (2H, m), 5.6 (1H, br), 6.5 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.0 (2H, d), 7.1 (2H, d), 7.2-7.4 (7H, m).

MS m/z : 524 ($M+1$)

(±)-시스-N-{1-[4-(1-에틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드(A-101)

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피페리딘-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-{1-[4-(1-에틸-피페리딘-4-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피페리딘-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 디클로로메탄(3 mL)에 용해시켰다. 아세트알데히드(18 μ L, 0.33 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 디클로로메탄(1 mL)중의 나트륨 트리아세톡시보로히드리드(35 mg, 0.165 mmol)의 용액을 서서히 첨가한 후에, 아세트산 1적을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭시켰다. 2상 혼합물을 메틸렌 클로라이드(20 mL)로 3회 추출하고, 추출물을 합쳐서 염수로 세척한 후에, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음 HPLC로 정제하여 생성물(35 mg, 62%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (9H, m), 1.3 (1H, m), 1.8 (4H, br), 2.0 (2H, m), 2.3 (3H, m), 2.5 (2H, m), 3.1 (3H, m), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.5 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.0 (2H, d), 7.1-7.4 (9H, m).

MS m/z : 511 ($M+2$).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-니트로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(A-102)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-니트로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-니트로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (7H, m), 2.3 (3H, m), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.4 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.2-7.4 (9H, m), 8.0 (2H, d).

MS m/z : 444 ($M+1$).

(±)-시스-N-[1-[4-아미노-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(A-103)

(±)-시스-N-[2-메틸메틸-1-(4-니트로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-니트로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(200 mg, 0.45 mmol)를 에탄올(20 mL)에 용해시켰다. Pd/C(10%)를 주의깊게 첨가하고, 형성된 현탁액을 수소 가스(40 psi)하에서 밤새 진탕시켰다. 이 현탁액을 Celite 를 통해 여과하여 고형물을 제거하고, 필터 케이크를 에탄올로 3회 세척하였다. 이 용액을 농축시켜서 순수한 생성물(160 mg, 86%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (7 H, m), 2.3 (3 H, m), 3.9 (2 H, br), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.4 (2 H, d), 6.6 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.0 (2 H, d), 7.1 (1 H, m), 7.2-7.4 (6 H, m).

MS m/z : 414 ($M+1$).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피롤-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(A-104)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-피롤-1-일-벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피롤-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (6 H, m), 1.3 (1 H, m), 2.3 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.3 (2 H, s), 6.6 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.1 (2 H, s), 7.2-7.4 (11 H, m).

MS m/z: 464 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-아세틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드 (A-105)

(±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-[1-(4-아세틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(100 mg, 0.24 mmol)를 테트라히드로푸란 2.5 ml에 용해시킨 용액에 아세틸 클로라이드(44 μL, 0.63 mmol)에 이어 트리에틸아민(88 μL, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트(3:1)를 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(51 mg, 46%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (7 H, m), 2.2 (3 H, s), 2.3 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.1 (2 H, d), 7.2 (1 H, d), 7.3-7.4 (8 H, m), 8.4 (1 H, br).

MS m/z: 456 (M+1)

(±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-카르바민산 에틸 에스테르(A-106)

아세틸 클로라이드 대신에 에틸 클로로포르메이트를 사용하여 (±)-시스-N-[1-(4-아미노아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터, (±)-시스-N-[1-(4-아세틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드의 합성에서 상기한 방법에 따라 (±)-시스-{4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐}-카르바민산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (6 H, m), 1.3 (4 H, m), 2.3 (3 H, m), 4.2 (2 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.7 (1 H, br), 6.9 (1 H, m), 7.1-7.4 (10 H, m).

MS m/z: 486 (M+1).

(±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드(A-107)

(±)-시스-N-[1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(100 mg, 0.22 mmol)를 탄산세슘(355 mg, 1.09 mmol), 라세미 BINAP(25 mg, 0.04 mmol), Pd₂dba₃ (36 mmol, 0.04 mmol) 및 1-메틸 피페라딘과 혼합시키고, 이것을 톨루엔(10 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 아르곤

대기하에 밤새 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 여과한 후에, 고형물을 에테르로 세척하였다. 여과액을 물과 염수로 세척하고, 황산 마그네슘을 이용하여 건조시킨 후에, 여과한 다음 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (6 H, m), 1.3 (1 H, m), 2.2 (3 H, m), 2.3 (3 H, s), 2.5 (4 H, m), 3.2 (4 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, bs), 6.6 (1 H, d), 6.7 (2 H, d), 7.0 (1 H, m), 7.2-7.4 (9 H, m).

MS m/z: 498 (M+2)

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피리미딘-2-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드 (A-108)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-피리미딘-2-일-벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피리미딘-2-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (7 H, m), 2.3 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.2-7.4 (10 H, m), 8.3 (2 H, d), 8.8 (2 H, d).

MS m/z: 478 (M+2).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐 프로피온아미드 (A-109)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (6H, m), 1.3 (1H, t), 2.3 (3H, m), 2.8 (3H, s), 3.3 (2H, t), 4.2 (2H, t), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.3 (1H, d), 6.5 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, s), 7.0 (1H, m), 7.1 (1H, m), 7.3-7.4 (7H, m).

MS m/z: 471 (M+2).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드 (A-110)

(±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하는데 사용한 과정을 따르되, 1-메틸 피페라진 대신에 모르폴린을 사용하여, (±)-시스-N-[1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하는 키랄 HPLC에 의해서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(각각 A-120 및 A-119)를 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (7H, m), 2.3 (3H, m), 3.1 (4H, t), 3.8 (4H, t), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.6 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, m), 7.2-7.4 (9H, m).

MS m/z: 485 (M+2).

(±)-시스-N-{1-[4-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드(A-111)

(±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-{1-[4-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(150 mg, 0.36 mmol) 및 프로피온산(0.5 ml)을 무수 벤젠(20 ml)에 용해시킨 용액을 아르곤 대기하에 딘스타크 트랩을 구비한 플라스크에서, 광 차단 조건으로 교반시키면서 환류 가열하였다. 형성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 회수한 유상 물질을 헥산-에틸 아세테이트(3:1)을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(140 mg, 80%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (7H, m), 2.0 (6H, s), 2.3(3H, m), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, br), 5.9 (2H, s), 6.5 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.0 (1H, d), 7.2 (2H, m), 7.3-7.4 (8H, m).

MS m/z: 493 (M+2).

(±)-시스-N-{1-[4-(2-에틸-부틸아미노)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드(A-112)

(±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-{1-[4-(2-에틸-부틸아미노)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. 디클로로메탄(3 mL)중의 (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(75 mg, 0.145 mmol)의 용액에, 2-에틸부티르알데히드(26 μL, 0.2 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반시킨 후에, DCM 1ml 중의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드(74 mg, 0.348 mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 아세트산 1적을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 과량의 반응 시약을, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가해서 켄칭시켰다. 형성된 혼합물을 디클로로메탄 20 mL로 3회 추출하였다. 추출물을 합해서 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 후에, 여과한 다음 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 83%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.9 (6H, m), 1.2 (7H, m), 1.4 (5H, m), 2.3 (3H, m), 3.0 (2H, d), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.3 (2H, d), 6.6 (1H, d), 7.0 (1H, m), 7.1 (2H, d), 7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (6H, m).

MS m/z: 499 (M+2).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-프로필아미노-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드(A-113)

(±)-시스-N-{1-[4-(2-에틸-부틸아미노)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드의 합성법에 대해 기술한 환원성 아민화 반응 조건을 사용하여, (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-프로필아미노-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. 2-에틸부티르알데히드 대신에 프로피

온알데히드를 사용하였다. 반응물은 선택성이 열등하였으며, 대략 등량의 모노알킬화 및 디알킬화 생성물(즉, (±)-시스-N-[1-(4-디프로필아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드, 이하 참조)이 수득되었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.0 (3H, m), 1.1 (7H, m), 1.6 (2H, m), 2.3 (3H, m), 3.0 (2H, d), 4.0 (1H, br), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.3 (2H, d), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.06 (2H, d), 7.14 (1H, m), 7.3-7.4 (6H, m).

MS m/z: 457 (M+2).

(±)-시스-N-[1-(4-디프로필아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드 (A-114)

상기 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-프로필아미노-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드의 합성에서 부산물인 (±)-시스-N-[1-(4-디프로필아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.0 (6H, t), 1.1 (6H, m), 1.4 (1H, m), 1.5 (4H, m), 2.3 (3H, m), 3.2 (4H, t), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.4 (2H, d), 6.7 (1H, d), 7.0 (1H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.3-7.4 (6H, m).

MS m/z: 499 (M+2).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드 (A-115)

(±)-시스-N-{2-메틸-1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하는데 사용한 과정을 따르되, 1-메틸피페라진 대신에 피롤리딘을 사용하여, (±)-시스-N-[1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터, (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (7H, m), 2.0 (4H, m), 2.3 (3H, m), 3.2 (4H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.3 (2H, d), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.1-7.4 (9H, m).

MS m/z: 468 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-우레이도-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드 (A-116)

(±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(4-우레이도-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 프로피온아미드를 제조하였다. 무수 DMF(0.5 mL)중의 (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(100 mg, 0.24 mmol)와 트리메틸실릴 이소시아네이트(120 μL, 30.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시킨 후에, 30°C에서 감압하에 농축 건조시켰다. 시럽상 물질을 에틸 아세테이트와 함께 교반시키고, 여기에 추가량의 에틸 아세테이트 10 mL와 물 10 mL를 첨가하였다. 3N HCl을 사용하여 pH를 3.0으로 조정하고, 분리된 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 합쳐서 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 후에 진공하에서 농축시켜, 생성물(10 mg, 수율 9%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (7H, m), 2.3 (3H, m), 4.7 (1H, m), 5.1 (2H, br), 5.6 (1H, br), 6.5 (1H, d), 6.9 (5H, m), 7.2 (7H, m), 7.9 (1H, br).

MS m/z: 457 (M+1).

(±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온산 메틸 에스테르(A-117)

(±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드로부터 (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온산 메틸 에스테르를 제조하였다. 무수 디메틸포름아미드(2 mL)중의 (±)-시스-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(210 mg, 0.53 mmol), 탄산칼륨(123 mg, 0.89 mmol) 및 메틸 2-브로모프로피오네이트(70 μL, 0.63 mmol)를 6시간 동안 100℃에서 가열한 후에, 실온으로 냉각시키고, 모든 염이 용해될 때까지 물 20 ml와 함께 교반하였다. 수성 층을 분리시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 합쳐서 물과 염수로 세척하고, 황산 마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 후에 감압하에서 농축시켰다. 형성된 유상 물질을 97:3 메틸렌 클로라이드/메탄올을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 87%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (4H, m), 1.4 (3H, d), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, br), 3.7 (3H, s), 4.1 (1H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 6.3 (2H, d), 6.6 (1H, d), 6.9 (1H, m), 7.0 (2H, d), 7.3-7.4 (7H, m).

MS m/z: 487 (M+2).

(±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온아미드(A-118)

(±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온산 메틸 에스테르로부터 (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온아미드를 제조하였다.

진한 수산화암모늄(2 mL, 2.0 M)에, 미정제 (±)-시스-2-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페닐아미노}-프로피온산 메틸 에스테르(180 mg, 0.37 mmol) 및 미량의 염화암모늄을 첨가하였다. 이 혼합물을 잘 혼합하면서 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후에, 형성된 침전물을 여과하여 빙수로 세척하고 에테르로 추출하였다. 추출물을 합쳐서 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 후에, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(10 mg, 6%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (4H, m), 1.5 (3H, d), 2.1 (3H, s), 2.3 (1H, br), 3.8 (1H, s), 4.4 (2H, br), 4.7 (1H, m), 5.6 (2H, m), 6.3 (2H, m), 6.6 (2H, d), 7.0 (1H, m), 7.1 (2H, d), 7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (5H, m).

MS m/z: 471 (M+1)

(±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-123)

2-프로필 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 아세트아미드를 제조하였다.

chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하는 키랄 HPLC에 의해서 (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 아세트아미드를 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 아세트아미드(각각 A-126 및 A-127)를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.05 (3H, s), 2.33 (1H, m), 3.60 (3H, s), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.75-6.85 (3H, complex), 6.95 (1H, t), 7.15 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.25-7.55 (6H, m).

MS m/z: 415 (M+1).

(±)-트랜스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-124)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 시스-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민 대신에 트랜스-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민을 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-트랜스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐 아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-128)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; overlapping 3H, t, 1H, t), 2.20 (2H, q), 2.33 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.75-6.85 (3H, complex), 6.95 (1H, t), 7.15 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.25-7.55 (6H, m).

MS m/z: 429 (M+1).

(±)-시스-N-[6-클로로-1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드(A-129)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-페닐-아민 대신에 (±)-시스-(6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-(4-클로로-페닐)-아민을 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[6-클로로-1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 제조하였다. (±)-시스-(6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-(4-클로로-페닐)-아민은, 아닐린 대신에 4-클로로아닐린을 사용하여, 상기 반응식 1에서 구체화된 반응에 따라 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; 중첩 3H, t, 1H, t), 2.20 (2H, q), 2.33 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.75-6.85 (3H, complex), 6.95 (1H, t), 7.15 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.25-7.55 (6H, m).

MS m/z: 429 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-130)

2-푸로일 클로라이드 대신에 1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.00 (3H, s), 2.35 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.70 (1H, m), 5.50 (1H, m), 5.80 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, t), 7.20-7.50 (6H, m).
MS m/z: 388 (M + 1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(2-메틸-피리딘-4-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-131)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2-메틸-이소니코티노일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(2-메틸-피리딘-4-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.16 (3H, d; 중첩 3H, t, and 1H, t), 2.20-2.35 (중첩 2H, q; and 1H, m), 2.47 (3H, s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.85 (1H, t), 7.10-7.40 (8H, m), 8.30 (1H, d).
MS m/z: 414 (M + 1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-3-메틸-N-페닐-부티르아미드(A-132)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 3-메틸-부티릴 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-3-메틸-N-페닐-부티르아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (2 x 3H, d), 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.15 (1H, m), 2.20-2.35 (중첩 2H, m; 1H, m), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.90 (4H, complex), 7.20-7.60 (8H, m).
MS m/z: 445 (M + 1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(6-메틸-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-133)

2-푸로일 클로라이드 대신에 6-메틸-니코티노일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(6-메틸-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.16 (3H, d; 중첩 3H, t, and 1H, t), 2.20-2.40 (중첩 2H, q; and 1H, m), 2.49 (3H, s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.80-7.00 (1H, d; 1H, t), 7.10-7.50 (9H, m), 8.60 (1H, d).
MS m/z: 414 (M + 1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2-모르폴린-4-일-N-페닐-아세트아미드(A-134)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 모르폴리노아세틸 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-2-모르폴린-4-일-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-135)

2-푸로일 클로라이드 대신에 (±)-시스-2,3-디히드로-벤조[1,4]-디옥신-6-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (3H, d; 중첩 3H, t; 1H, t), 2.10 (2H, q, 1H, m), 4.10

(2x2H, m), 4.70 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.50-6.60 (2x1H, d), 7.20-7.40 (7H, m).

MS m/z: 457 (M + 1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-136)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-트리플루오로메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.15 (3H, d; 중첩 3H, t; 1H, t), 2.15-2.35 (2H, q, 1H, m), 4.70 (1H, m), 5.55 (1H, m), 6.45 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.00-7.20 (중첩 1H, d; 1H, t), 7.20-7.60 (7H, m).

MS m/z: 473 (M + 1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-137)

2-푸로일 클로라이드 대신에 6-트리플루오로메틸-니코티노일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (3H, d; 중첩 3H, t; 1H, t), 2.00-2.40 (2H, q, 1H, m), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.40 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.20-7.50 (9H, m), 8.70 (1H).

MS m/z: 468 (M + 1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-메틸-이소옥사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-138)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메틸-이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(3-메틸-이소옥사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (중첩 3H, d; 3H, t; 1H, t), 2.10-2.40 (중첩 3H, s; 2H, q; 1H, m), 4.80 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.10 (1H, t), 7.20-7.50 (9H, m),
 MS m/z: 404 (M+1).

($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(4-옥사졸-5-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드 (A-139)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-옥사졸-5-일-벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[2-메틸-1-(4-옥사졸-5-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.20 (중첩 3H, t; 3H, d; 1H, t), 2.20-2.40 (2H, q; 1H, m), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.20-7.60 (12H, m), 7.90 (1H, s).
 MS m/z: 466 (M+1).

($\pm$)-시스-N-[1-(벤조[c]이소옥사졸-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-140)

2-푸로일 클로라이드 대신에 벤조[c]이소옥사졸-3-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(벤조[c]이소옥사졸-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t); 1.23 (3H, d), 2.20 (2H, q), 2.40 (1H, m), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.00 (3H, complex), 7.00-7.40 (8H, m), 7.55 (1H, d).
 MS m/z: 440 (M+1).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-숙신남산 메틸 에스테르(A-141)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 3-클로로카르보닐-프로피온산 메틸 에스테르를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-숙신남산 메틸 에스테르를 제조하였다.

($\pm$)-시스-N-{1-[5-(4-클로로-페닐)-푸란-2-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-142)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-(4-클로로-페닐)-푸란-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 ($\pm$)-시스-N-{1-[5-(4-클로로-페닐)-푸란-2-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.36(7H, m), 2.15-2.35(3H, m), 4.72 (1H, q), 5.40-5.60 (1H, br), 6.53 (2H, d), 6.89 (1H, d), 7.04-7.09 (1H, m), 7.17-7.40 (10H, m).

MS m/z: 499 (M+1).

($\pm$)-시스-N-{1-[5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-푸란-2-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-143)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-푸란-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-{1-[5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-푸란-2-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.36(7H, m), 2.15-2.35 (3H, m), 4.72 (1H, q), 5.40-5.60 (1H, br), 6.78-6.87 (2H, m), 7.05-7.49 (11H, m).

MS m/z: 567 (M+1).

(±)-시스-N-{2-메틸-1-[5-(4-니트로-페닐)-푸란-2-카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-144)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-(4-니트로-페닐)-푸란-2-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-{2-메틸-1-[5-(4-니트로-페닐)-푸란-2-카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13-1.22(7H, m), 2.20-2.36 (3H, m), 4.70 (1H, q), 5.40-5.60 (1H, br), 6.70 (2H, d), 6.87 (1H, d), 7.03 (1H, t), 7.25-7.47 (8H, m), 8.15 (2H, d).

MS m/z: 510 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-메틸-이소옥사졸-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-145)

2-푸로일 클로라이드 대신에 5-메틸-이소옥사졸-3-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(5-메틸-이소옥사졸-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.27(7H, m), 2.13-2.35 (6H, m), 4.78 (1H, q), 5.40-5.60 (1H, br), 6.84-6.86 (1H, d), 7.05 (1H, t), 7.22-7.38 (7H, m).

MS m/z: 404 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(2-메틸-티오펜-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드(A-146)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2-메틸-티오펜-3-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(2-메틸-티오펜-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01-1.27(7H, m), 2.13-2.39 (6H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 5.40-5.60 (1H, br), 6.31-6.45 (2H, m), 6.60-6.83 (2H, m), 7.02-7.38 (6H, m).

MS m/z: 420 (M+1).

(±)-시스-부트-3-엔산 [1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-페닐-아미드(A-147)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 부트-3-에노일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-부트-3-엔산 [1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-페닐-아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98-1.17(4H, m), 2.13-2.29 (1H, m), 2.98-3.15 (2H, m), 4.60-4.78 (1H, m), 4.98-5.20 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 5.70-5.91 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.75-7.46 (11H, m).

MS m/z: 429 (M+1).

(±)-시스-N-{1-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드(A-148)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-{1-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t), 1.23-1.25 (4H, m), 2.17-2.39 (3H, m), 4.78-4.80 (1H, m), 5.40-5.60 (1H, br), 7.03-7.09 (3H, m), 7.10-7.22 (4H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.97-8.02 (2H, m).

MS m/z: 485 (M+1).

(±)-시스-N-(1-벤조일-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드(A-150)

2-푸로일 클로라이드 대신에 벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-(1-벤조일-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, d), 1.58-1.69 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.22-2.37 (1H, m), 4.72-4.86 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 6.49 (1H, d), 6.88 (1H, t), 7.13-7.46 (12H, m).

MS m/z: 385 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-151)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-클로로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, d), 1.61 (1H, br s), 2.03 (3H, s), 2.24-2.36 (1H, m), 4.71-4.83 (1H, m), 5.51-5.69 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.93 (1H, t), 7.12-7.28 (7H, m), 7.35-7.40 (4H, m).

MS m/z: 419 (M)

(±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-152)

2-푸로일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, d), 1.65 (1H, br s), 2.03 (3H, s), 2.24-2.37 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.66-4.84 (1H, m), 5.53-5.70 (1H, m), 6.50-6.54 (1H, d), 6.68 (2H, d), 6.89-6.96 (1H, m), 7.05-7.55 (9H, m).
MS m/z: 415 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(2-메틸-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-153)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2-톨루오일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(2-메틸-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, d), 1.60-1.64 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.03-2.3 (4H, m), 4.77-4.89 (1H, m), 5.41-5.58 (1H, m), 6.38-6.44 (1H, m), 6.79 (1H, t), 6.91-7.14 (4H, m), 7.16-7.28 (4H, m), 7.28-7.41 (3H, m).
MS m/z: 399 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-154)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3,5-디메틸-이소옥사졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, d), 1.57-1.81 (3H, m), 1.96-2.03 (5H, m), 2.15-2.63 (3H, m), 4.66-4.81 (1H, m), 5.41-5.50 (1H, m), 6.12 (1H, d), 7.03-7.15 (1H, m), 7.24-7.48 (7H, m).
MS m/z: 404 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-155)

2-푸로일 클로라이드 대신에 이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 계를 용리제로 사용하는 키랄 HPLC에 의해서 (±)-시스-N-[1-(이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 분리시킴으로써, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-[1-(이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(각각 A-70 및 A-71)를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, d), 1.64 (1H, s), 1.96 (3H, s), 2.21-2.31 (1H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 5.34-5.44 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.21-7.35 (7H, m), 8.04-8.08 (1H, m).

MS m/z: 376 (M+1).

(±)-시스-N-(1-시클로헥산카르보닐-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드(A-157)

2-푸로일 클로라이드 대신에 시클로헥산카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-(1-시클로헥산카르보닐-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, d), 1.13-1.27 (3H, m), 1.31-1.47 (2H, m), 1.58-1.89 (7H, m), 1.99 (3H, s), 2.14-2.24 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 5.24-5.29 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.34-7.42 (4H, m).

MS m/z: 391 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(피리딘-4-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-158)

2-푸로일 클로라이드 대신에 이소니코티노일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(피리딘-4-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, d), 2.04 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 5.56-5.67 (1H, m), 6.45-6.48 (1H, m), 6.92 (1H, t), 7.08 (2H, d), 7.19-7.27 (3H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 8.49 (2H, d).

MS m/z: 386 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-159)

2-푸로일 클로라이드 대신에 2,5-디메틸-2H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, d), 2.02 (3H, m), 2.07 (3H, m), 2.23-2.32 (2H, m), 4.68-4.76 (1H, m), 5.50 (1H, s), 6.66 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.21-7.28 (4H, m), 7.34-7.48 (4H, m).

MS m/z: 404 (M+1).

(±)-시스-N-[2-메틸-1-(피리딘-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드(A-160)

2-푸로일 클로라이드 대신에 피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[2-메틸-1-(피리딘-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, d), 1.93-2.03 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.32 (1H, br s), 4.78-4.86 (1H, m), 5.60-5.61 (1H, m), 6.51 (1H, d), 6.86 (1H, t), 6.99 (1H, d), 7.14-7.50 (9H, m), 8.53 (1H, d).

MS m/z: 385 (M+1).

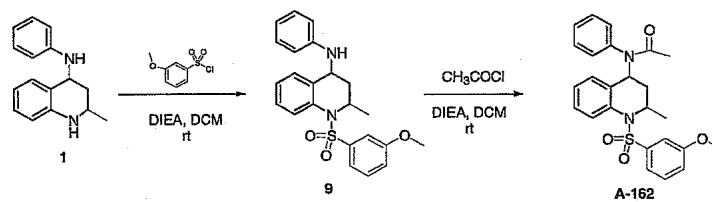
(±)-시스-N-[1-(이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아מיד (A-161)

2-푸로일 클로라이드 대신에 이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95-1.20 (5H, m), 2.10-2.30 (4H, m), 4.69-4.74 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 5.96 (1H, s), 6.75 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.25-7.38 (8H, m), 8.06 (1H, s).

MS m/z: 390 (M+1).

반응식 5



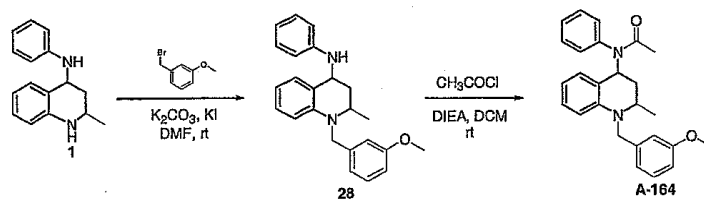
(±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤젠술포닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아מיד (A-162)

2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시-벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤젠술포닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.4 (3H, d), 1.4 (1H, m), 1.9 (3H, s), 2.0 (1H, m), 3.6 (3H, s), 4.1 (1H, m), 6.4 (1H, m), 6.9-7.4 (12H, m), 7.7 (1H, d).

MS m/z: 451 (M+1).

반응식 6



(±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤질)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아מיד (A-164)

디메틸포름아미드에 (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀-4-일)아닐린을 용해시키고, 탄산칼륨(1.0-10.0 당량), 1-브로모메틸-3-메톡시-벤젠(1.1-3.0 당량) 및 촉매량의 요오드화칼륨을 첨가한 후에, 실온에서 18시간 동안 교반

시킴으로써, (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤질)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다. 반응 혼합물을 여과하여 무기 염류를 제거하고, 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔상에서 헥산-에틸 아세테이트(5-20%)의 농도구배로 용리시켜 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서, 상응하는 아닐린을 전술한 바와 같이 일반 과정 A에 따라 아실화시켜, (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤질)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.90(1H,m; 2H, m), 2.00 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.60(3H,s), 4.30 (1H, m), 6.30 (1H, complex), 6.90 (1H, t), 6.90-7.40 (10H, m).
MS m/z: 443 (M+1).

(±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드(A-165)

1-브로모메틸-3-메톡시-벤젠 대신에 벤질 브로마이드를 사용하여, 상기 화합물 A-164의 합성에 대해 기술된 과정에 따라서, (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.90(1H,m; 2H, m), 2.00 (3H, s), 3.33 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.30 (1H, m), 6.70 (1H, t), 6.90-7.40 (11H, m).
MS m/z: 413 (M+1).

(±)-시스-N-(1-에틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드(A-166)

1-브로모메틸-3-메톡시-벤젠 대신에 에틸 브로마이드를 사용하여, 상기 화합물 A-164의 합성에 대해 기술된 과정에 따라서, (±)-시스-N-(1-에틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t), 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.40 (1H, m), 1.90-2.00 (중첩 3H, s; 1H, m), 3.20 (1H, m), 3.40 (1H, q), 3.60 (1H, m), 4.60 (1H, s), 6.20 (1H, br,m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.00-7.50 (7H, m).
MS m/z: 309 (M+1).

(±)-시스-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산 메틸 에스테르 (A-167)

(±)-시스-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산 메틸 에스테르를 1-브로모메틸-3-메톡시-벤젠 대신에 브로모-아세트산 메틸 에스테르를 사용하여, A-164의 합성에 대해 기술된 방법에 따라서 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.80(1H,m, 2.00 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.70(3H,s), 3.90(2H, s), 4.50 (1H, m), 6.10 (1H, t), 6.20 (1H,d), 6.75 (1H, m), 6.90-7.10 (3H, complex), 7.20-7.50 (3H, m).
MS m/z: 353 (M+1).

(±)-시스-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산 (A-168)

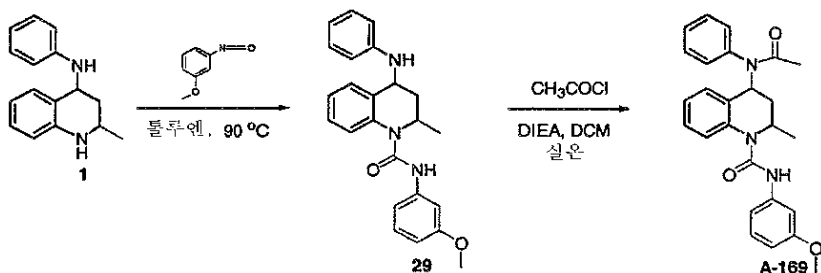
(±)-시스-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산을 (±)-시스-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산 메틸 에스테르로부터 제조하였다. (±)-시스-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산 메틸 에스테르의 용액에 1.0 N 수산화나트륨 수

용액을 첨가하고, 80℃로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수성 혼합물을 pH 6.0으로 염산 (1N)을 사용하여 산성화시킨 다음, 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기물을 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 여과하고 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20(3H, d; 중첩 1H, t), 1.80(1H, m, 2.00(3H, s), 3.40(1H, m), 3.90(2H, s), 4.50 (1H, m), 6.10 (1H, t), 6.20 (1H,d), 6.75 (1H, m), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.50 (3H, m).

MS m/z: 339(M + 1).

반응식 7



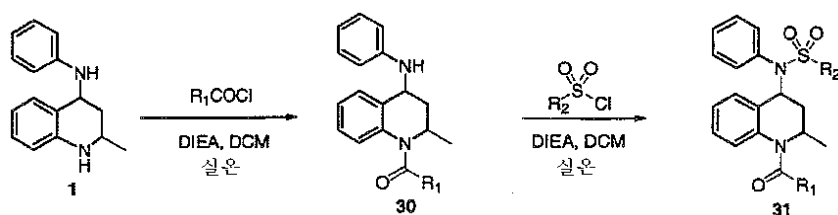
(±)-시스-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드 (A-169)

(±)-시스-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 (3-메톡시-페닐)-아미드를 하기 방법에 따라서 2-푸로일 클로라이드 대신에 3-메톡시페닐이소시아네이트를 사용하여, 일반 과정 A에 따라 제조하였다. 톨루엔 중의 (±)-시스-(3-메톡시-페닐)-(2-메틸-4-아닐리노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-메탄올 (0.1 g, 0.42 mmol)의 용액에 3-메톡시페닐이소시아네이트 (0.056 mL, 0.4255 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 구배 용리 헥산-에틸 아세테이트 (80%/20%)를 이용하는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 38%의 목적 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1 (3H, d), 1.2 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.5 (1H, m), 5.4 (1H, m), 6.6 (1H, d), 6.8 (2H, m) 7.1-7.5 (11H, m).

MS m/z: 430 (M + 1).

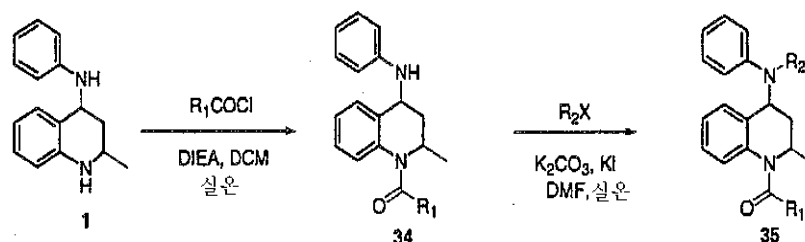
반응식 8



(±)-시스-N-(1-알킬/아로일-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-N-페닐-알킬/아릴 술폰아미드

(±)-시스-1-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-알카논 또는 (±)-시스-(2-메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-아릴-메탄올을 아세틸 클로라이드 대신에 술폰일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 A에 따라서 화합물 1로부터 제조할 수 있다.

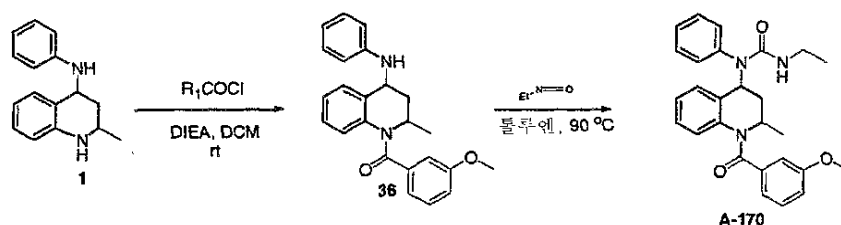
반응식 9



(±)-시스-1-[4-(알킬-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-알카논 또는 (±)-시스-1-[4-(알킬-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아릴 메타논

(±)-시스-1-[4-(알킬-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-알카논 또는 (±)-시스-1-[4-(알킬-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-아릴 메타논을 일반 과정 A에 따라, 아세틸 클로라이드 대신에 상응하는 알킬 클로라이드를 사용하여, A-164의 합성에서의 알킬화 방법에 따라 화합물 1로부터 제조할 수 있다. 화합물 35의 대표적인 예가 하기 표에 기재되어 있다.

반응식 10



(±)-시스-3-에틸-1-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-1-페닐-우레아 (A-170)

(±)-시스-3-에틸-1-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-1-페닐-우레아를 일반 과정 A에 따라서 아세틸 클로라이드 대신에 에틸 이소시아네이트를 사용하여 하기 방법으로 제조하였다. DMF 중의 (±)-시스-(3-메톡시-페닐)-(2-메틸-4-아닐리노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-메타논 용액에 에틸 이소시아네이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 헥산-에틸 아세테이트 (5-20%) 농도구배를 용리제로 사용하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05-1.20 (3H,t; 중첩 3H, d; and 1H, t), 2.35 (1H, m), 3.30 (2H,q), 3.67 (3H,s), 4.36 (1H, t), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.80 (1H,d), 6.85 (2H, complex), 7.00 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.35-7.50 (6H, m).

MS m/z: 444 (M + 1).

화합물 A-163, A-171- A-232를 반응식 1 내지 10에 기재된 반응식, 일반 과정 A 및 본원에 기재된 그 밖의 사항에 의해서 제조할 수 있다. 당업자라면 더 이상의 통상적인 실험 없이도 본원에 기재된 본 발명의 특정한 양태에 대한 많은 등가물을 인지하거나 명확히 알 수 있을 것이다.

표 1: 일반 과정 A로부터 유래한 화합물

No.		No.		No.		No.	
A-1		A-11		A-21		A-31	
A-2		A-12		A-22		A-32	
A-3		A-13		A-23		A-33	
A-4		A-14		A-24		A-34	
A-5		A-15		A-25		A-35	
A-6		A-16		A-26		A-36	
A-7		A-17		A-27		A-37	
A-8		A-18		A-28		A-38	
A-9		A-19		A-29		A-39	
A-10		A-20		A-30		A-40	

No.		No.		No.		No.	
A-41		A-51		A-61		A-71	
A-42		A-52		A-62		A-72	
A-43		A-53		A-63		A-73	
A-44		A-54		A-64		A-74	
A-45		A-55		A-65		A-75	
A-46		A-56		A-66		A-76	
A-47		A-57		A-67		A-77	
A-48		A-58		A-68		A-78	
A-49		A-59		A-69		A-79	
A-50		A-60		A-70		A-80	

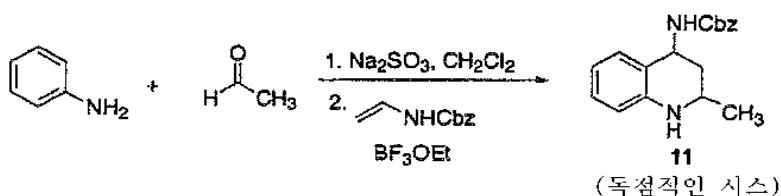
No.		No.		No.		No.	
A-81		A-91		A-101		A-111	
A-82		A-92		A-102		A-112	
A-83		A-93		A-103		A-113	
A-84		A-94		A-104		A-114	
A-85		A-95		A-105		A-115	
A-86		A-96		A-106		A-116	
A-87		A-97		A-107		A-117	
A-88		A-98		A-108		A-118	
A-89		A-99		A-109		A-119	
A-90		A-100		A-110		A-120	

No.		No.		No.		No.	
A-121		A-131		A-141		A-151	
A-122		A-132		A-142		A-152	
A-123		A-133		A-143		A-153	
A-124		A-134		A-144		A-154	
A-125		A-135		A-145		A-155	
A-126		A-136		A-146		A-156	
A-127		A-137		A-147		A-157	
A-128		A-138		A-148		A-158	
A-129		A-139		A-149		A-159	
A-130		A-140		A-150		A-160	

No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure
A-161		A-171		A-181		A-191	
A-162		A-172		A-182		A-192	
A-163		A-173		A-183		A-193	
A-164		A-174		A-184		A-194	
A-165		A-175		A-185		A-195	
A-166		A-176		A-186		A-196	
A-167		A-177		A-187		A-197	
A-168		A-178		A-188		A-198	
A-169		A-179		A-189		A-199	
A-170		A-180		A-190		A-200	

No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure
A-201		A-211		A-221		A-231	
A-202		A-212		A-222		A-232	
A-203		A-213		A-223			
A-204		A-214		A-224			
A-205		A-215		A-225			
A-206		A-216		A-226			
A-207		A-217		A-227			
A-208		A-218		A-228			
A-209		A-219		A-229			
A-210		A-220		A-230			

반응식 11



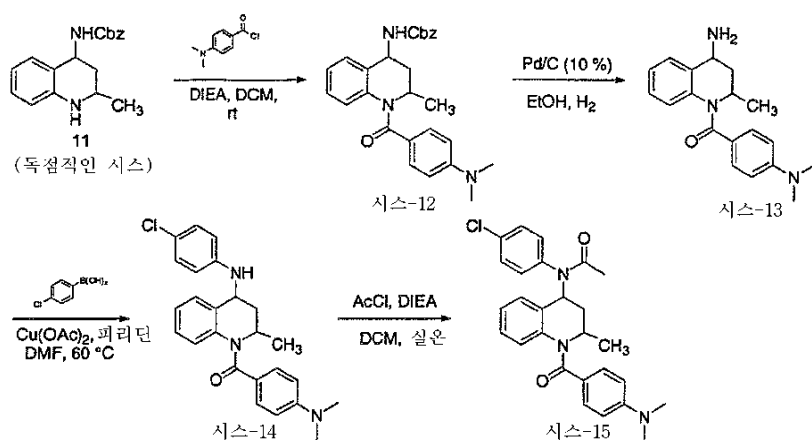
(±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (11)

아닐린 (3.64 mL, 39.97 mmol, 1.0 당량)을 메틸렌 클로라이드 (100 mL)에 용해시키고 Na_2SO_4 (2 g)을 첨가하고 -25°C 로 냉각시켰다. 아세트알데히드 (2.23 mL, 39.97 mmol, 1.0 당량)를 용액에 첨가하고 1 시간 동안 -25°C 에서 교반하였다. 황산나트륨을 제거하고, N-비닐-카르바산 벤질 에스테르 (7.07g, 39.97 mmol, 1.0 당량)을 -25°C 의 여액에 첨가한 다음, 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (0.50 mL, 3.9 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -25°C 에서 1 시간 동안 교반시키고, 이어서, 실온으로 가온하여 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 Biotage 플래쉬 시스템 (20% 에틸 아세테이트/80% 헥산)으로 정제하여, 4.0 g, 33 %의 (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르를 백색 고형물로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (m, 5H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (t, 1H, C7-H), 6.68 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.17 (bs, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.47 (q, 1H), 1.21 (d, 3H).

일반 과정 B

반응식 12



(±)-시스-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바산 벤질 에스테르 (12)

실온의 메틸렌 클로라이드 (20 mL)중의 (±)-시스-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (500 mg, 1.68 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (542 mg, 749 uL, 4.2 mmol)을 첨가한 다음, 4-디메틸아미노 벤조일 클로라이드를 첨가하고, 출발물질이 존재하지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (수성) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시켜, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산 내지 70% 헥산/30% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 아미드 (665 mg, 89 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (d, 3 H), 1.36 (m, 1 H), 2.75 (ddd, 1 H), 2.91 (s, 6 H), 4.79 – 4.92 (m, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 6.43 (d, 2 H), 6.65 (d, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 7.07 – 7.18 (m, 5 H), 7.2 – 7.48 (m, 4 H).

MS m/z: 444 (M + 1).

(±)-시스-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-4-아미노퀴놀린(13)

(±)-시스-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바산 벤질 에스테르 (665 mg, 1.49 mmol)을 에탄올 (30 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 진공시키고 아르곤으로 도로채웠다. 촉매량의 탄소상의 팔라듐(10 %)를 첨가하였다. 용기를 다시 한번 비우고, 이때 밸런으로부터의 수소로 용기를 도로채웠다. 반응물을 이어서 수소대기하에 밤새 실온에서 반응시켰다. 반응물을 주의해서 여과하여 10% 용적으로 농축시켰다. 생성된 농축용액을 아크로디스크 (Acrodisc)를 통해서 여과하고, 농축시켜 미정제 아민 (423 mg, 92 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 – 1.40 (m, 4 H), 2.76 (ddd, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 4.08 (dd, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 6.42 (d, 2 H), 6.64 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 7.08 – 7.23 (m, 5 H), 7.52(d,1H).

MS m/z: 310 (M + 1).

(±)-시스-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-4-(N-4-클로로페닐)아미노퀴놀린 (14)

DMF (15 mL, 무수)중의 (±)-시스-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-4-아미노퀴놀린 (423 mg, 1.36 mmol)의 용액에 4-클로로페닐붕산 (425 mg, 2.72 mmol), 피리딘 (322 mg, 330 uL, 4.08 mmol) 및 구리(II)아세테이트 (494 mg, 2.72 mmol)를 첨가하였다. 이중상의 녹색 혼합물을 공기 개방하에 1 시간 동안 교반하고, 이어서, 60°C로 가온하고, 밤새(14시간) 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 신속하게 교반된 에틸 아세테이트 (150 mL)에 붓고; 고형물을 여과하여 제거하였다. 추출물을 물로 수회 세척하고, 이어서 염수로 1회 세척하였다. 추출물을 이어서

무수 황산나트륨을 이용하여 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 헥산 내지 50/50 헥산/에틸 아세테이트 구배)로 정제하여, 아닐린 생성물(120 mg, 22 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (d, 3 H), 1.36 (ddd, 1 H), 2.82 (ddd, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 4.90 (br s, 1 H), 4.41 (br d, 1 H), 4.87 (ddd, 1 H), 6.65 (d, 2 H), 6.62 – 6.76 (m, 3 H), 6.97 – 7.11 (m, 2 H), 7.17 – 7.29 (m, 5 H).

MS m/z: 420 (M + 1)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (15)

메틸렌 클로라이드 (2 mL)중의 (±)-시스-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-4-(N-4-클로로 페닐)아미노퀴놀린 (120 mg, 0.29 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (37 mg, 0.051 mL, 0.29 mmol)을 첨가한 다음, 아세틸 클로라이드 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화수용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 건조제를 감압하에 여과에 의해서 제거하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(100 % 헥산 – 25/75 헥산/에틸 아세테이트 구배)로 정제하여, 순수한 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (45 mg, 34 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 – 1.33 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.24 – 2.39 (m, 1 H), 2.94 (s, 6 H), 4.75 (ddd, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 6.44 (d, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.07 – 7.36 (m, 6 H), 7.40 (d, 2 H).

MS m/z: 420 (M + 1)

(±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-o-톨릴-아세트아미드 (B-1)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 2-톨릴붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-o-톨릴-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (d, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.80 (sextet, 1H), 5.55 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.15–7.37 (m, 6H).

MS m/z: 429 (M+1)

N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-2)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-9 및 B-8, 각각)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (d, 3H), 1.25 (t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.80 (sextet, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.74(s, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.14–7.30 (m, 5H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 449 (M+1)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-3)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S, 4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-7 및 B-6, 각각)를 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDC1₃) δ: 1.11 - 1.24 (m, 4 H), 2.03 (s, 3 H), 2.22 - 2.35 (m, 1 H), 4.73 (ddd, 1 H), 5.52 (br s, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1H), 7.21 (d, 2 H), 7.27 - 7.43 (m, 5 H).

MS m/z: 425 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2, 3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-이소부티르아미드 (B-4)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 5-메틸-2-티오펜카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 이소부티릴 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-이소부티르아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-이소부티르아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-이소부티르아미드 (B-11 및 B-10 각각)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.13 (d, 6H), 1.16 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.60 (septet, 1H), 4.66 (sextet, 1H), 5.50 (bs, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (bs, 2H).

MS m/z: 468 (M+ 1)

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-플루오로-페닐)-프로피온아미드 (B-5)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 4-클로로페닐붕산 대신에 4-플루오로페닐붕산을, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-플루오로-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.14 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 4.75 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H, 6.87 (m, 3H), 7.10-7.26 (m, 8H).

MS m/z: 435 (M+1)

(±)-시스-N-(4-클로로-3-메틸-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-12)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-클로로-3-톨릴붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-3-메틸-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (t, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.69 (sextet, 1H), 5.49 (bs, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.79 (t, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.05-7.22 (m, 6H).

MS m/z: 465 (M+ 1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온아미드 (B-13)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-트리플루오로메틸페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-트리플루오로-메틸-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (t, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.20 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 4.79 (sextet, 1H), 5.62 (bs, 1H), 6.49 (d; 1H), 6.87 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 6H), 7.41 (d, 1H), 7.69 (d, 1H).

MS m/z: 485 (M+ 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-14)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-18 및 B-17, 각각)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.25 (t, 1H), 2.29 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.74 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.14-7.28 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 463 (M+ 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-15)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-34 & B-35, 각각)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (d, 3H), 1.25 (t, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.74 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.14-7.28 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 449 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-16)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드 (0.548 g, 0.001 mol)를 디클로로메탄에 용해시키고, BBr_3 (디클로로메탄중의 1.0 M, 10 mL)의 용액을 첨가하고; 반응물을 실온에서 4 시간 동안 또는 출발물질이 잔류하지 않을 때까지 교반하였다. 반응물을 이어서 NaHCO_3 포화용액으로 주의해서 세척하고 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 페놀을 농축시키고 잔류물을 100 % EtOAc를 사용하는 Biotage 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고형물을 74 % 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (d, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.19 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 4.74 (sextet, 1H), 5.54 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H).

MS m/z: 415 (M+1).

(±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-p-톨릴-프로피온아미드 (B-21)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-톨릴붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-p-톨릴 프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.21 (m, 7 H), 2.11 - 2.54 (m, 6 H), 4.73 (ddd, 1 H), 5.56 (br s, 1 H), 6.37 d, 1 H), 6.8 - 7.0 (m, 3 H), 7.1 - 7.4 (m, 8 H).

MS m/z: 431 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-22)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 95% 헥산/5% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-26 & B-27, 각각)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.1 (m, 1 H), 2.0 (d, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 4.7 (m, 1 H), 5.6 (m, 1 H), 6.5 (d, 1H), 6.7-7.0 (m, 3H), 7.1-7.4 (m, 8 H).

MS m/z: 436 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-24)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 5-메틸-2-티오펜카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템으로 용리시키는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-28 및 B-25, 각각)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, d), 2.3 (1H, m), 2.4 (3H, s), 4.7(1H, m), 5.6 (1H, m), 6.4 (1H, m), 6.6 (1H, m), 7.0 (1H, m), 7.1 (1H, m), 7.2-7.4 (6H, m).

MS m/z: 439 (M+ 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-29)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 5-메틸-2-티오펜카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (7H, m), 2.1-2.3 (3H, m), 2.3 (3H, s), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.2-6.4 (2H, m), 6.8-7.4 (8H, m).

MS m/z: 452 (M+ 2).

(±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르 (B-30)

(±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (140 mg, 0.31 mmol)를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (오일중의 60 %, 32 mg, 0.81 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 에틸 4-브로모부티레이트 (207 mg, 1.06 mmol)를 첨가하고 반응물을 밤새 교반하였다. 에탄올을 첨가하고 반응물을 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(80/20 헥산/에틸 아세테이트 - 50/50 헥산/에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 생성물(171 mg, 0.304 mmol, 98 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (7H, m), 1.3 (3H, t), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, m), 2.5 (2H, t), 3.9 (2H, t), 4.2 (2H, q), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (6H, m), 7.4 (2H, m).

MS m/z: 563 (M+ 1).

(±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 (B-31)

(±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산을 (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르

보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. 탄산칼륨 (300 mg)을 물(5 mL)에 용해시키고, (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐]-아미노}-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르 (171 mg, 0.303 mmol)를 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, 이를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 진공하에 제거하고, 염산 (1 N)을 산성이 될 때까지 첨가하였다. 디클로로메탄을 첨가하고, 2회 추출하고; 합쳐진 유기물을 황산마그네슘을 이용하여 건조시켜, 여과하고 농축시켜 카르복실산 (50 mg, 31 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (7H, m), 2.0 (2H, m), 2.3 (2H, m), 2.4 (3H, m), 3.3 (1H, s), 4.0 (2H, t), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (3H, m), 7.4-7.6 (5H, m).

MS m/z : 535 ($M+1$).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-프로피온아미드 (B-32)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-프로피온아미드를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (700 mg, 1.42 mmol)를 실온에서 DMF (10 mL)에 용해시켰다. 수산화나트륨 (오일중의 60 %, 227 mg, 5.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 브로모아세트니트릴 (850 mg, 7.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 에탄올을 첨가하고 반응물을 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(30/70 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여, 생성물(320 mg, 42 %)을 수득하였다.

니트릴(140 mg, 0.25 mmol)을 톨루엔에 용해시키고, 나트륨 아지드 (160 mg, 2.5 mmol) 및 트리에틸암모늄 히드로클로라이드 (345 mg, 2.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가한 다음, 산성이 될 때까지 염산(1 N)을 첨가하였다. 수용액을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과하여, 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 에테르/헥산으로 분쇄하여 백색 고형물(82 mg, 63 %)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (7H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 4.8 (1H, m), 5.2 (2H, dd), 5.6 (1H, m), 6.7 (2H, m), 6.9 (1H, t), 7.1 (2H, d), 7.2-7.6 (7H, m).

MS m/z : 531 ($M+1$).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-이소부톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-33)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-이소부틸옥시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-이소부톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9-1.0 (8H, m), 1.2 (3H, d), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.6 (2H, d), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.6 (2H, d), 6.9 (1H, m), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z : 491 ($M+1$).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (B-37)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (700 mg, 1.42 mmol)를 실온에서 DMF (10 mL)에 용해시켰다. 수산화나트륨 (오일중의 60 %, 227 mg, 5.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 브로모아세트니트릴 (850 mg, 7.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 에탄올을 첨가하고 반응물을 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(30/70 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여, 생성물(320 mg, 42 %)을 수득하였다.

일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (210 mg, 0.484 mmol)를 실온에서 DMF (10 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (1g, 7.1 mmol)을 첨가한 다음, 3-브로모-2,2-디메틸-프로판-1-올 (813 mg, 4.84 mmol)을 첨가하고, 반응물을 95℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(95/5 디클로로메탄/에틸 아세테이트 - 70/30 디클로로메탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 순수한 에스테르를 수득하였다 (110 mg, 44 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.0 (6H, s), 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 1.7 (1H, br), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.5 (2H, s), 3.7 (2H, s), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (7H, m), 7.4 (1H, d).

MS m/z: 521 (M+ 1).

(±)-시스-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (B-38)

(±)-시스-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (400 mg, 0.92 mmol)를 실온에서 DMF (25 mL)중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (1g, 7.1 mmol)을 첨가한 다음, 3-브로모-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (400 mg, 0.92 mmol)를 첨가하고, 반응물을 95℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(95/5 디클로로메탄/에틸 아세테이트 - 70/30 디클로로메탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 순수한 에스테르를 수득하였다 (40 mg, 8 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 1.3 (6H, s), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.7 (3H, s), 3.9 (2H, dd), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (7H, m), 7.4 (1H, d).

MS m/z: 549 (M+ 1).

(±)-시스-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-아세트산 (B-39)

(±)-시스-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-아세트산을 (±)-시스-N-(4-시아노메틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 제조하였다. 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-(페닐붕산)-아세트니트릴을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-시아노메틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. (±)-시스-N-(4-시아노메틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 에탄올 (4 mL)에 용해시키고, 수산화칼륨(0.3mL 물중의 120 mg)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 에탄올을 진공하에 제거하고, 염산 (1 N)을 산성이 될 때까지 첨가하였다. 디클로로메탄을 첨가하고, 2회 추출하고; 합쳐진 유기물을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, HPLC로 정제한 후에 카르복실산 (30 mg)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.8 (3H, s), 4.8 (1H, m), 5.7 (1H, m), 6.5 (1H, m), 6.6 (2H, m), 6.9 (1H, m), 7.1-7.3 (8H, m).

MS m/z: 495 (M+ 23).

(±)-시스-3-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산 (B-40)

(±)-시스-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-아세트산에 대한 방법을 따르되 4-(페닐붕산)-아세트니트릴 대신에 3-시아노페닐붕산을 사용하여, (±)-시스-3-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산을 제조하였다.

메탄올과 물중의 1N NaOH를 사용하는 염기성 니트릴 가수분해에 의해서 카르복실산과 일차 아미드, (±)-시스-3-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤즈아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.6 (2H, d), 6.9 (2H, m), 7.1-7.5 (5H, m), 7.9-8.2 (2H, m).

MS m/z: 481 (M+ 23).

(±)-시스-3-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤즈아미드 (B-41)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.8 (1H, m), 5.7 (1H, m), 6.5 (1H, m), 6.6 (2H, m), 6.9 (1H, m), 7.1-7.3 (4H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m).

MS m/z: 480 (M+ 23).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(이속사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-44)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 5-이속사졸카르보닐 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(이속사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, d; 중첩 3H, t, 및 1H, t), 2.30 (중첩 2H, q; and 1H, m), 4.75 (1H, m), 5.45 (1H, m), 6.00 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.10-7.40 (7H, m), 8.05 (1H, s).

MS m/z: 424 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-시클로펜틸옥시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-45)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-시클로펜틸옥시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. 디메틸포름아미드중의 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 용액에 시클로펜틸 브로마이드, 탄산칼륨 (3.0 당량), 요오드화칼륨(촉매량)을 첨가하고, 65℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 무기염을 제거하고 농축시켰다. 미정제 혼합물을, 에틸 아세테이트- 메탄올 (2-20% 메탄올)의 농도구배를 용리제로 사용하는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.57 (2H, m), 1.79 (3x2H, m), 2.04(3H,s), 2.30(1H,m), 4.60- 4.80 (1H, q, 1H, m), 5.60 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.10-7.30 (9H, m), 7.40 (1H,d).

MS m/z: 504 (M + 1).

(±)-시스-N-{1-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (B-46)

(±)-시스-N-{1-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메

틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (1.07 g, 2.39 mmol)를 피리딘 (5 mL)에 용해시키고, 트리플루오로-메탄술폰산 무수물 (703 μ L, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 반응물을 에테르와 물 사이에 분배시키고, 수성층을 에테르로 3 회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 미정제 트리플레이트를 실리카 겔 크로마토그래피 (70/30 헥산/에틸 아세테이트 - 40/60 헥산/에틸 아세테이트 구배)로 정제하여, (1.0g 74%)의 순수한 물질을 수득하였다.

톨루엔 중의 트리플레이트, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP, 탄산세슘, 18-크라운-6 에테르에 N-아세틸 피페라진을 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite 를 통해서 여과하고 농축시켰다. 미정제 혼합물을, 에틸 아세테이트-메탄올 (2-20%)의 농도 구배를 용리제로 사용하는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.35 (1H, m), 3.20(2x2H,m), 3.60 (2H, t), 3.70 (2H, t), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.10-7.40 (9H, m).

MS m/z: 546 ($\text{M} + 1$).

($\pm$)-시스-N-(3-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-50)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 3-클로로페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-(3-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.26 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.25 - 2.39 (1H, m), 4.69 - 4.88 (1H, m), 5.47 - 5.68 (1 H, broad), 6.49 (1 H, d), 6.84-6.97 (4 H, m), 7.18 - 7.42 (7 H, m).

MS m/z 437(M^+), 439($\text{M}+2$).

($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-페녹시-페닐)-아세트아미드 (B-51)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-페녹시페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-페녹시-페닐)-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.18 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.34-2.38 (1H, m), 4.74-4.82 (1H, m), 5.29(1H, br), 6.47 (1H, d), 6.83-7.40(16H, m).

MS m/z: 496 ($\text{M} + 1$).

($\pm$)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-피리딘-2-일-아세트아미드 (B-52)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시 벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-피리딘-2-일-아세트아미드를 제조하였으며, 4-클로로페닐 대신에 N-피리디닐을 합성하는 것은 하기 방법을 이용하여 수행하였다.

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 당량), 및 rac-BINAP (0.1 당량)을 탈기된 톨루엔이 함유된 플라스크에 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 2-브로모피리딘 (1.1 당량) 및 NaO^tBu (1.1 당량)을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. ($\pm$)-시스-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메타논을 탈기된 톨루엔에 용해시키고, 상기 용액에 첨가하고, 100 $^\circ\text{C}$ 로 17 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에테르로 희석시키고, Celite 로 여과하고 농축시켰다. 화합물을

20% EtOAc/80% 헥산에서 30% EtOAc/70 %헥산에서 그리고 다시 50 % EtOAc/50% 헥산을 사용하는 Biotage 시스템으로 정제하여 43%의 생성물을 수득하였다. (±)-시스-(3-메톡시-페닐)-[2-메틸-4-(피리딘-2-일아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-메타논을 상기된 바와 같이 아세틸 클로라이드로 아세틸화시켜, (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-피리딘-2-일-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (d, 3H), 1.24 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.81 (sextet, 1H), 5.65 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.56 (s, 1H).

MS m/z: 416.0 (M+ 1).

(±)-시스-N-시클로헥실-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-53)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시 벤조일 클로라이드를 사용하여 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-시클로헥실-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였으며, 4-클로로페닐 대신에 N-시클로헥실을 합성하는 것은 하기 방법을 이용하여 수행하였다.

(±)-시스-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메타논 (1.0 당량), 및 시클로헥사논 (1.0 당량)을 에탄올에 용해시키고, 촉매량의 아세트산을 첨가하였다. 반응물을 약 30 분 동안 교반하고 NaBH₄ (1.0 당량)을 첨가하고, 추가로 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 NaBH₄ 를 첨가하고(1.0 당량), 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, CH₂Cl₂와 1N NaOH사이에 분배시켰다. 유기물을 분리하고, Na₂SO₄상에서 건조시켜, 여과하고 농축시켰다. 화합물을 30% EtOAc/70% 헥산에서 50 % EtOAc/50% 헥산을 사용하는 Biotage 시스템으로 정제하여 96 %의 생성물을 수득하였다. 시스-(±)-N-(4-시클로헥실아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메타논을 상기된 바와 같이 아세틸 클로라이드로 아세틸화시켜, 시스-(±)-N-시클로헥실-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.45 (m, 6H), 1.5-1.75 (m, 3H), 1.85-2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.5 (q, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 4.3 (dd, 1H), 4.90 (sextet, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.7 (d, 1H) < 6.8 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.0 (m, 3H).

MS m/z: 421 (M+ 1).

(±)-시스-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-54)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시 벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였으며, 4-클로로페닐 대신에 N-4-클로로피리디닐을 부가하는 것은 하기 방법을 이용함으로써 수행되었다.

플라스크에 탈기된 톨루엔 중의 Pd₂(dba)₃ (0.05 몰당량), 및 rac-BINAP (0.1 당량)를 첨가하고, 1 시간 동안 교반시켰다. 상기 용액에 2,5-디클로로피리딘피리딘 (1.1 당량) 및 NaO^tBu (1.1 당량)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 상응하는 아민, (±)-시스-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메타논을 탈기된 톨루엔에 용해시키고, 60℃로 40 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에테르로 희석시키고, Celite 로 여과하여 농축시켰다. 화합물을 20% EtOAc/80% 헥산에 의한 Biotage 시스템으로 정제하여 45 %의 생성물을 수득하였다. (±)-시스-[4-(5-클로로-피리딘-2-일아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-[3-메톡시-페닐]-메타논을 상기된 바와 같이 프로피오일 클로라이드로 아세틸화시켜, (±)-시스-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.31 (m, 3H), 4.79(sextet, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H).

MS m/z : 452 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,5-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-55)

아닐린 대신에 3-톨루이딘을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,5-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 반응은 비선택적이었으며, 또한 ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 1:1 혼합물로 생성물과 함께 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07(d, 3H), 1.25(t, 1H), 1.91(s, 3H), 2.15(m, 1H), 2.43(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.26 (sextet, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.88 (d, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.44 (d, 1H).

MS m/z : 463.0 ($M+1$)

($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-56)

아닐린 대신에 3-톨루이딘을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 반응은 비-선택적이었고, 또한 ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,5-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 1:1 혼합물로 표제 화합물과 함께 수득하였다.

($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템을 용리제로 사용하는 키랄 HPLC에 의해서 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-58 및 B-57, 각각)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.26 (t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z : 463.5 ($M+1$)

($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-59)

아닐린 대신에 4-아니시딘을, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 - 1.22 (m, 7 H), 2.09 - 2.38 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.77 (ddd, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 6.41 - 6.50 (m, 2 H), 6.82 - 6.94 (m, 3 H), 7.16 - 7.32 (m, 4 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H).

MS m/z = 481 ($M+1$).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-60)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드의 제조에 대한 상기된 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.04 - 1.18 (m, 7 H), 2.07 - 2.41 (m, 5 H), 4.76 (ddd, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 6.27 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.70 - 6.91 (m, 3 H), 7.03 - 7.44 (m, 4 H).

MS m/z: 467 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-61)

아닐린 대신에 3-톨루이딘을, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.10 (m, 7 H), 2.04 (s, 3H), 2.14 - 2.32 (m, 3 H), 4.74 (ddd, 1H), 5.57 (br s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.81 - 6.98 (m, 4 H), 7.11 - 7.33 (m, 4 H), 7.31 - 7.43 (m, 2 H).

MS m/z: 465 (M + 1).

(±)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 메틸 에스테르 (B-62)

(±)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 메틸 에스테르를, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르를 제조하는데 사용된 페놀 알킬화 방법에 따라 제조하였다. 메틸 브로모아세테이트가 에틸-4-브로모부티레이트 대신에 사용되었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 - 1.22 (m, 7 H), 2.10 - 2.38 (m, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 4.58 (s, 3 H), 4.75 (m, 1 H), 5.54 (br s, 1 H), 6.39 (m, 2 H), 6.81 - 6.94 (m, 3 H), 7.18 - 7.35 (m, 5 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H).

MS m/z: 539 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-(2-디에틸아미노-에톡시)-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-63)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-(2-디에틸아미노-에톡시)-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르를 제조하는데 이용된 페놀 알킬화 방법에 따라 제조하였다. (2-브로모-에틸)-디에틸-아민이 에틸-4-브로모부티레이트 대신에 사용되었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 - 1.11 (m, 13 H), 2.09 - 2.38 (m, 3 H), 2.51 - 2.77 (m, 4 H), 2.79 - 2.92 (m, 2 H), 3.86 - 4.08 (m, 2 H), 4.76 (ddd, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 6.34 - 6.51 (m, 2 H), 6.78 - 6.94 (m, 3 H), 7.14 - 7.31 (m, 4 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H).

MS m/z : 566 ($M + 1$).

($\pm$)-시스-2-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (B-64)

($\pm$)-시스-2-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르를, ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드로부터 ($\pm$)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르를 제조하는데 이용된 페놀 알킬화 방법에 따라 제조하였다. 2-브로모-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르가 에틸-4-브로모부티레이트 대신에 사용되었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 - 1.28 (m, 10 H), 1.56 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 2.16 - 2.29 (m, 3 H), 4.73 (ddd, H), 5.56 (br s, 1 H), 6.31 - 6.39 (m, 2 H), 6.76 - 6.88 (m, 3 H), 7.16 - 7.22 (m, 4 H), 7.38 - 7.41 (m, 2 H).

MS m/z : 581 ($M + 1$).

($\pm$)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 (B-65)

($\pm$)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산을 ($\pm$)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 메틸 에스테르로부터 제조하였다. 메탄올 (3 mL) 중의 ($\pm$)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 메틸 에스테르 (83 mg, 0.155 mmol)의 용액에 수산화나트륨(물중의 1 M, 310 μL , 0.310 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 잔류 수용액의 pH를 1M 염산으로 6으로 조정하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨을 이용하여 건조시켜, 여과하고 농축시켜 카르복실산(76 mg, 94 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 - 1.26 (m, 7 H), 2.08 - 2.18 (m, 3 H), 4.58 (AB q, 2 H), 4.79 (ddd, 1 H), 5.57 (br s, 1 H), 6.40 (m, 2 H), 6.86 (m, 3 H), 7.09 - 7.30 (m, 4 H), 7.35 - 7.46 (m, 2 H), 8.18 (br s, 1 H).

MS m/z : 523 ($M - 1$).

($\pm$)-시스-2-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-2-메틸-프로피온산 (B-66)

($\pm$)-시스-2-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-2-메틸-프로피온산을, ($\pm$)-시스-2-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. ($\pm$)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산의 합성을 위한 방법에 기재된 비누화 조건이 이용되었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 - 1.21 (m, 7 H), 1.54 - 1.66 (m, 6 H), 2.12 - 2.37 (m, 3 H), 4.77 (ddd, 1 H), 5.53 (br s, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 6.66 - 6.92 (m, 1 H), 7.12 - 7.26 (m, 4 H), 7.43 (m, 2 H), 9.00 (br s, 1 H).

MS m/z: 553 (M + 1).

(±)-시스-N-[6-카르바모일메톡시-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드 (B-67)

(±)-시스-N-[6-카르바모일메톡시-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드를 (±)-시스-4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 메틸 에스테르로부터 제조하였다. 고체 (±)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산 메틸 에스테르(76 mg, 0.14 mmol)에 메탄올 (2 M, 10 mL)중의 암모니아 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고 농축시켰다. 생성된 미정제 아미드를 실리카 겔 크로마토그래피(100 % 헥산 - 100 % 에틸 아세테이트 구배)에 의해서 정제하여, 순수한 생성물(59 mg, 76 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.10 - 1.23 (m, 7 H), 2.16 - 2.39 (m, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 4.77 (ddd, 1 H), 5.56 (br s, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 6.40 - 6.62 (m, 3 H), 7.16 - 7.26 (m, 4 H), 7.35 - 7.48 (m, 2 H).

MS m/z: 524 (M + 1).

(±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드 (B-69)

아닐린 대신에 4-브로모아닐린을, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.9 (3 H, t), 7.1 (1 H, m), 7.2 (4 H, m), 7.4 (3 H, m).

MS m/z: 531 (M+2).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-6-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-70)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-6-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 (±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드를 톨루엔에 용해시킨 다음, Pd₂(dba)₃, BINAP, 나트륨 t-부톡시드, 및 모르폴린을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Celite 로 여과하여 농축시켰다. 미정제 혼합물을 헥산-에틸아세테이트 (10-50%) 농도구배를 용리제로 사용하는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (7 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 3.1 (4 H, t), 3.8 (4 H, t), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.3 (1 H, d), 6.4 (1 H, m), 6.7 (1 H, s), 6.9 (3 H, m), 7.1-7.4 (5 H, m).

MS m/z: 536 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-디에틸아미노-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-71)

모르폴린 대신에 디에틸아민을 사용하여, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-6-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드에서와 동일한 방법으로 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-디에틸아미노-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다. 반응은 비-선택적이었으며, 표제 화합물에 추가하여 (±)-시스-N-[6-디에틸아미노-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-디에틸아미노-페닐)-프로피온아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.3 (13 H, m), 1.6 (1 H, m), 2.1-2.3 (3 H, m), 3.3 (4 H, m), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.2 (1 H, m), 6.3 (1 H, m), 6.5 (1 H, s), 6.9 (2 H, m), 7.3 (4 H, m), 7.4 (2 H, m).

MS m/z : 523 ($M+2$).

(±)-시스-N-[6-디에틸아미노-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N(4-디에틸아미노-페닐)-프로피온아미드 (B-72)

모르폴린 대신에 디에틸아민을 사용하여, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-6-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드에서와 동일한 방법으로 (±)-시스-N-[6-디에틸아미노-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N(4-디에틸아미노-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다. 반응은 비-선택적이었으며, 표제 화합물에 추가로 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-디에틸아미노-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.3(19H,m),2.3(3H,m), 3.3 (8 H, m), 4.7(1 H, m), 5.6(1 H, m), 6.1 (1 H, m), 6.2 (1 H, m), 6.6 (3 H, m), 6.9 (1 H, m), 7.1 (3 H, m), 7.3 (2 H, m).

MS m/z : 560 ($M+2$).

(±)-시스-3-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일]-아크릴산(B-73)

(±)-시스-3-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일]-아크릴산을 (±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드로부터 제조하였다. 10 ml DMF중의 (±)-시스-N-[6-브로모-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드 (250 mg, 0.47mmol), TEA(0.2 ml, 1.4mmol), 팔라듐 아세테이트 (11 mg, 0.047mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(39mg, 0.094mmol)의 용액에 0.13 ml 메틸 아크릴레이트 (1.41mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 Celite 로 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산 (2:3)을 용리제로 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (±)-시스-3-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (110 mg, 44%)를 수득하였다.

4 ml 메탄올중의 (±)-시스-3-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (110 mg, 0.21mmol) 의 용액에 50 mg K_2CO_3 (0.36mmol, 2 ml 물중의)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 진공하에 제거하였다. 1M HCl을 혼합물이 산성이 될 때까지 첨가하였다. 디클로로메탄 (25 ml)을 첨가하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 디클로로메탄을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 10 mg 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.2 (7 H, m), 2.4 (2 H, m), 2.5 (1 H, m), 3.3 (1 H, br), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.4 (1 H, d), 6.6 (1 H, d), 7.0 (2 H, t), 7.2-7.6 (9 H, m).

MS m/z : 522 ($M+2$).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,8-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-74)

아닐린 대신에 2-톨루이딘을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,8-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.76 (3H,s), 2.00 (3H, s), 2.35 (1H, m), 3.55(3H,s), 5.00 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.80 (1H, t), 6.85 (1H,t), 6.95 (1H, t), 7.15 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.25-7.55 (6H, m)

MS m/z: 429(M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,6-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-75)

아닐린 대신에 4-톨루이딘을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,6-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.02 (3H, s), 2.33-2.35 (3H,s; 중첩 1H, m), 3.63 (3H,s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.44 (1H, d), 6.70-6.85 (3H, complex), 7.05 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.25-7.55 (6H, complex).

MS m/z: 429(M+ 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-76)

아닐린 대신에 4-트리플루오로메틸아닐린을, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.03 (3H, s), 2.38 (1H, m), 3.63(3H,s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.80 (1H,dd), 7.15 (1H, t), 7.25-7.40 (6H, m), 7.60 (1H, s).

MS m/z: 483 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-메톡시-1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-77)

아닐린 대신에 4-메톡시아닐린을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-메톡시-1-(3-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.02 (3H, s), 2.35 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.76 (3H,s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.70-6.95 (4H, complex), 7.15 (1H, t), 7.25-7.55 (6H,m).

MS m/z: 445 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-78)

아닐린 대신에 4-트리플루오로메틸아닐린을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 2-티오펜 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(티오펜-2-카르보닐)-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14(3H, 중첩 1H, t), 2.02(3H, s), 2.35(1H, m), 4.80(1H, m), 5.65 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.80 (1H,d), 7.00 (1H, d), 7.20 (중첩 2 x 1H, d), 7.24-7.42 (3H, m), 7.60 (1H, s).

MS m/z: 539 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-79)

아닐린 대신에 4-트리플루오로메틸아닐린을, 그리고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 5-메틸-2-티오펜 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(5-메틸-티오펜-2-카르보닐)-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.02 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.40(3H,s), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.45 (1H, d), 6.55 (1H,d), 7.00 (1H, d), 7.20 (중첩 2x1H,d), 7.24-7.42 (3H, m), 7.55 (1H, s).

MS m/z: 554 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-80)

아닐린 대신에 3-트리플루오로메틸아닐린을, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다. 5 위치 및 7 위치 이성체의 혼합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.20-2.40 (2H, q; 1H, m), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.95 (2x1H, t), 7.10-7.60 (8H, m)

MS m/z: 519 (M + 1).

(±)-시스-N-[7-브로모-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (B-81)

아닐린 대신에 3-브로모아닐린을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[7-브로모-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 제조하였다. 5 위치 및 7 위치 이성체를 수득하였다.

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-이소프로필-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-82)

아닐린 대신에 3-이소프로필아닐린을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-이소프로필-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 5 위치 및 7 위치 이성체를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89 (2x3H, t), 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.01 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.60(1H, m), 2.87(2x3H, s), 4.80 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.40 (중첩 1H, s, 2H, d), 6.90 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.15-7.35 (5H, m) 7.40(1H,d).

MS m/z: 505 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-7-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-83)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-7-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 (±)-시스-N-[7-브로모-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드로부터 제조하였다. (±)-시스-N-[7-브로모-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 톨루엔에 용해시킨 다음, Pd₂(dba)₃, BINAP, 나트륨 3차-부톡시드, 및 모르폴린을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 Celite 로 여과하여 농축시켰다. 미정제 혼합물을 헥산-에틸아세테이트 (10-50%) 농도 구배를 용리제로 사용하는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.99 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.60-2.80 (2x2H, m), 2.89(2x3H, s), 3.70(2x2H, m), 4.70 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.10 (1H, s), 6.44 (2x1H, d), 7.00-7.40 (8H, m).

MS m/z: 548 (M + 1).

(±)-시스-N-[7-디에틸아미노-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-디에틸아미노-페닐)-아세트아미드 (B-84)

모르폴린 대신에 디에틸아민을 사용하여, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-7-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드에서와 동일한 방법으로 (±)-시스-N-[7-디에틸아미노-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-디에틸아미노-페닐)-아세트아미드를 제조하였다. 반응은 비-선택적이었으며, 표제 화합물에 추가로 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[7-디에틸아미노-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (2x3H, t), 1.15 (중첩 3H, d; 1H, t), 1.98 (3H, s), 2.33(1H, m), 2.87(2x3H, s), 2.90-3.10 (2x2H, q), 4.70 (1H, m), 5.60 (1H, m), 5.90(1H, s), 6.46 (3x1H, d), 7.00-7.40 (7H, m) .

MS m/z: 557(M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[7-디에틸아미노-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-85)

모르폴린 대신에 디에틸아민을 사용하여, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-7-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드에서와 동일한 방법으로 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[7-디에틸아미노-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 반응은 비-선택적이었으며, 표제 화합물에 추가로 (±)-시스-N-[7-디에틸아미노-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-디에틸아미노-페닐)-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (2x3H, t), 1.15 (중첩 2x3H, t; 3H, d; 1H, t), 2.00 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.76(2x3H, s), 2.80-3.00(2x2H, q), 3.24(2x2H, q), 4.60 (1H, m), 5.60 (1H, m), 5.90(1H, s), 6.46 (2x1H, d), 6.60 (1H, m), 6.90 (2x1H, d), 7.00-7.20 (6H, m).

MS m/z: 609(M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-86)

아닐린 대신에 3-아니시딘을, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09-1.14 (6H, m), 1.50-1.66 (1H, m), 1.97-2.34 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.65 (1H, q), 5.70-5.80 (1H, br), 6.08 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.81-6.89 (3H, m), 7.14-7.18 (4H, m), 7.33-7.36 (2H, m).

MS m/z: 481 (M+1).

(±)-시스-2,2-디메틸-프로피온산 4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일 에스테르 (B-87)

아닐린 대신에 2,2-디메틸-프로피온산 3-아미노-페닐 에스테르를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-2,2-디메틸-프로피온산 4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.25 (13H, m), 2.02 (3H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.92 (6H, s), 4.60-4.72 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.46 (2H, d), 6.85 (1H, d), 7.09-7.39(7H, m).

MS m/z: 562 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-88)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 (±)-시스-2,2-디메틸-프로피온산 4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일 에스테르로부터 제조하였다. (±)-시스-2,2-디메틸-프로피온산 4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일 에스테르 (100 mg, 0.178 mmol)를 테트라히드로푸란에 용해시키고, 수산화나트륨(1 M, 356 uL, 0.356 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시키고, 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다(20 mg, 23 %).

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.06-1.08 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.35-2.45 (1H, m), 2.93 (6H, s), 4.65-4.68 (1H, m), 5.42-5.50 (1H, br), 6.07 (1H, s), 6.53 (2H, d), 6.63 (1H, d), 7.10-7.20 (3H, m), 7.35-7.48 (4H, m).

MS m/z:478 (M+1).

(±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르 (B-89)

(±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르의 합성을 위해서 기재된 알킬화 조건을 따르면서, 에틸 4-브로모부티레이트 대신에 에틸 브로모아세테이트를 사용하여, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.10-1.38 (7H, m), 2.00 (3H, s), 2.39-2.45 (1H, m), 2.94 (6H, s), 4.04-4.20 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, br), 6.16 (1H, s), 6.54 (2H, d), 6.79 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.20-7.48 (5H, m).

MS m/z:564 (M+1).

(±)-시스-2-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트아미드 (B-90)

(±)-시스-2-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트아미드를, (±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르로부터, (±)-시스-N-[6-카르바모일메톡시-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드의 합성에 이용된 동일한 아미드화 방법에 의해서 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.09-1.15 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.39-2.45 (1H, m), 2.94 (6H, s), 4.04-4.20 (2H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, br), 6.14 (1H, s), 6.53 (2H, d), 6.81 (1H, d), 7.09 (2H, d), 7.20-7.48 (5H, m).

MS m/z:535 (M+1).

(±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산 (B-91)

(±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산을, (±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르로부터 (±)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산의 합성을 위한 상기된 비누화 방법에 따라 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.08-1.10 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.39-2.45 (1H, m), 2.93 (6H, s), 4.20 (2H, s), 4.61-4.70 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, br), 6.17 (1H, s), 6.53 (2H, d), 6.79 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.28-7.48 (5H, m).

MS m/z:536 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-92)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를, (±)-시스-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르로부터 (±)-시스-N-{1-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드의 합성을 위한 방법과 동일한 알킬화 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01-1.20 (4H, m), 1.30 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.92 (6H, s), 3.70 (2H, s), 4.65-4.72 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, br), 6.13 (1H, s), 6.45 (2H, d), 6.65 (1H, d), 7.12-7.46 (7H, m).

MS m/z:551 (M+1).

(±)-시스--N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-에톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-93)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-에톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를, (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (±)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르의 합성에 대해 기재된 방법과 동일한 알킬화 방법을 이용하면서 에틸-4-브로모부티레이트 대신에 에틸 요오디드를 사용하여 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-1.20 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.92 (6H, s), 3.60 (2H, q), 4.65-4.72 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, br), 6.15 (1H, s), 6.44 (2H, d), 6.69 (1H, d), 7.11-7.46 (7H, m).

MS m/z : 506 ($M+1$).

($\pm$)-시스-4-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-부티르산 에틸 에스테르 (B-94)

($\pm$)-시스-4-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-부티르산 에틸 에스테르를, ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-7-히드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 ($\pm$)-시스-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르의 합성에 기재된 방법과 동일한 알킬화 방법을 이용하여 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.11 (4 H, m), 1.23 (3 H, t), 1.81-1.85 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.30-2.33 (3 H, m), 2.92 (6 H, s), 3.50-3.54 (1 H, m), 3.72-3.76 (1 H, m), 4.09 (2 H, q), 4.66-4.73 (1 H, m), 5.57-5.63 (1 H, m), 6.14 (1 H, s), 6.46 (2 H, d), 6.68 (1 H, d), 7.11-7.39 (7 H, m).

MS m/z : 593 ($M+1$).

($\pm$)-시스-4-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-부티르산 (B-95)

($\pm$)-시스-4-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-부티르산을, ($\pm$)-시스-4-[4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-7-일옥시]-부티르산 에틸 에스테르로부터 ($\pm$)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산의 합성에 대해서 기재된 비누화 조건에 따라서 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.11 (4H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.28-2.35 (3H, m), 2.89 (6H, s) 3.37-3.46 (1H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 4.64-4.72 (1H, m), 5.54-5.63 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.52 (2H, d), 6.67 (1H, d), 7.08-7.36 (7H, m).

MS m/z : 564 ($M+1$).

($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-96)

아닐린 대신에 3-톨루이딘을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 ($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2,7-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 5 위치 및 7 위치 이성체를 본 방법으로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11(3H, d), 1.45-1.59(4H, m), 2.02-2.07(3H, m), 2.24-2.28(1H, m), 2.92 (6H, s) 4.67-4.74 (1H, m), 5.52-5.59 (1H, m), 6.43-6.45 (3H, m), 6.95 (1H, d), 7.13-7.22 (6H, m), 7.35-7.43 (1H, m).

MS m/z : 307 (M).

($\pm$)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-펜에틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-97)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세트알데히드 대신에 3-페닐-프로피온 알데하이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-펜에틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (dt, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.56 (t, 2H), 4.85 (sextet, 1H), 5.66 (bs, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.86 (t, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.12-7.29 (m, 8H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z : 542 ($M+1$).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-(2-시아노-에틸)-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-98)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세트알데히드 대신에 4-옥소부티릴니트릴을, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-(2-시아노-에틸)-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 -1.23 (m, 4 H), 1.65 - 1.79 (m, 2 H), 2.07 - 2.57 (m, 5 H), 4.90 (ddd, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 6.95 (dd, 1 H), 7.14 - 7.43 (m, 8 H).

MS m/z : 490 ($M+1$).

(±)-시스-N-[2-에틸-1-(3-메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (B-99)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 아세트알데히드 대신에 프로피오닐 알데하이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[2-에틸-1-(3-메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8 (3H, t), 1.3 (2H, m), 1.6 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.7 (3H, s), 4.7 (1H, m), 5.7 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (1H, s), 6.8 (2H, m), 6.9-7.4 (9H, m)

MS m/z : 429 ($M+1$).

(±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (B-100)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를, 아세트알데히드 대신에 벤즈알데히드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.5 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.5 (1H, m), 3.6 (3H, s), 5.7 (1H, t), 5.8 (1H, m), 6.6 (1H, d), 6.9 (2H, m), 6.9-7.4 (15H, m).

MS m/z : 494 ($M-18$).

(±)-시스-4-(아세틸-페닐-아미노)-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산 에틸 에스테르 (B-101)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세트알데히드 대신에 에틸 글리옥실레이트를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-4-(아세틸-페닐-아미노)-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3H, t), 1.2 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.5 (1H, m), 4.1 (2H, q), 5.0 (1H, t), 5.7 (1H, m), 6.6 (1H, d), 6.8-7.0 (4H, d), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z: 461 (M+1).

(±)-시스-4-(아세틸-페닐-아미노)-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산 (B-102)

(±)-시스-4-(아세틸-페닐-아미노)-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산을 (±)-시스-4-(아세틸-페닐-아미노)-1-(3-메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산 에틸 에스테르로부터 1N 수산화나트륨, 에탄올, 및 물에 의한 염기성 가수분해에 의해서 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.6 (1H, m), 5.0 (1H, t), 5.6 (1H, m), 6.6 (1H, d), 6.9-7.0 (3H, m), 7.2 (2H, m), 7.3-7.5 (7H, m).

MS m/z: 433 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-103)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 아세트알데히드 대신에 부티릴알데히드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.8(3H, t), 1.1-1.2(7H, m), 1.4(1H, m), 2.1-2.3(3H, m), 4.8(1H, m), 5.6 (1H, m), 6.7 (1H, d), 6.9-7.1 (4H, m), 7.2-7.5 (7H, m).

MS m/z: 479 (M+1).

(±)-시스-프로피온산 4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-일메틸 에스테르 (B-104)

아세트알데히드 대신에 프로피온산 2-옥소-에틸 에스테르를, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-프로피온산 4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-일메틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8 (3H, t), 1.1 (3H, t), 1.1 (1H, m), 2.1 (2H, m), 2.2 (3H, s), 3.8 (1H, m), 4.2 (1H, m), 5.0 (1H, m), 5.4 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.8 (3H, m), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z: 523 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-105)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를, (±)-시스-프로피온산 4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-

테트라히드로-퀴놀린-2-일메틸 에스테르로부터 (±)-시스-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일옥시]-아세트산의 합성에 이용된 비누화 조건을 이용하여 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (3H, t), 1.3 (1H, m), 1.8 (1H, m), 2.1 (2H, m), 3.4 (1H, t), 3.6 (2H, m), 4.2 (1H, m), 6.2 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.7 (2H, t), 6.8-7.0 (5H, m), 7.1-7.3 (4H, m).

MS m/z : 367 (M-99).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-디에틸아미노메틸-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-106)

아세트알데히드 대신에 디에틸아미노-아세트알데히드를, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-디에틸아미노메틸-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8 (6H, m), 1.1 (3H, t), 1.1 (1H, m), 1.8 (2H, m), 2.2-2.5 (6H, m), 2.6 (1H, m), 4.8 (1H, m), 5.7 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.9 (3H, m), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z : 523 (M+2).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메톡시메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-107)

아세트알데히드 대신에 메톡시아세트알데히드를, 4-디메틸아미노-벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메톡시메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (3H, t), 1.3 (1H, m), 1.8 (1H, m), 2.1 (1H, m), 3.4 (4H, m), 3.6 (2H, m), 4.2 (1H, m), 6.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (1H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 7.1-7.4 (6H, m).

MS m/z : 381 (M-99).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-108)

아세트알데히드 대신에 벤즈알데히드를, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세틸 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (3 H, m), 1.2-1.4 (1 H, m), 2.2-2.4 (2 H, m), 2.4-2.6 (1H,m), 5.6 (1H,t), 5.8 (1H,m), 6.6 (1H,d), 6.8 (2H,m), 7.0 (1H,m), 7.2-7.4 (13H,m).

MS m/z : 513 (M + 1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-109)

화합물 11의 합성법에서 N-비닐 카르바산 벤질 에스테르 대신에 N-(4-클로로-페닐)-N-비닐-프로피온아미드를, 아세트알데히드 대신에 트리플루오로아세트알데히드를, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세트 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-1.2 (3 H, m), 1.6 (1 H, br), 2.2 - 2.4 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 5.5 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, s), 6.8 (1 H, s), 6.9 (2 H, t), 7.1 - 7.3 (4 H, m), 7.4 (2 H, d).

MS m/z: 535 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-메톡시-1-(3-메톡시-벤조일)-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-110)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[6-메톡시-1-(3-메톡시-벤조일)-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드를, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 (±)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드의 합성방법을 따르면서 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 - 1.2 (3 H, m), 1.6 (1 H, br), 2.2 - 2.4 (3 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 5.5 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (2 H, m), 6.6 (1 H, m), 6.8 (3 H, m), 7.1 (1H, t), 7.2 (2H, d), 7.4 (2H, d).

MS m/z: 547 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(푸란-2-카르보닐)-6-메톡시-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 (B-111)

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(푸란-2-카르보닐)-6-메톡시-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드 프로피온아미드를, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 2-푸로일 클로라이드 클로라이드를 사용하여 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-6-메톡시-2-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드의 합성방법에 따르면서 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 - 1.2 (3 H, m), 1.6 (1 H, br), 2.2 - 2.4 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 5.4 (2 H, m), 6.0 (1 H, m), 6.3 (1 H, m), 6.8 (1 H, m), 6.9 (1 H, s), 7.0 (1 H, m), 7.2 (2 H, m), 7.4 (3 H, m).

MS m/z: 507 (M+1).

(±)-시스-N-[2-벤질-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드 (B-112)

아세트알데히드 대신에 페닐아세트알데히드를, 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 4-플루오로벤조일 클로라이드를, 그리고 아세트 클로라이드 대신에 프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-[2-벤질-1-(4-플루오로-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3 H, t), 2.05 - 2.52 (5 H, m), 3.18 - 3.24 (1 H, m), 4.89 - 4.93 (1 H, m), 5.45 - 5.55 (1 H, br), 6.46 (1 H, d), 6.83 - 7.37 (16 H, m).

MS m/z: 528 (M+1).

(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(3-메틸-이속사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-113)

4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 대신에 3-메틸이속사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 B에 따라서 (±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(3-메틸-이속사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

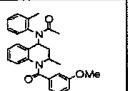
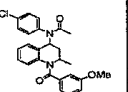
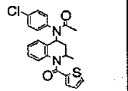
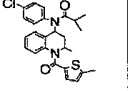
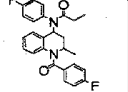
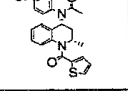
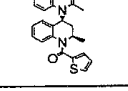
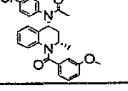
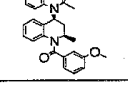
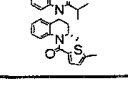
(±)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(3-메틸-이속사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 chiral cel OD 컬럼을 사용하며 90% 헥산/10% 에탄올 등용매 시스템을 용리제로 사용하는 키랄 HPLC로 분리하여, (2R,4S)- 및 (2S,4R)-시스-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(3-메틸-이속사졸-5-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (B-42 및 B-36, 각각)를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.3 (1H, m), 4.7 (1H, m), 5.4 (1H, m), 5.8 (1H, s), 6.8 (1H, d), 7.1-7.4 (7H, m).

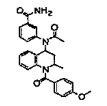
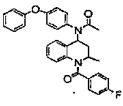
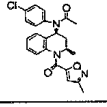
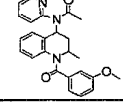
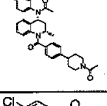
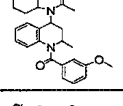
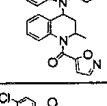
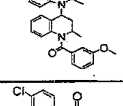
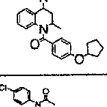
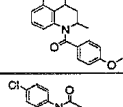
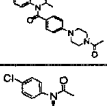
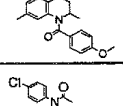
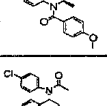
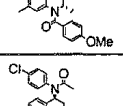
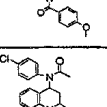
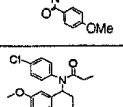
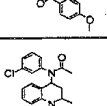
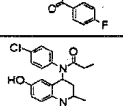
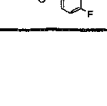
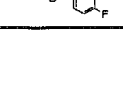
MS m/z: 424 (M+1).

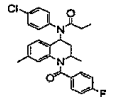
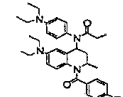
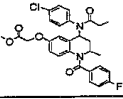
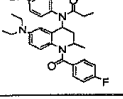
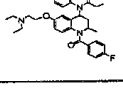
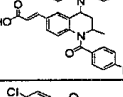
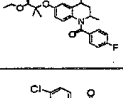
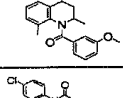
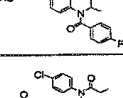
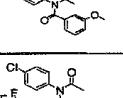
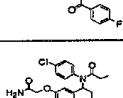
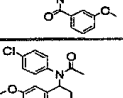
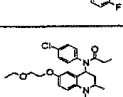
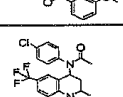
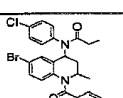
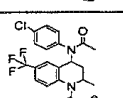
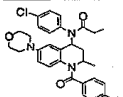
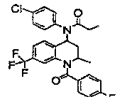
화합물 B-114- B-147은 반응식 13 및 반응식 14에 기재된 반응식 및 일반 과정 B에 기재된 방법 및 본원에 기재된 그 밖의 방법에 의해서 제조될 수 있다. 당업자라면 통상의 실험 없이도 본원에 기재된 특성의 양태에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다.

표 2: 일반 과정 B로부터 유래한 화합물

번호	구조식	번호	구조식
B-1		B-11	
B-2		B-12	
B-3		B-13	
B-4		B-14	
B-5		B-15	
B-6		B-16	
B-7		B-17	
B-8		B-18	
B-9		B-19	
B-10		B-20	

번호	구조식	번호	구조식
B-21		B-31	
B-22		B-32	
B-23		B-33	
B-24		B-34	
B-25		B-35	
B-26		B-36	
B-27		B-37	
B-28		B-38	
B-29		B-39	
B-30		B-40	

번호	구조식	번호	구조식
B-41		B-51	
B-42		B-52	
B-43		B-53	
B-44		B-54	
B-45		B-55	
B-46		B-56	
B-47		B-57	
B-48		B-58	
B-49		B-59	
B-50		B-60	

번호	구조식	번호	구조식
B-61		B-71	
B-62		B-72	
B-63		B-73	
B-64		B-74	
B-65		B-75	
B-66		B-76	
B-67		B-77	
B-68		B-78	
B-69		B-79	
B-70		B-80	

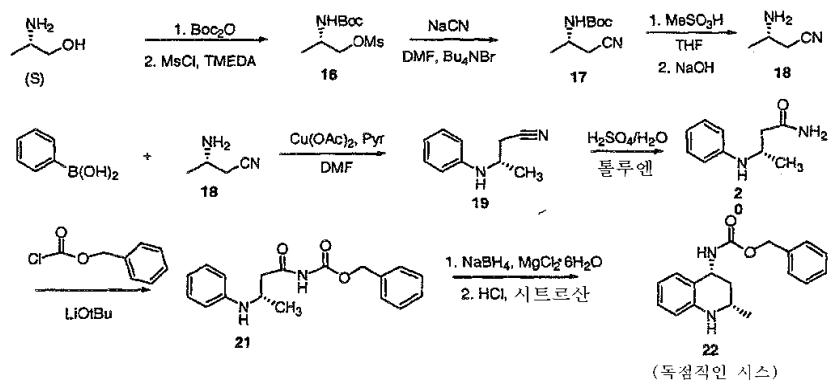
번호	구조식	번호	구조식
B-81		B-91	
B-82		B-92	
B-83		B-93	
B-84		B-94	
B-85		B-95	
B-86		B-96	
B-87		B-97	
B-88		B-98	
B-89		B-99	
B-90		B-100	

번호	구조식	번호	구조식
B-101		B-111	
B-102		B-112	
B-103		B-113	
B-104		B-114	
B-105		B-115	
B-106		B-116	
B-107		B-117	
B-108		B-118	
B-109		B-119	
B-110		B-120	

번호	구조식	번호	구조식
B-121		B-131	
B-122		B-132	
B-123		B-133	
B-124		B-134	
B-125		B-135	
B-126		B-136	
B-127		B-137	
B-128		B-138	
B-129		B-139	
B-130		B-140	

번호	구조식	번호	구조식
B-141			
B-142			
B-143			
B-144			
B-145			
B-146			
B-147			

반응식 13



메탄술폰산 2-(S)-t-부톡시카르보닐아미노-프로필 에스테르 (16)

에틸 아세테이트 (300 mL)중의 S-2-아미노-프로판-1-올 (28.23 g, 0.375 mol)의 실온 용액에, 30mL의 에틸 아세테이트에 용해된 BOC 무수물 (86.13 g, 0.395 mol)을 첨가 깔대기를 통해서 첨가하였다(발열성). 용액은 흐리게 변화된 다음, 등명하게 변화되었다. 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 테트라메틸에틸렌디아민 (TMEDA) (59.6 mL, 0.395 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 0℃로 냉각시켰다. 메탄술폰산 클로라이드 (30.6 mL, 0.395 mol)를 30분에 걸쳐서 반응 혼합물에 첨가하였다. 0℃에서 2.5 시간 동안 교반하는데, 이때 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 1/2 용적으로 농축시켜 헥산 (800mL)에 붓고, 신속하게 교반하였다. 혼합물을 빙욕에서 2 시간 동안 냉각시키고, 이어서, 여과하여 82 g (86%)의 메탄술폰산 2-(S)-t-부톡시카르보닐아미노-프로필 에스테르를 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, 3H), 1.44 (s, 9 H), 3.03 (s, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.58 (bs, 1 H).

(S)-(2-시아노-1-메틸-에틸)-카르바산 t-부틸 에스테르 (17)

시안화나트륨 (48.92g, 0.421 mol)을 디메틸포름아미드 (DMF) (420 mL)에 첨가하고, 혼합물을 35℃에서 30분 동안 교반하였다. 테트라부틸암모늄 브로마이드 (5.22g, 0.016 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 2 시간 동안 35℃에서 교반하였다. 메탄술폰산 2-(S)-3차-부톡시카르보닐아미노-프로필 에스테르 (82.03 g, 0.324 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 교반하였다. 추가의 5.22g의 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.016 mol)를 첨가하고 35℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 이어서 1200mL 물과 1600 mL의 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 생성되는 유기상 및 수성상을 분리하고 800 mL의 에틸 아세테이트로 2 회 연속 추출하였다. 합쳐진 추출물을 500mL의 물과 물중의 염화나트륨 포화용액으로 3회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시켜, 여과하고, 농축시켜 84%의 (S)-(2-시아노-1-메틸-에틸)-카르바산 t-부틸 에스테르의 고형물을 수득하였다.

(S)-3-아미노-부티로니트릴 (18)

THF (550 mL)에 용해된 (S)-(2-시아노-1-메틸-에틸)-카르바산 t-부틸 에스테르 (50.29 g, 0.273 mol)의 용액에 메탄술폰산(44 mL, 0.682 mol)을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 65℃로 약 3 시간 동안 가열하였다(이때 반응물은 통기된다). 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 생성되는 고형물을 여과에 의해서 분리하여 표제 화합물을 수득하였다. 고형물을 디클로로메탄, 및 300 mL의 Na₂CO₃ 포화용액에 현탁시키고, pH를 6M NaOH (약 20 mL)로 13으로 조정하였다. 500mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기물을 합치고, 물중의 염화나트륨 포화용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨을 이용하여 건조시켜, 여과하고, 농축시켜 (S)-3-아미노-부티로니트릴을 64% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (d, 3 H), 1.46 (bs, 2 H), 2.34 (dd, 1 H), 2.43 (dd, 1 H), 3.34(sextet, 1H).

(S)-3-페닐아미노-부티로니트릴 (19)

(S)-3-아미노-부티로니트릴(2.51g, 0.030mol)을 40mL의 DMF에 용해시키고, 페닐 붕산(4.73g, 0.0389mol), Cu(OAc)₂ (7.06g, 0.0389mol) 및 피리딘(6.29mL, 0.077mol)을 첨가하고, LCMS로 확인하여 출발 물질이 존재하지 않을 때까지, 공기중으로 개방시켜 반응물을 65℃로 가열시켰다 [이 반응이 아르곤 또는 질소 하에서 실시되지 않는다는 점이 매우 중요하다. 반응을 촉매화시키는데 공기가 필요하다. 또한, 상기 반응은 공기가 반응물과 혼합되도록 반응물을 세게 교반시켜야 한다]. 출발 물질이 일단 제거(~18시간)되면, 반응물을 실온으로 냉각시키고 이것을 에틸 아세테이트에 붓고 여과시켰다. 침전물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 2회 세척하고, Na₂SO₄를 이용하여 건조시킨 다음 여과하고 농축시켰다. Isco 크로마토그래피(100% 헥산에서 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산의 농도 구배)하여, 2.13g(41%)의 N-페닐 니트릴을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (d, 3 H), 2.61 (d, 2 H), 3.64(bs, 1 H), 3.90 (bs, 1 H), 6.60 (d, 2 H), 6.77 (t, 1 H), 7.18-7.26 (m, 2 H)

(S)-3-페닐아미노-부티르아미드 (20)

톨루엔(150mL) 중의 (S)-3-페닐아미노-부티로니트릴(6.06g, 0.0378mol)의 용액에, 물에 희석시킨 진한 황산의 냉 용액을 첨가하였다 (20.12mL H₂SO₄/3mL - 산/H₂O에 대한 톨루엔의 비는 매우 중요하며 이는 엄수되어야 한다). 실온에서 0.5 시간 동안 이중상(biphasic) 혼합물을 교반시키고, 35℃로 가온시킨 다음 22시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수중의 13g의 Na₂CO₃(약간의 포말이 생성되므로 서서히 첨가한다)를 사용하여 반응을 켜치시켰다. 유기물을 추출하고, 이것을 EtOAc로 2회 세척하였다. 모든 유기물을 회수하여, 염수로 세척한 다음 MgSO₄를 이용하여 건조시키고, 여과 및 농축하여 2.11g(90%)의 목적하는 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (d, 3 H), 2.40 (dd, 1 H), 2.48 (dd, 1 H), 3.73 (bs, 1 H), 3.92 (sextet, 1 H), 5.52 (bs, 1 H), 6.00 (bs, 1 H), 6.66 (d, 2 H), 6.74 (t, 1 H), 7.19 (m, 2 H)

(S)-(3-페닐아미노-부티릴)-카르바산 벤질 에스테르 (21)

깨끗한 건조상의 질소 가스가 퍼징된 플라스크에, THF(65ml) 중의 (S)-3-페닐아미노-부티르아미드(3.25g, 0.018mmol)를 넣고, 이 혼합물을 -10℃로 냉각시켰다. 이후, 벤질 클로로포르메이트(3.12ml, 0.022mmol)를 첨가한 다음, THF 용액(18ml) 중의 1.0M 리튬 3차-부톡사이드를 서서히 첨가하였다. 상기 리튬 3차-부톡사이드 용액을, 내부 온도가 0℃ 미만으로 유지되는 속도로 첨가하였다. 염기의 첨가가 완료된지 15분 후에, EtOAc(65ml) 및 1.0M의 염산(10ml)을 첨가하여 반응물을 쉐킹시켰다 (TLC에 의해 확인한 결과 출발물질이 완전히 용해됨). 이후, 수성 상을 1N의 NaOH로 염기화시켰다. 이 수성 상을 EtOAc로 3회 세척하였다. 유기물을 회수하고, 이것을 염화나트륨 포화 수용액(130ml)으로 세척하였다. 상들을 분리시키고, 유기층을 건조(MgSO₄)시킨 다음 여과 및 농축시켰다. Biotage 시스템 (10% EtOAc/90% 헥산에서 20% EtOAc/80% 헥산)을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 82%의 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (d, 3 H), 2.87 (dd, 1 H), 3.04 (dd, 1 H), 3.80 (bs, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 6.62 (d, 2 H), 6.73 (t, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 7.37 (s, 5 H), 8.13 (bs, 1 H).

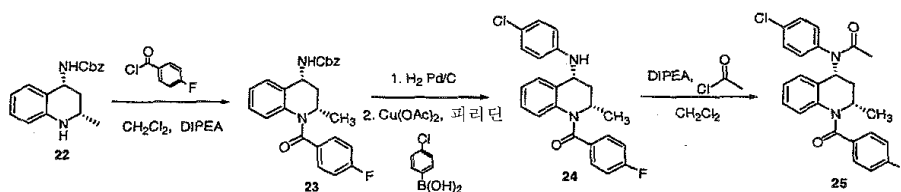
(2S,4R)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (22)

건조시킨 깨끗한 플라스크에 (S)-(3-페닐아미노-부티릴)-카르바산 벤질 에스테르(0.821g, 2.63mmol)에 이어 시약등급의 에탄올(20ml)을 넣고, 이것을 -10℃로 냉각시켰다. 나트륨 보로히드라이드(0.070g, 1.84mmol)를 상기 용액에 한번에 첨가하였다. 5분 동안 계속해서 질소가스를 퍼징시켰다. 3.3M의 염화마그네슘 수용액(1.5ml 물 중의 0.561g MgCl₂ · 6H₂O)을, 내부 온도가 -5℃를 초과하지 않는 속도로 첨가하였다. 첨가가 일단 완료되면, 반응 용액을 30분 동안 0℃로 가온시켰다. 메틸렌 클로라이드(10ml), 및 1M의 염산/시트르산 용액(10.52ml 1N HCl, 및 1.38g 시트르산)을 사용하여 반응물을 쉐킹시켰다. 이 이중층을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml)로 희석시키고, NaHCO₃ 포화 수용액(pH = 3)으로 중화시켰다. 유기물을 회수하고, NaCl 포화 용액으로 세척한 다음, Na₂SO₄를 이용하여 건조시키고 여과 및 농축시켰다. Isco 시스템(100% 헥산 내지 50% EtOAc/50% 헥산의 농도구배)으로 플래쉬 크로마토그래피시켜, 표제 화합물(0.733g)(91%)을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (m, 5 H), 7.17 (d, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.68 (t, 1H, C6-H), 6.47 (d, 1H), 5.17 (bs, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.47 (q, 1H), 1.21 (d, 3H).

일반 과정 C

반응식 15



(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (25)

실온의 메틸렌 클로라이드(50ml) 중의 (2S,4R)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르(1.0g, 3.38mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(650μl, 3.72mmol)에 이어 4-플루오로벤조일 클로라이드를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1M(aq) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고 여과한 다음 건조농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(75% 헥산/25% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 순수 아미드(720mg, 51%)를 수득하였다.

(2S,4R)-[1-(4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바미산 벤질 에스테르(720mg, 1.73mmol)를 에탄올(30ml)에 용해시켰다. 형성된 용액이 잔류하는 용기를 비우고 아르곤으로 도로 채운다음, 촉매량의 탄소상 팔라듐(10%)을 첨가하였다. 용기를 다시 비우고, 이번에는 수소로 도로 채운다음, 40psi의 수소압에서 파르 보틀(Parr bottle) 중에서 진탕시켰다. 4시간 후에 반응을 완료시켰다. 혼합물을 조심스럽게 여과시키고 10% 부피로 농축시켰다. 형성된 농축 용액을 Celite 로 여과시키고 농축하여, 미정제 아민을 수득하였다.

DMF(20ml, 무수) 중의 (2S,4R)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(4-플루오로-페닐)-메탄온(1.0g, 3.5mmol) 용액에 4-클로로페닐붕산(1.1g, 7.0mmol), 피리딘(850 μ l, 10.5mmol) 및 구리(II) 아세테이트(1.27g, 7.0mmol)를 첨가하였다. 이러한 이중상의 녹색 혼합물을 공기중에 개방시켜 1시간 동안 교반시킨 다음, 60°C로 가온시키고 하룻밤(14시간) 동안 교반시켰다. 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이것을 급속 교반시킨 에틸 아세테이트(150 ml)에 붓고, Celite 로 여과시켜서 고형물을 제거하였다. 추출물을 물로 수차례 세척한 다음 염수로 1회 세척하였다. 이후, 추출물을 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 다음 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(95% 메틸렌 클로라이드/5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 아닐린 생성물(250mg, 18%)을 황색 오일로서 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(5ml) 중의 (2S,4R)-[4-(4-클로로-페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-(4-플루오로-페닐)-메탄온(250mg, 0.636mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(120 μ l, 0.70mmol)에 이어 아세틸클로라이드(90 μ l, 1.27mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조 및 여과시키고 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(25/75 헥산/에틸 아세테이트의 농도구배)로 정제하여, 순수한 N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드(200mg, 71%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, d), 2.3 (1H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7-7.0 (3H, m), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z: 436 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-1)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-브로모벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-모르폴린-4-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 상기 모르폴린에 대한 추가 상세 과정은, (±)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-6-모르폴린-4-일-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-프로피온아미드에 대해 기술된 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (d, 3H), 1.22 (t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 3.31 (t, 4H), 3.80 (t, 4H), 4.75 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H).

MS m/z: 505.4 (M+1).

(2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 (C-2)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산을 제조하였다. 상기 산에 대한 추가 상세 과정은, (±)-4-(4-{4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산에 대해 기술된 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.1 (2H, m), 2.3 (1H, m), 2.5 (2H, m), 3.9 (2H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (7H, m), 7.4 (1H, d).

MS m/z: 522 (M+2).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-3)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-디메틸아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.14 – 1.33 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.24 – 2.39 (m, 1 H), 2.94 (s, 6 H), 4.75 (ddd, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 6.44 (d, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.07 – 7.36 (m, 6 H), 7.40 (d, 2 H).

MS m/z: 420 (M + 1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-이소프로폭시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-4)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-이소프로폭시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-이소프로폭시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.14 (d, 3 H), 1.23 – 1.31 (m, 7 H), 2.03 (s, 3 H), 2.23 – 2.35 (m, 1 H), 4.48 (sept., 1 H), 4.74 (ddd, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.64 (d, 2 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.09 – 7.24 (m, 5 H), 7.29 (d, 1 H), 7.34 – 7.41 (m, 2 H).

MS m/z: 477 (M + 1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-5)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 2-클로로니코티노일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(6-모르폴린-4-일)-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 벤질 카르바메이트를 제거하기 전에, 클로로니코틴아미드를 다음과 같이 2-모르폴리노니코틴아미드로 전환하였다. (2S,4R)-[1-(6-클로로-니코티노일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바산 벤질 에스테르 (525mg, 1.20mol)를 모르폴린(5ml)에 용해시켰다. 형성된 용액을 70℃에서 하룻밤 동안 가열시켰다. 반응을 완료(12시간)시키고 나서, 상기 용액을 감압하에서 농축시키고, 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후에 물 및 염수로 세척하여, 잔류 모르폴린을 제거하였다. 추출물을 황산나트륨을 이용하여 건조시키고 여과 및 농축하여, 미정제 모르폴리노니코티네이트(639mg, >100%)를 수득하였다. 형성된 생성물을 일반 과정 C에 기술된 바와 같이 추가 정제하여, (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.11 - 1.22 (m, 4 H), 2.03 (s, 3 H), 2.24 - 2.38 (m, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 4 H), 3.74 - 3.80 (m, 4 H), 4.73 (ddd, 1 H), 5.56 (br s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H), 7.32 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 8.24 (br s, 1 H).

MS m/z : 505 ($M + 1$).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-에틸-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-6)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-에틸이소옥사졸 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-에틸-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 - 1.23 (m, 7 H), 2.02 (s, 3 H), 2.21 - 2.37 (m, 1 H), 2.52 - 2.66 (m, 2 H), 4.72 (ddd, 1 H), 5.34 - 5.56 (br s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.28 - 7.43 (m, 4 H).

MS m/z : 438 ($M + 1$).

(2S,4R)-N-[1-(3-벤질-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (C-7)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-벤질이소옥사졸 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-[1-(3-벤질-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 - 1.43 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.16 - 2.35 (m, 1 H), 3.81 - 4.01 (m, 2 H), 4.70 (ddd, 1 H), 5.40 (br s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 7.10 (m, d, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 5 H), 7.38 (d, 2 H).

MS m/z : 500 ($M + 1$).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시메틸-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-8)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시메틸 에테르 이소옥사졸 카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-메톡시메틸-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.11 - 1.24 (m, 4 H), 2.02 (s, 3 H), 2.22 - 2.39 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 4.73 (ddd, 1 H), 5.46 (br s, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 7.27 - 7.42 (m, 4 H).

MS m/z : 454 ($M + 1$).

(2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르 (C-9)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-(4-클로로카르보닐-페녹시)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 1.2 (3H, t), 1.7 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (2H, m), 4.1 (2H, q), 4.4 (1H, m), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (7H, m), 7.4 (1H, d).

MS m/z: 590 (M).

(2S,4R)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트아미드 (C-10)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트아미드를 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 아미드에 대한 추가 상세 과정은 (±)-N-[1-(4-카르바모일메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드에 대해 기술된 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1(3H, m), 1.8(1H, s), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 4.4 (2H, s), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, br), 5.9 (2H, brs), 6.5 (2H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.2-7.4 (7H, m).

MS m/z: 492 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (C-11)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 모르폴린에 대한 추가 상세 과정은 (±)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-페닐-프로피온아미드에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 2.6 (4H, m), 2.8 (2H, m), 3.7 (4H, m), 4.1 (2H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (7H, m), 7.4 (1H, d).

MS m/z: 549 (M+2).

(2S,4R)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산 (C-13)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산을 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에

따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 상기 산에 대한 추가 상세 과정은 {(±)-4-[2-메틸-4-(페닐-프로피오닐-아미노)-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-아세트산에 대해 기술한 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 4.3 (2H, s), 4.6 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.4-6.9 (5H, m), 7.0-7.4 (7H, m).

MS m/z: 494 (M+2).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (C-14)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 상기 테트라졸에 대한 추가 상세 과정은 (±)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-프로피온아미드에 대해 기술된 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 4.8 (1H, m), 5.2 (2H, dd), 5.6 (1H, m), 6.4 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.0 (2H, m), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z: 517 (M+1).

(2S,4R)-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (C-15)

(2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르로부터 (2S,4R)-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 제조한 다음, 염기성 가수분해로 에톡시 카르바메이트를 제거한 다음 아세틸화시켰다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 1.6-2.1 (4H, m), 2.0 (6H, s), 2.3 (1H, m), 3.4 (1H, m), 3.5-3.8 (3H, m), 4.4 (1H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.3 (7H, m), 7.4 (1H, d).

MS m/z: 560 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(피리딘-4-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (C-16)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 디클로로메탄에 용해시키고, BBr₃ (디클로로메탄 중의 1.0M, 10ml) 용액을 첨가하였다; 출발 물질이 잔류하지 않을 때까지 반응물을 실온에서 교반시켰다. 상기 반응물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 조심스럽게 세척하였다. 유기물을 MgSO₄를 이용하여 건조시키고, 여과한 다음 농축시켰다. 잔류물을 100% EtOAc를 이용하는 Biotage 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물을 수득하였다.

페놀을 실온에서 DMF(5ml)에 용해시켰다. 수소화나트륨(오일 중의 60%)을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 4-브로모메틸-피리딘을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 동안 교반시켰다. 에탄올을 첨가하고, 반응물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한 다음, MgSO₄를 이용하여 건조하고 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(2/98 메탄올/디클로로메탄-5/95 메탄올/디클로로메탄 농도구배)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 4.7 (1H, m), 5.0 (2H, s), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.7 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.0-7.4 (10H, m), 8.6 (2H, d).

MS m/z: 526 (M+1).

(2S,4R)-4-(3-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 (C-17)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-4-(3-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산을 제조하였다. 상기 산에 대한 추가 상세 과정은 (±)-4-(4-{4-[4-(4-클로로-페닐)-프로피오닐]-아미노}-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-부티르산에 대해 기술된 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 2.4 (2H, m), 3.8 (2H, m), 4.8 (1H, m), 5.7 (1H, m), 6.4 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.8 (1H, m), 7.0 (1H, t), 7.1-7.4 (7H, m), 7.5 (1H, m).

MS m/z: 521 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-18)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 상기 페놀에 대한 추가 상세 과정은 (±)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-프로피온아미드에 대해 기술된 것과 동일한 과정에 따랐다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 4.7 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.4 (2H, d), 6.5 (1H, d), 6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m), 7.4 (2H, m), 8.0 (1H, br).

MS m/z: 435 (M+1).

(2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르 (C-19)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-(4-클로로카르보닐-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (4 H, m), 1.3 (3 H, m), 1.5 (2 H, m), 1.7 (2 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 2.6 (1 H, m), 2.8 (2 H, t), 4.1 (2 H, m), 4.2 (2 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.0 (2 H, d), 7.1 (2 H, d), 7.3 (5 H, m), 7.4 (2 H, m).
MS m/z: 474 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-20)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-에톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-에톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3 H, m), 1.3 (4 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.2 (1 H, m), 3.9 (2 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.7 (1 H, d), 6.8 (2 H, m), 6.9 (1 H, m), 7.0 (1 H, m), 7.1-7.3 (4 H, m), 7.4 (2 H, d).
MS m/z: 463 (M+1).

(2S,4R)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)카르bam산 에틸 에스테르 (C-22)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 (4-클로로카르보닐-페닐)-카르bam산 에틸 에스테르를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-카르bam산 에틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, m), 1.3 (4 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 4.2 (2 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.1-7.3 (8 H, m), 7.4 (2 H, d).
MS m/z: 506 (M + 1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-옥사졸-5-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-24)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-옥사졸-5-일-벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-옥사졸-5-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3 H, m), 1.3 (1 H, m), 2.1 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.9 (1 H, m), 7.1-7.3 (8 H, m), 7.4 (1 H, d), 7.5 (2 H, d), 7.9 (1 H, s).
MS m/z: 486 (M+1).

(2S,4R)-N-(3,4-디클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-25)

4-클로로페닐붕산 대신에 3,4-디클로로페닐붕산을, 그리고 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(3,4-디클로로-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3 H, m), 1.3 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.6 (1 H, d), 6.7 (2 H, d), 7.0 (1 H, m), 7.2 (3 H, m), 7.3 (2 H, d), 7.4 (1 H, s), 7.5 (1 H, d).

MS m/z: 483 (M+1).

(2S,4R)-N-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-26)

4-클로로페닐붕산 대신에 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산을, 그리고 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시페닐벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3 H, m), 1.3 (1H, m), 2.0 (3 H, s), 2.4 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 4.3 (4 H, s), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.68 (2 H, d), 6.7-6.9 (3 H, m), 7.10-7.3 (5 H, m).

MS m/z: 474 (M+2).

(2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-p-톨릴-아세트아미드 (C-27)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-톨루엔 붕산을 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-p-톨릴 아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.01 (3H, s), 2.33-2.36 (중첩 1H, m, 1H,s), 3.73(3H,s), 4.70 (1H, m), 5.65 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.68 (2x1H, d), 6.95 (1H, t), 7.00-7.40 (8H, m).

MS m/z: 429 (M + 1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-28)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-피롤리딘-1-일-벤조일 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-피롤리딘-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.15 (4H, m), 1.94-1.98 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 3.21-3.25 (4H, m), 4.68-4.75 (1H, m), 5.61-5.65 (1H, br), 6.30 (2H, d), 6.63 (1H, d), 6.92-7.52 (9H, m).

MS m/z: 488 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-29)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.27 (4 H, m), 1.68 (6 H, d), 2.04 (3 H, s), 2.30-2.40 (1 H, m), 4.83 (1 H, q), 4.98 (1 H, q) 5.45-5.55 (1 H, br), 6.48 (1 H, d), 6.83 (1 H, t), 7.10-7.41 (8 H, m), 8.13 (1 H, br).
MS m/z: 503 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (C-30)

(2S,4R)-N-[1-(4-아세틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드로부터 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 제조하였다. (2S,4R)-N-[1-(4-아세틸-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (112mg, 124mmol)를 THF(5ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 브로마이드(에테르 중의 1.4M, 2ml, 2.4mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 추가 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 염화암모늄 포화 수용액에 부었다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 다음, 여과하고 건조 및 농축시켰다. 미정제 알코올을 정제하여, 실리카 겔 크로마토그래피로 순수 생성물(20mg, 24%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.21 (4 H, m), 1.48 (6 H, d), 2.02 (3 H, s), 2.25-2.34 (1 H, m), 4.70-4.80 (1 H, m), 5.45-5.54 (1 H, br), 6.50 (1 H, d), 6.88 (1 H, t), 7.11-7.38 (10 H, m).
MS m/z: 478 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-에톡시-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-31)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-에톡시-이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-에톡시-이소옥사졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, d), 1.33 (3H, t), 1.69 (1H, br s), 2.00 (3H, s), 2.21-2.38 (1H, m), 4.21 (2H, q), 4.66-4.73 (1H, m), 5.65 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.13-7.39 (8H, m).
MS m/z: 454 (M).

(2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-프로피온산 (C-32)

(2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산으로부터 (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. EtOH(2ml) 및 CH₂Cl₂(용해를 위해 10적) 중의 (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산(50mg, 0.102mmol)의 용액을 1atm 및 H₂ 분위기 하에서 Pd-C(10%, 약 50mg)에 적용시켰다. 1시간 후에, 상기 혼합물을 여과 및 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc 중의 2% MeOH에서 EtOAc 중의 10% MeOH)시켜 표제 화합물(50mg, 99%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 1.09 (3H, d), 1.17-1.18 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.40-5.71 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.89 (1H, t), 7.0 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.20-7.48 (5H, m), 7.72 (1H, d).
MS m/z: 322 (M - C₈H₇NO).

(2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산 (C-33)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-(4-클로로카르보닐-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산을 제조하였다. 상기 에스테르를 하기와 같이 가수분해시켰다. THF/MeOH(2ml, 2ml) 중의 (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (112mg, 0.239mmol)를 LiOH(4ml: H₂O 중의 1.0M)를 첨가하였다. 출발 물질이 용해된 후에(1시간), 상기 혼합물을 수성 HCl(1.0M)로 중화시키고, EtOAc(10ml)로 분배시키고 분리하였다. 유기층을 분리시키고 농축하여, 형성되는 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc 중의 2% MeOH에서 EtOAc 중의 10% MeOH)시켜서 표제 화합물(110mg, 99%)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD, 300 MHz) δ 0.85-0.95 (1H, m), 1.12 (3H, d), 2.04 (3H, s), 2.40-2.53 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.50-5.71 (1H, m), 6.46 (1H, d), 6.57 (1H, d), 6.96 (1H, t), 7.20-7.55 (8H, m), 7.60 (2H, d), 7.81 (1H, d).
MS m/z: 320 (M - C₈H₇NO).

(2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드 (C-34)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-메톡시페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 1.12 (3H, d), 1.20-1.23 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.42 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.70-4.81 (1H, m), 5.50-5.80 (1H, m), 6.52 (1H, d), 6.67 (2H, d), 6.80-6.94 (4H, m), 7.10-7.40 (5H, m).
MS m/z: 280 (M- C₉H₁₀NO₂).

(2S,4R)-N-(4-이소프로필-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-35)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-이소프로필페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-이소프로필-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 1.21 (6H, d), 1.20-1.23 (1H, m), 1.23 (3H, d), 2.09 (3H, s), 2.30-2.42 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.65-4.83 (1H, m), 5.50-5.80 (1H, m), 6.53 (1H, d), 6.67 (2H, d), 6.72 (2H, d), 6.92 (1H, t), 7.02-7.12 (3H, m), 7.21 (2H, d), 7.38 (1H, d).
MS m/z: 280 (M- C₁₁H₁₄NO).

(2S,4R)-N-(4-브로모-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-36)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-브로모페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-브로모-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, d), 1.20-1.24 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.20-2.38 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.66-4.81 (1H, m), 5.50-5.75 (1H, m), 6.52 (1H, d), 6.67 (2H, d), 6.92 (1H, t), 7.10-7.18 (5H, m), 7.26 (1H, t), 7.48-7.58 (2H, m).

MS m/z: 493 (M + 1).

(2S,4R)-4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산 (C-37)

(2S,4R)-4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르로부터 (2S,4R)-4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산을 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-페닐붕산 메틸 에스테르를 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르를 제조하였다. (2S,4R)-4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르를 하기 과정에 따라 산으로 전환시켰다. 4ml의 메탄올 중의 4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-벤조산 메틸 에스테르(10mg, 0.038mmol)의 용액에 100mg K₂CO₃(0.72mmol, 0.5ml 물)을 첨가하였다. 형성되는 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 메탄올을 진공하에서 제거하였다. 혼합물이 산성을 나타낼 때까지 1M HCl을 첨가하였다. 디클로로메탄(20ml) 및 5ml의 물을 첨가하였다. 유기층을 황산마그네슘을 이용하여 건조시켰다. 디클로로메탄을 진공하에서 제거하여, 표제 화합물(15mg, 86%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3H, d), 1.1 (1H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.8 (1H, m), 5.6 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.6 (2H, d), 6.9 (1H, t), 7.1-7.4 (6H, m), 8.1 (2H, d).

MS m/z: 460 (M+2).

(2S,4R)-N-(3-아미노메틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-38)

(2S,4R)-N-(3-시아노-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-N-(3-아미노메틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 3-시아노페닐붕산을 사용하여, 표준 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(3-시아노-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다. 2ml 에탄올 중의 (2S,4R)-N-(3-시아노-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드(48mg, 0.11mmol)의 혼합물에 염화코발트(14mg, 0.11mmol)를 첨가하였다. 나트륨 보로하이드리드(12mg, 0.33mmol)를 0℃에서 첨가하고, 온도를 0℃에서 30분간 유지하였다. 이후, 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고 하룻밤 동안 교반시켰다. 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하여 반응을 켜고, 분리된 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘을 이용하여 건조시키고, 감압하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물(10mg, 10%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (4 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 3.4 (2 H, br), 3.8 (3 H, s), 4.3 (1 H, d), 4.8 (2 H, d), 5.6 (1 H, br), 6.4 (1 H, m), 6.6 (2 H, m), 6.9 (1 H, m), 7.1-7.4 (8H, m).

MS m/z: 444 (M+1)

(2S,4R)-N-(4-부틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (C-39)

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를, 그리고 4-클로로페닐붕산 대신에 4-부틸페닐붕산을 사용하여, 일반 과정 C에 따라서 (2S,4R)-N-(4-부틸-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9 (3 H, m), 1.2 (3 H, d), 1.4 (3 H, m), 1.6 (2 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.4 (1 H, m), 2.6 (2 H, m), 3.8 (3 H, s), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.7 (2 H, d), 7.0 (1 H, m), 7.1-7.2 (7 H, m), 7.4 (1 H, d).

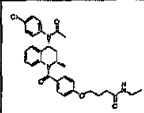
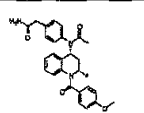
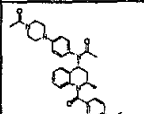
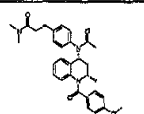
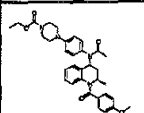
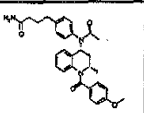
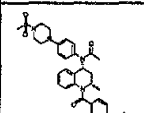
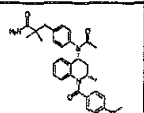
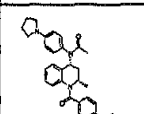
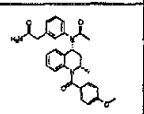
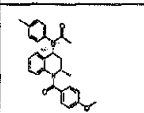
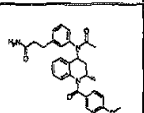
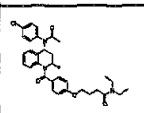
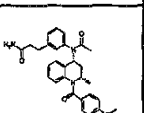
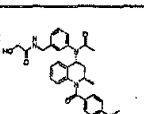
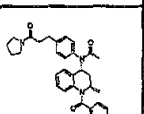
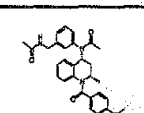
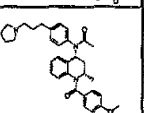
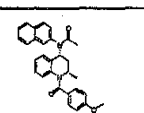
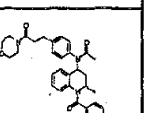
MS m/z : 471 ($M+1$).

반응식 15 내지 16에 기술된 반응식, 및 일반 과정 C 및 본원에 기술된 그 밖의 과정으로 하기 화합물 C-40 내지 C-147을 제조할 수 있다. 당업자는 단지 반복 실험을 통하여 본원에 기술된 본 발명의 구체예에 대한 다수의 등가물을 인지할 것이다.

표 3: 일반 과정 C로부터 유래한 화합물

No.	구조식	No.	구조식
C-1		C-11	
C-2		C-12	
C-3		C-13	
C-4		C-14	
C-5		C-15	
C-6		C-16	
C-7		C-17	
C-8		C-18	
C-9		C-19	
C-10		C-20	

No.	구조식	No.	구조식
C-21		C-31	
C-22		C-32	
C-23		C-33	
C-24		C-34	
C-25		C-35	
C-26		C-36	
C-27		C-37	
C-28		C-38	
C-29		C-39	
C-30		C-40	

No.	구조식	No.	구조식
C-41		C-51	
C-42		C-52	
C-43		C-53	
C-44		C-54	
C-45		C-55	
C-46		C-56	
C-47		C-57	
C-48		C-58	
C-49		C-59	
C-50		C-60	

No.	구조식	No.	구조식
C-61		C-71	
C-62		C-72	
C-63		C-73	
C-64		C-74	
C-65		C-75	
C-66		C-76	
C-67		C-77	
C-68		C-78	
C-69		C-79	
C-70		C-80	

No.	구조식	No.	구조식
C-81		C-91	
C-82		C-92	
C-83		C-93	
C-84		C-94	
C-85		C-95	
C-86		C-96	
C-87		C-97	
C-88		C-98	
C-89		C-99	
C-90		C-100	

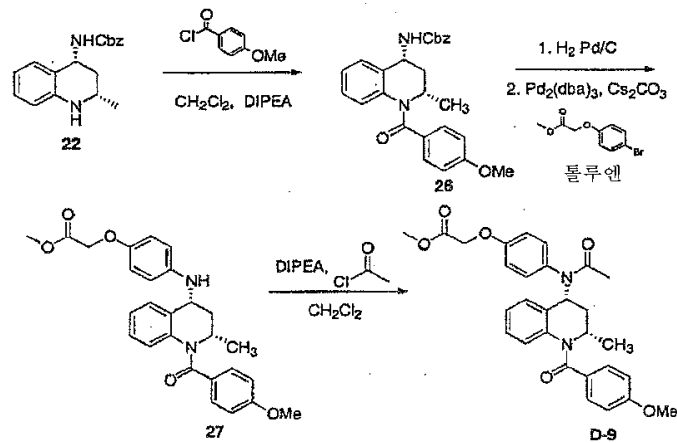
No.	구조식	No.	구조식
C-101		C-111	
C-102		C-112	
C-103		C-113	
C-104		C-114	
C-105		C-115	
C-106		C-116	
C-107		C-117	
C-108		C-118	
C-109		C-119	
C-110		C-120	

No.	구조식	No.	구조식
C-121		C-131	
C-122		C-132	
C-123		C-133	
C-124		C-134	
C-125		C-135	
C-126		C-136	
C-127		C-137	
C-128		C-138	
C-129		C-139	
C-130		C-140	

No.	구조식	No.	구조식
C-141			
C-142			
C-143			
C-144			
C-145			
C-146			

일반 과정 D

반응식 15



(2S,4R)-((4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 (D-9)

(2S,4R)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르복산 벤질 에스테르로부터 하기한 바와 같이 (2S,4R)-((4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르를 제조하였다. (2S,4R)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르복산 벤질 에스테르(7.6g, 25.65mmol)를 디클로로메탄(50ml)에 용해시키고, 형성된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민(14.3ml)에 이어, 디클로로메탄(15ml)에 용해시킨, 갓 증류한 아니소일 클로라이드(8.75ml, 51.3mmol)를 상기 용액에 적가하였다. 형성되는 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 디클로로메탄과 1M의 수산화나트륨 사이에 분배시켰다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 다음 여과 및 농축시켰다. 미정제 아미드를 실리카 겔 크로마토그래피(2:1의 헥산: 에틸 아세테이트)시켜 순수 생성물(10g, 91%)을 수득하였다.

이렇게 형성된 (2S,4R)-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르복산 벤질 에스테르 (10g)를 에탄올(400ml)에 용해시키고, 팔라듐(탄소상에서 10%)을 첨가하였다. 검은색 현탁액을 수소 분위기 하에서 3시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 여과 및 농축시켰다. 미정제 아민을 짧은 실리카 플러그(용리제로서 에틸 아세테이트에서 90/10의 에틸 아세테이트/메탄올 농도구배로 사용함)를 통해 여과시킴으로써 정제하여, 순수 아민(5.17g, 72%)을 수득하였다.

(2S,4R)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(4-메톡시페닐)-메탄올(100mg, 0.34mmol), 메틸-2-(4-브로모페녹시)-아세테이트(91mg, 0.37mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17mg, 0.02mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐(8mg, 0.00002mol) 및 탄산세슘(0.163g, 0.0005mol)을 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 이 플라스크에 고무 격막을 통해 질소 가스를 플러싱시켰다. 톨루엔(2ml)을 고무 격막을 통해 플라스크 내로 주입시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각시키고 나서, 반응 혼합물을 Celite 로 통과시켜 여과한 다음 증발시켜, 미정제 생성물(0.236g)을 수득하였다. 이 미정제 생성물을 용리제로 100% 헥산에서 50/50의 헥산/에틸 아세테이트 농도 구배로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피시켜, 표제 화합물(37mg, 24%)을 수득하였다.

갓 증류시킨 아세틸 클로라이드(0.5ml)를 상기 제조한 아닐린 용액(0.037g, 0.00008mol)에 이어 디클로메탄(0.5ml) 중의 디이소프로필에틸아민(0.0114g, 0.015ml)에 첨가하였다; 이 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1M의 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 유기층을 분리시키고, 물, 염수로 3회 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시킨 다음 증발시켰다. 형성된 미정제 생성물을 용리제로서 헥산 중의 0 내지 70% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜, 표제 화합물(15mg, 38%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.14 (4 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.18 - 2.43(1 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 4.65 (2 H, s), 4.67 - 4.82 (1 H, m), 5.45 - 5.73 (1 H, broad), 6.52 (1 H), 6.68 (2 H, d), 6.89 - 6.95 (3 H, m), 7.13 - 7.21 (5 H, m), 7.32 (1 H, d).

MS m/z: 504 (M + 1).

(2S,4R)-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산 (D-10)

(2S,4R)-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르(15mg, 0.03mmol)로부터 (2S,4R)-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산을 제조하였다. 상기 메틸 에스테르를 메탄올(1ml)에 용해시키고, 수산화나트륨(1ml, 수 중에서 0.1M)을 첨가하고, 형성되는 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 염산(1M)으로 산성화시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 물, 염수로 3회 세척한 다음, 황산 나트륨을 이용하여 건조시키고 여과 및 농축시켜, 표제 화합물(13mg, 89%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (4 H, m), 1.99 (3 H, s), 2.12 - 2.38(1 H, broad), 3.7 (3 H, s), 4.61(2 H, s), 4.66 - 4.78(1 H, m), 5.47 - 5.75 (1 H, broad), 6.49 (1 H, d), 6.64(2 H, d), 6.86 - 6.9(3 H,m), 7.09 - 7.16(5 H, m), 7.27 (1 H,d).

MS m/z 489 (M^+), 490(M+1)

(2S,4R)-2-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-2-메틸-프로피온산 (D-1)

(2S,4R)-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산의 합성에서 기술된 것과 마찬가지로, 2-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르의 비누화를 통해 (2S,4R)-2-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-2-메틸-프로피온산을 제조하였다. 세틸 2-(4-브로모페녹시)-아세테이트 대신에 2-(4-브로모-페닐)-2-메틸 프로피온산을 사용하여, 일반 과정 D에 따라서 메틸 에스테르를 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 1.07- 1.18 (m, 4 H), 1.58 (s, 6 H), 2.02 (s, 3 H), 2.42 – 2.56 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.74 (ddd, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 6.75 (d, 2 H), 6.97 (dd, 1 H), 7.13 – 7.27 (m, 3 H), 7.36 (d, 2 H), 7.42 – 7.55 (m, 3 H).

(2S,4R)-4-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-2-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산 (D-2)

(2S,4R)-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페녹시)-아세트산의 합성에 대해 상기 기술한 과정에 따라 상응하는 메틸 에스테르로부터 (2S,4R)-4-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-2-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산을 제조하였다. 상응하는 메틸 에스테르는, 메틸-2-(4-브로모페녹시)-아세테이트 대신에 4-(4-브로모-2-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르를 사용하여 일반 과정 D에 따라 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 1.10 – 1.19 (m, 4 H), 2.08 (br s, 3 H), 2.41 – 2.56 (m, 1 H), 2.69 – 2.74 (m, 2 H), 3.20 – 3.26 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.74 (ddd, 1 H), 5.45 – 5.62 (br s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 7.20 – 7.27 (m, 1 H), 7.42 – 7.49 (m, 2 H), 7.60 (br s, 1), 7.73 (d, 1 H).

MS m/z: 549 (M + 1).

(2S,4R)-N-(4-디메틸술파모일-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (D-3)

메틸-2-(4-브로모페녹시)-아세테이트 대신에 4-브로모-N,N-디메틸-벤젠술포나미드를 사용하여, 일반 과정 D에 따라서 (2S,4R)-N-(4-디메틸술파모일-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 2.8 (6 H, s), 3.8 (3 H, s), 4.8 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.6 (1 H, d), 6.7 (2 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.2 (3 H, m), 7.3 (1 H, m), 7.5 (2 H, d), 7.8 (2 H, d).

MS m/z: 522 (M+1).

(2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-[4-(피롤리딘-1-술포닐)-페닐]-아세트아미드 (D-4)

메틸-2-(4-브로모페녹시)-아세테이트 대신에 1-(4-브로모-벤젠술포닐)-피롤리딘을 사용하여, 일반 과정 D에 따라서 (2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-[4-(피롤리딘-1-술포닐)-페닐]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (3 H, d), 1.1 (1 H, m), 1.7 (4 H, m), 2.0 (3 H, s), 2.3 (1 H, m), 3.3 (4 H, m), 3.7 (3 H, s), 4.7 (1 H, m), 5.6 (1 H, m), 6.5 (1 H, d), 6.6 (2 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.3 (4 H, m), 7.4 (2 H, d), 7.9 (2 H, d).

MS m/z: 548 (M+1).

(2S,4R)-N-(4-메탄술포닐-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (D-5)

메틸-2-(4-브로모페녹시)-아세테이트 대신에 1-브로모-4-메탄술포닐-벤젠을 사용하여, 일반 과정 D에 따라서 (2S,4R)-N-(4-메탄술포닐-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 - 1.2 (3 H, m), 2.0 - 2.2 (4 H, m), 2.3 (1 H, m), 3.1 (3 H, s), 3.7 (3 H, s), 4.8 (1 H), 5.6-5.8 (1 H, br), 6.5 (1 H, d), 6.6 (2 H, d), 6.9 (1 H, t), 7.1-7.3 (4 H, m), 7.4 (2 H, d), 8.0 (2 H, d).

MS m/z: 493 (M+1).

(2S,4R)-3-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-프로피온산 (D-6)

(2S,4R)-N-(4-브로모-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 (2S,4R)-3-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-프로피온산을 제조하였다. (2S,4R)-N-(4-브로모-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를, (±)-3-[4-[(4-클로로-페닐)-프로피오닐-아미노]-1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일]-아크릴산의 합성에서 기술된 것과 동일한 과정으로 아크릴산으로 전환시켰다. 환원 및 비누화 과정은 (2S,4R)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-프로피온산의 제조에서 기술된 과정에서와 같이 실시하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, d), 1.20-1.24 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.22-2.38 (1H, m), 2.52 (2H, t), 3.00 (2H, t), 3.72 (3H, s), 4.64-4.79 (1H, m), 5.44-5.70 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.65 (2H, d), 6.90 (1H, t), 7.10-7.28 (7H, m), 7.32 (1H, d).

(2S,4R)-3-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-프로피온아미드 (D-7)

(2S,4R)-3-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-프로피온산으로부터 (2S,4R)-3-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-프로피온아미드를 제조하였다. 디메틸포름아미드(200μl) 중의 3-(4-{아세틸-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아미노}-페닐)-프로피온산(21mg, 0.042mmol)의 용액에 HATU(24mg, 0.063mmol), HOBT(8.5mg, 0.063mmol), NH₄Cl(4.5mg, 0.084mmol) 및 DIPEA(29μl, 0.168mmol)를 첨가하였다. 출발 물질이 용해(2.5시간)된 후에, 상기 혼합물을 EtOAc(10ml)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃로 세척하였다(4×10ml). EtOAc 층을 회수하고, 이것을 Na₂SO₄를 이용하여 건조시킨 다음 여과 및 농축시켜, 표제 화합물(17.2mg, 82%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.09 (3H, d), 1.20-1.24 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.22-2.38 (1H, m), 2.52 (2H, t), 3.00 (2H, t), 3.73 (3H, s), 4.64-4.79 (1H, m), 5.30-5.70 (3H, m), 6.50 (1H, d), 6.68 (2H, d), 6.91 (1H, t), 7.10-7.28 (7H, m), 7.32 (1H, d).

(2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-니트로-페닐)-아세트아미드 (D-8)

메틸-2-(4-브로모페녹시)-아세테이트 대신에 4-브로모니트로벤젠을 사용하여, (2S,4R)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-니트로-페닐)-아세트아미드를 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.12 (3H, d), 1.20-1.24 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.66-4.81 (1H, m), 5.50-5.78 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.68 (2H, d), 6.96 (1H, t), 7.10-7.32 (4H, m), 7.46 (2H, d), 8.28 (2H, d).

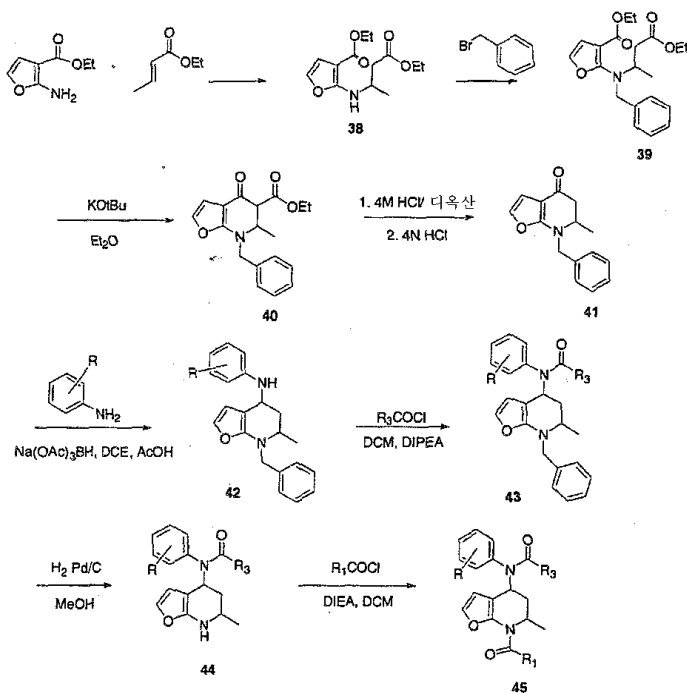
MS m/z : 460 ($M + 1$).

표 4: 일반 과정 D로부터 유래한 화합물

No.	구조식
D-1	
D-2	
D-3	
D-4	
D-5	
D-6	
D-7	
D-8	
D-9	
D-10	

일반 과정 F

반응식 16



(±)-N-(7-아세틸-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로헤테로[2,3-b]피리딘-4-일)-N-치환된 페닐 아세트아미드 (45)

2-(2-에톡시카르보닐-1-메틸-에틸아미노)-푸란-3-카르복실산 에틸 에스테르 (38)

2-아미노-푸란-3-카르복실산 에틸 에스테르 및 부트-2-엔산 에틸 에스테르를 에탄올에 용해시키고, 이것을 출발 물질이 잔류하지 않을 때까지 Al₂O₃의 존재하에서 가열환류시킨 다음 여과 및 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 디케톤을 수득하였다.

2-[벤질-(2-에톡시카르보닐-1-메틸-에틸)-아미노]-푸란-3-카르복실산 에틸 에스테르 (39)

3-메톡시벤질 브로마이드 대신에 벤질 브로마이드를 사용하여, A-164의 합성에 대해 기술된 알킬화를 사용하여 본 합성을 실시하였다.

7-벤질-6-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-푸로[2,3-b]피리딘-5-카르복실산 에틸 에스테르 (40)

실온에서 에틸 에스테르 중의 디에스테르 용액에 칼륨 3차-부톡사이드를 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 가수분해 물질을 완전히 제거하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 비시클릭 에스테르의 칼륨 염을 수득하였다.

7-벤질-6-메틸-6,7-디히드로-5H-푸로[2,3-b]피리딘-4-온 (41)

α-케토-에스테르를 디옥산 중의 4M HCl에 용해시키고, 이것을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 이후, 4N HCl을 첨가하고, 이 혼합물을 100℃의 오일욕에서 12시간 동안 가열시켰다. 그런 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1N NaOH로 중화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고 여과하였다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 케톤을 수득하였다.

(±)-(7-벤질-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-푸로[2,3-b]피리딘-4-일)-치환된 페닐-아민 (42)

상응하는 아닐린 대신에 아닐린을 사용하여, F-1에 대해 기술된 과정에 따라서 치환된 페닐 아민의 합성을 실시하였다.

(±)-N-(7-벤질-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-푸로[2,3-b]피리딘-4-일)-N-치환된 페닐-치환된 아미드 (45)

상응하는 페닐 아미드의 합성은, 상응하는 산 클로라이드를 사용하는 일반 과정 B에 기술된 수소화 및 아실화 과정에 따라서 실시하였다. 화합물 45의 대표 예가 하기 표에 기재되어 있다.

화합물 E1-E30은 반응식 18에 기술된 과정 및 일반 과정 E와, 본원에 기술된 다른 과정으로 제조될 수 있다. 당업자는 단지 일반적인 실험을 실시하여 본원에 기술된 본 발명의 구체예에 대한 다수의 등가물을 인지할 수 있거나 확신할 수 있을 것이다.

표 5: 일반 과정 E를 이용한 실시예

No.	구조식	No.	구조식
E-1		E-11	
E-2		E-12	
E-3		E-13	
E-4		E-14	
E-5		E-15	
E-6		E-16	
E-7		E-17	
E-8		E-18	
E-9		E-19	
E-10		E-20	

No.	구조식	No.	구조식
E-21			
E-22			
E-23			
E-24			
E-25			
E-26			
E-27			
E-28			
E-29			
E-30			

일반 과정 F

N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (F-1)

문헌 (참조: Hamann, L.G.; Higuchi, R.I.; Zhi, L.; Edwards, J.P.; Wang, X.; Marrschke K.B.; Kong, J.W.; Farmer, L.J.; Jones, T.D. J. Med. Chem 1998, 41, 623)에 따라서 합성한 4-(히드록시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온으로부터 N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다. 이것을 추가로, 하기 과정에 따라 아닐린으로 대체하고 요오디드를 동일 반응계에서 형성시켜, N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다.

10ml의 디클로로메탄 중의 (4-히드록시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (500mg, 1.6mmol)의 냉 용액에 0.8ml의 요오드트리메틸실란(5.6mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 형성되는 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 이후, 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 12ml THF에 용해시켰다. BaCO₃(630mg, 3.2mmol) 및 아닐린(0.17ml, 1.92mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을, 용리제로 에틸 아세테이트(1:4)를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (2,2-디메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온 (150mg, 24%)을 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(5ml) 중의 (2,2-디메틸-4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온의 용액에 디이소프로필에틸아민에 이어 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 1M의 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 다음 다시 건조시켜 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-[1-(3-메톡시-벤조일)-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.5 (1H, m), 1.6 (3H, s), 1.7 (3H, s), 1.9 (1H, m), 2.0 (3H, 3), 3.7 (3H, m), 5.8 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.6-7.1 (8H, m), 7.2 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, d).

MS m/z: 429 (M+1).

(2S,4R)-4-클로로-N-에틸-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-벤즈아미드 (F-2)

벤질 카바메이트를 제거하고 아민을 하기 방식으로 개질시키는 것을 제외하고는, 일반 과정 C에 기술한 바와 같이 (2S,4R)-4-클로로-N-에틸-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-벤즈아미드를 합성하였다. 20ml 디클로로메탄 중의 (2S,4R)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄온(200mg, 0.68mmol)의 용액에 아세트알데히드(0.042ml, 0.75mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 이후, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드(0.156g, 0.75mmol)를 첨가하고, 형성된 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.3ml, 2.3mmol) 및 4-클로로벤조일 클로라이드(0.4ml, 3.1mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 디클로로메탄(40ml)을 첨가하였다. 혼합물을 30ml의 수산화나트륨(1N)으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을, 용리제로 에틸 아세테이트-디클로로메탄(1:4)을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 80mg(24%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2-1.4 (7H, m), 1.7 (1H, m), 2.7 (1H, m), 3.1 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.2 (1H, m), 4.8 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.6 (2H, d), 6.8 (2H, m), 6.9 (1H, m), 7.1-7.5 (6H, m)

MS m/z: 463 (M+1)

N-[1-(3-메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드 (F-3)

문헌 (참조: Bellassou-Fargeau, M.C.; Graffe, B.; Sacquet, M.C.; Maitte, P. J. of Heter. Chem. 1985, 22(3), 713)에 따라 합성된 1-(4-메톡시-벤조일)-2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온으로부터 N-[1-(3-메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 제조하였다. 이것을 추가로, 케톤의 알코올로의 환원, 및 요오디드의 동일 반응계 내의 형성과 하기 과정을 따라 아닐린으로의 대체에 의해 (4-히드록시-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온으로 정제하였다. 5ml 메탄올 중의 1-(3-메톡시-벤조일)-2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온 (310mg, 1.1mmol)의 용액에 410mg의 나트륨 보로히드리드(4.4mmol)를 첨가하였다. 형성되는 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 용리제로 에틸 아세테이트-헥산(1:2)을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (4-히드록시-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온(215mg,

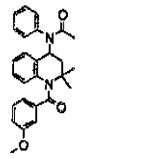
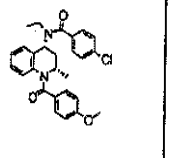
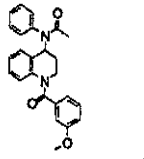
69%)을 수득하였다. 이것을 추가로, 하기 과정에 따라 (3-메톡시-페닐)-(4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-메탄온으로 정제하였다. 디클로로메탄 중의 (4-히드록시-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄온의 냉 용액에 요오드트리메틸실란을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 형성되는 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 이후, 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 THF에 용해시키고, BaCO₃ 및 아닐린을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을, 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산(1:4)을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-메톡시-페닐)-메탄온을 수득하였다.

메틸렌 클로라이드 중의 (4-페닐아미노-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(4-메톡시-페닐)-메탄온의 용액에 디이소프로필에틸아민에 이어 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 1M의 (수성) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 여과한 다음 건조 및 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(50% 헥산/50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, (□W)-N-[1-(3-메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-페닐-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (1H, m), 1.9 (3H, s), 2.1 (1H, m), 2.3 (1H, m), 3.5 (1H, m), 3.7 (3H, m), 4.1 (1H, m), 6.4 (2H, m), 6.6 (1H, m), 6.8-7.3 (6H, m), 7.4 (3H, m), 7.5 (1H, d).

MS m/z: 401 (M+1).

표 6: 구조적으로 다양한 화합물 시리즈

No.	구조식	No.	구조식
F-1			
F-2			
F-3			

PGD₂의 CRTH2로의 결합을 억제시키는 기술된 화합물

본 방사선리간드 막 결합 검정은, 섬광 근접 측정법을 사용하여 HEK-293 세포(바이오시그널 컴퍼니에 의해 제조된 서브유닛 또는 헤테로트리머 G 단백질 16, 및 사람 CRTh2를 발현함)에서 안정하게 발현된 클론성의 사람 CRTH2 수용체에 결합하는 [³H]프로스타글란딘 D₂ (PGD₂)를 억제하는 화합물의 능력을 평가하기 위한 것이다.

50mM 트리스-HCl(pH 7.5), 5mM MgCl₂ 및 1mM EDTA를 함유하는 결합 완충액을 검정 실시 직전에 제조하였다. 결합된 CRTH2 수용체를 발현하도록 클로닝된 HEK-293 세포로부터, 막(바이오시그널 제품)을 포함하는 2배의 최종 검정 농도를 갖는 비드/막 용액, 및 2배의 최종 검정 농도를 갖는 [³H] PGD₂를 제조하고, 이것을 얼음 위에 두었다가 웰에 첨가하였다. 20배의 최종 검정 농도를 갖는 냉 PGD₂를 제조하고, 이것을 얼음 위에 두었다가, 본 검정에 사용된, 비특이적 검정 (NSB) 코닝 플레이트 #3653을 형성하는 웰에 첨가하였다.

100% DMSO 중의 10mM 저장 농도로 화합물을 제조하고, 이것을 실온에서 저장하였다. 이후, 10 μ M(최종 검정 농도)에서 출발하는 10포인트 농도 반응 곡선을 각 화합물에 대해 작성하였다. 9개의 결과적인-3배 희석 지점을 갖는 40배의 최종 검정 농도의 화합물을 제조하였다.

각 농도 0.1 μ l의 화합물을 384 플레이트의 적당한 웰에 첨가시키고, 2 μ l의 냉 PGD₂를 NSB를 형성하는 웰에 첨가하였다. 20 μ l의 [³H]PGD₂ 및 20 μ l의 2 나비트/막 용액을 각 웰에 첨가하였다.

상기 플레이트를 실온에서 약 2시간 동안 인큐베이션시킨 다음, SPA 삼중수소 프로토콜을 사용하여 1분/웰 동안 패커드 탑카운트(Packard Topcount) 상에서 계수하였다.

HEK-293 세포 막에 결합하는 PGD₂(K_D값 이하에서 사용된 PGD₂ 이하)의 억제율(%)을 측정하였는데, 본 검정은 항상 n=2의 총합을 위해 n=1에 대해서는 2회씩 실시되었다.

화합물 A-3, A-11, A-16, A-17, A-20, A-24, A-35, A-49, A-51, A-54, A-55, A-67, A-70, A-72, A-73, A-81, A-82, A-120, A-130, A-131, A-132, A-143, A-144, A-147, A-153, A-156, A-157, A-159, B-7, B-9, B-11, B-13, B-18, B-20, B-26, B-28, B-34, B-39, B-40, B-47, B-51, B-58, B-59, B-63 to B-66, B-68, B-70, B-73, B-74, B-84, B-86, B-97, B-101 to B-112, C-33, C-37, C-38, D-1, D-2, D-6, D-10, F-3의 K_i는 10 μ M 미만이다
화합물 A-8, A-53, A-58, A-124, A-126, A-154, B-53, B-100, F-1의 K_i는 60 μ M 미만이다

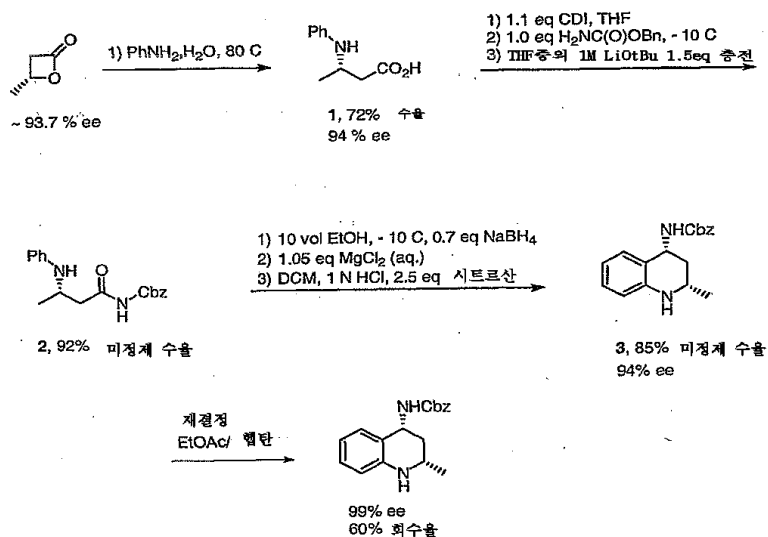
남아있는 모든 화합물의 K_i는 1 μ M 미만이다.

암모늄 아세테이트-표준 조건:

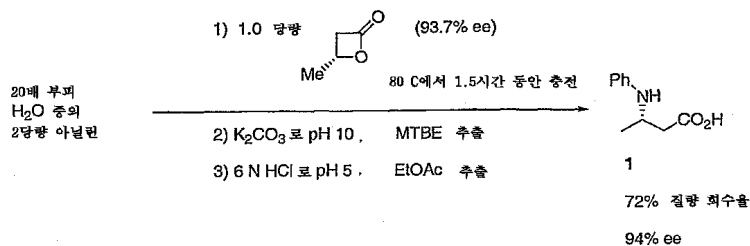
% A (물)	95.0	HP1100 LC 펌프 구매 시간표						
% B (아세트니트릴)	5.0	구매 시간표 하기 4회를 포함한다:						
% 암모늄 아세테이트	0.1							
Flow (ml/min)	2.500	시간	A%	B%	C%	D%	유량	압력
중단 시간(mins)	3.8	0.00	95.0	5.0	0.0	0.0	2.500	400
최저 압력 (bar)	0	2.00	0.0	100.0	0.0	0.0	2.500	400
최대압력 (bar)	400	3.00	0.0	100.0	0.0	0.0	2.500	400
좌측 오픈 온도 (°C)	10.0	3.05	95.0	5.0	0.0	0.0	2.000	400
우측 오픈 온도 (°C)	10.0							

LC-MS 데이터는 다르게 명시하지 않는 한, "암모늄 아세테이트-표준" 방법을 사용하여 획득하였다.

반응식 17



반응식 18

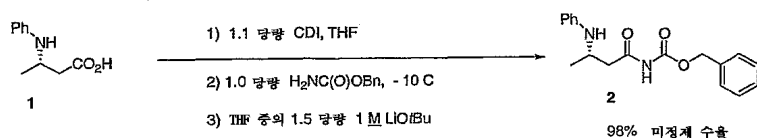


(S)-3-페닐아미노-부티르산 (1)

상부 교반기, 환류 응축기, 부가 깔대기, 및 N₂ 유입구가 구비된 자켓이 형성된 30-L 들이의 삼목 바닥 밸브 실린더형 반응기를 N₂ 로 플러싱하였다. 물 (8.7 L)을 충전한 후 아닐린(423 L, 4.9 mol)을 충전하였다. 교반을 개시하고, 내부 온도를 80℃로 설정하였다. 내부 온도가 77℃에 도달한 후, (R)-β-부티롤락톤을 부가 깔대기를 통해 1.5시간에 걸쳐 충전하였다. 첨가하는 과정 동안에 내부 온도를 80 내지 81.7℃로 유지하였다. 첨가가 종결되면, 반응물을 1시간에 걸쳐 20℃로 냉각시켰다. K₂CO₃ (250 g, 1.8 mol, 0.75 당량)을 고체로서 충전하고, 수성 상의 pH를 10이 되도록 결정하였다. 수성상을 MTBE (3 x 2 L)로 추출하고, 추출물을 폐기하였다. 수성 상의 pH를 6 N HCl (225 mL)을 사용하여 5로 조절한 후, EtOAc (3 x 2 L)로 추출하였다. 각각의 추출 후, pH를 체크하고, 필요에 따라 6 N HCl를 사용하여 5로 재조절하였다. 합한 EtOAc 추출물을 포화된 염수 (2 L)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 회전 증발을 통해 농축시켜 분홍색 오일을 수득하였다. 회수율:300 g (72 %). 거울상이성질체 과량은 키랄 HPLC로 측정하여 94%이었다.

¹H-NMR (CDCl₃)δ : 7.24 (t, 2 H); 6.81 (t, 1 H); 6.73 (d, 2 H); 3.93 (m, 1 H); 2.68 (dd, 1 H); 2.51 (dd, 1 H); 1.30 (d, 3 H).

반응식 19

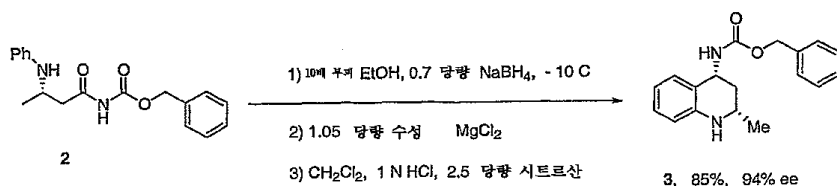


(S)-(페닐아미노-부티릴)-카르바산 벤질 에스테르 (2)

상부 교반기, 부가 깔대기, 및 열전쌍이 구비된, 5-L들이 자켓이 형성된 유리 반응기를 N₂ 로 플라싱하였다. 800 mL THF (아미노산에 대해 8배 용적)중의 (S)-3-페닐아미노부티르산 (1, 100g, 558 mmol)의 용액을 반응기에 충전하였다. 반응 혼합물의 내부 온도를 20 °C로 맞추었다. 1,1'-카르보닐디이미다졸 (99.5 g, 614 mmol)을 교반된 용액에 충전하자 온건한 발열(5 °C) 및 많은 기체 방출과 함께 맑은 용액이 형성되었다. 1시간 후, 벤질 카르바메이트 (84.3 g, 558 mmol)를 충전하고 내부 온도를 -15 °C로 맞추었다. -15 °C에서, THF (837 mL, 837 mmol) 중의 LiOt-Bu의 1M 용액을 30분 내에 부가 깔대기를 통해 반응물에 충전하여 내부 온도를 -10°C와 -15°C 사이로 유지시켰다. 이 용액은 불투명은 옅은 갈색이 되었으며, 보다 점성이었다. 내부 온도를 15분 동안 약 -10 °C로 유지한 후, 주위 온도를 가온시켰다. 16시간 후, 반응물을 1000 mL EtOAc (10배 용적)을 첨가한 후에, 280 mL 1N HCl 및 1000 mL H₂O (10배 용적)을 첨가하므로써 켄칭시켰다. 형성된 수성상은 pH가 9였다. 이 상을 분리시키고, 수성상을 또 다른 600 mL EtOAc (6 배 용적). 유기 상을 합하고, 1000 mL 10% 염수(10배 용적)로 세척하였다. 미정제 생성물의 형성된 유기 용액을 170 내지 200 토르 및 35 내지 40°C의 용기 온도에서 500 내지 700mL의 최소 용적으로 증류시켰다. 이러한 미정제 생성물을 2.0 L 1N HCl (20배 용적)과 1.0 L MTBE 사이에서 분배시켰다. 생성물의 HCl 염이며, 수성 산의 상으로 유지되는 호박색 오일상이 형성되었다. MTBE 상을 또 다른 1000 mL 1N HCl (10배 용적)로 추출하고, 합한 HCl 상을 또 다른 500 mL MTBE로 역세척하였다. 수성 용액의 pH를 495mL의 포화된 K₂CO₃ 수용액을 첨가하여 9 내지 10으로 조절하였다. 수성 염기성 용액을 800 mL의 EtOAc (8배 용적)로 2회 추출하고, 유기 상을 합치고, 500 mL 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 호박색 오일 161 g (92 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (m, 5 H); 7.15 (t, 2 H); 6.72 (t, 1 H); 6.61 (d, 2 H); 5.15 (s, 2 H); 4.03 (m, 1 H); 3.02 (dd, 1 H); 2.84 (dd, 1 H); 1.28 (d, 3 H).

반응식 20

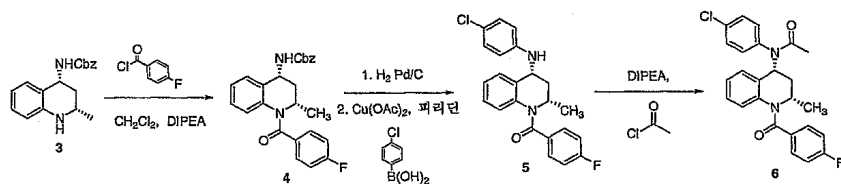


(2S,4R)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (3)

상부 교반기, 부가 깔대기, 및 열전쌍이 구비된, 5-L들이 자켓이 형성된 유리 반응기를 N₂ 로 플라싱하였다. EtOH (960 mL, 6배 용적) 중의 (S)-(페닐아미노-부티릴)-카르바산 벤질 에스테르 (2) (160g, 512 mmol)의 용액을 반응기에 충전시키고, 내부 온도를 -15 °C로 맞추었다. NaBH₄ (13.6g, 359 mmol)을 세부분으로 나누어 상기 교반된 용액에 충전하였다. MgCl₂·H₂O (109g, 110mL 물 중의 538 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 부가 깔대기를 통해 반응기에 충전시켜 내부 온도를 -10 내지 -5 °C로 맞추었다. 첨가가 완료된 후, 내부 온도를 0 °C로 맞추고, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반되게 하였다. 반응기에 960 mL CH₂Cl₂ (6배 용적), 시트르산 (246g, 1280 mmol), 및 960 mL 1N HCl (6배 용적)를 충전하였다. 내부 온도를 20 °C로 맞추고, 혼합물을 16시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 960 mL EtOAc로 희석하고, 수성 상의 pH를 470 mL의 포화된 K₂CO₃ 수용액을 첨가하므로써 9로 맞추었다. 상을 분리하고, 유기상을 640 mL 물로 2회 세척한 후, 640 mL 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발시켜 130 g의 고형물 (86% 수율)을 수득하였다. 미정제 생성물을 20배 용적의 9/1, 헵탄/EtOAc 혼합물로 재결정하였다. 고형물을 260 mL EtOAc (2배 용적) 및 780 mL 헵탄 (6배 용적)으로 슬러리화시키고, 75 °C로 가열하여 맑은 용액을 형성시켰다. 75 °C에서, 또 다른 260 mL 헵탄 (2배 용적)을 서서히 첨가한 후에 점차적으로 냉각시켰다. 결정화는 일반적으로 약 58 내지 68 °C에서 개시되었다. 주위 온도에서, 또 다른 1300 mL 헵탄 (10배 용적)을 서서히 첨가하였다. 2시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 고형물을 여과시키고 4배 용적의 9/1 헵탄/EtOAc으로 세척하였다. 고형물을 진공 오븐 하에서 건조시켜 90 g (60% 회수율)을 수득하였다. 생성물은 키랄 HPLC로 측정하여 거울상이성질체 과량이 99.2% 였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.38 (m, 5H); 7.22 (d, 1H); 7.07 (t, 1 H); 6.78 (t, 1 H); 6.69 (d, 1 H); 5.17 (s, 2 H); 5.07 (m, 1 H); 4.94 (d, 1 H); 3.58 (m, 1 H); 2.33 (m, 1 H); 1.60 (q, 1 H); 1.30 (d, 3 H).

반응식 21



일반적인 절차 G: (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (6)

메틸렌 클로라이드(50mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (1.0 g, 3.38 mmol)의 용액에, 실온에서 디이소프로필에틸아민 (650 μ L, 3.72 mmol)을 첨가한 후, 4-플루오로벤조일 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (aq) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 건조시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (75% 헥산 / 25 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 순수한 아미드 (720 mg, 51 %)를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-[1-(4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바산 벤질 에스테르 (720 mg, 1.73 mmol)을 에탄올 (30 mL)에 용해시켰다. 형성된 용액이 있는 용기를 배기시키고, 아르곤을 역충전시켰다. 탄소상의 촉매량의 팔라듐(10 %)을 첨가하였다. 용기를 다시 한번 배기시키고, 이번에는 수소를 역충전시키고, 40 psi 수소압에서 파르 용기에서 진탕시켰다. 반응이 4시간 후에 종결되었다. 혼합물을 조심스럽게 여과시키고 10% 용적으로 농축시켰다. 형성된 농축된 용액을 셀라이트(Celite) 를 통해 여과시키고 농축시켜 미정제 아민을 수득하였다.

DMF(20mL, 무수) 중의 (2*S*, 4*R*)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-(4-플루오로-페닐)-메타논 (1.0 g, 3.5 mmol)의 용액에 4-클로로페닐보론산 (1.1 g, 7.0 mmol), 피리딘 (850 μ L, 10.5 mmol) 및 구리(II)아세테이트 (1.27 g, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 불균질 미정제 혼합물을 공기가 통하도록 1시간 동안 교반한 후, 60 $^{\circ}$ C로 가온하고, 밤새 교반하였다 (14 h). 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 신속하게 교반된 에틸 아세테이트 (150 mL)에 붓고; 고형물을 셀라이트 를 통해 여과하여 제거하였다. 추출물을 물로 수회 세척한 후, 염수로 1회 세척하였다. 이후, 추출물을 무수 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (95 % 메틸렌 클로라이드 / 5 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 아닐린 생성물 (250 mg, 18 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

아세틸 클로라이드(5mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-[4-(4-클로로-페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-(4-플루오로-페닐)-메타논 (250 mg, 0.636 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (120 μ L, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25/75 헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 순수한 *N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-플루오로-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (200 mg, 71 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 2.0 (d, 3H), 2.3 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7-7.0 (m, 3H), 7.1-7.4 (m, 8H).

MS m/z : 436 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르 (G-1)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-(4-클로

로카르보닐-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

4-(4-클로로카르보닐-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 하기 절차에 의해 제조하였다. 피페리딘 및 4-플루오로-벤조산 메틸 에스테르를 48시간 동안 DMSO 중에서 65℃로 가열하였다 (US 특허 6069143). 반응물을 NaHCO₃로 켄칭시키고, 3x 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 이 에스테르를 직접 사용하였다. 4-피페라진-1-일-벤조산 메틸 에스테르를 CH₂Cl₂ 중의 DIEA 및 에틸 클로로포르메이트로 아세틸화시켜 4-(4-메톡시카르보닐-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다. 이 메틸 에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올 중에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1*N*)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 4-(4-메톡시카르보닐-페닐)-피페라진-1-카르복실산을 수득하였다. 이 산을 옥살릴 클로라이드와의 반응에 의해 산 클로라이드로 전환시켰다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.24 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.13 (t, 4H), 3.55 (t, 4H), 4.12 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.56 (brs, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 575.16 (M+ 1).

N-{3-[(글리콜로일아미노)메틸]페닐}-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-2)

N-{3-[(글리콜로일아미노)메틸]페닐}-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하고, 4-클로로페닐보론산 대신에 (3-시아노페닐)보론산을 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 A에 지시된 바와 같이 수행하여 N-(3-시아노페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

N-(3-시아노페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 추가로 코발트(II) 클로라이드 및 소듐 보로하이드라이드 (1eq, 3 eq)로 처리하여 N-[3-(아미노메틸)페닐]-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

이후, N-[3-(아미노메틸)페닐]-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 EDCI와 같은 커플링제를 사용하여 글리콜산을 HOBt와 추가로 커플링시켜 N-{3-[(글리콜로일아미노)메틸]페닐}-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.2 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.6 (br, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 8H).

MS m/z: 502 (M + 1).

N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-3)

N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 아민-아릴 커플링을 절차 G에 기술된 것과 상이하게 수행하였다. 이에 따라, (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (수소화 단계로부터 수득됨, 200 mg, 0.6 mmol, 1 eq.)을 슈렌크 튜브 (Schlenk tube)내 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (1 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 1-브로모-4-클로로-2-플루오로벤젠 (105 μL, 0.84 mmol, 1.4 eq.), 탄산세슘 (274 mg, 0.84 mmol, 1.4 eq.), 팔라듐 아세테이트 (16 mg, 0.024 mmol, 0.04 eq.) 및 2-(디시클로헥실포스포노)-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (23 mg, 0.048 mmol, 0.08 eq.)을 연속해서 첨가하

였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱시키고, 숄렌크 튜브에서 48시간 동안 95℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 잔류시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시키고, 추출하였다. 수성층을 분리시키고 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 흑색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올: 100/0 내지 99/1 구배)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (60 mg, 24 %)을 수득하였다.

아세틸 클로라이드(0.5mL) 중의 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (60 mg, 0.14 mmol, 1 equ.)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (25 uL, 0.14 mmol, 1 equ.)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올 99.5/0.5)에 의해 정제하여 순수한 *N*-(4-클로로-2-플루오로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (140 mg, 92 %)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 3H).

MS m/z: 467 (M+1).

4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤즈아미드 (G-4)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-시아노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (143 mg, 0.33 mmol) 및 수산화칼륨 (55 mg, 1.00 mmol)을, 물 (150 mL), 및 에탄올 (3 mL)에 용해시키고 70 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 슬러리를 1N HCl (산성일 때까지)와 메틸렌 클로라이드 사이에서 분배시켰다. 유기층을 수거하고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (EtOAc, 20% MeOH, EtOAc)로 처리하여 상기 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15-1.25 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.20-2.34 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 1H), 5.50-5.80 (m, 1H), 5.80-6.00 (m, 1H), 6.40-6.60 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.08-7.30 (m, 8H), 7.60 (d, 2H).

MS m/z: 462 (M + 1)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-2-플루오로-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (G-5)

메틸렌 클로라이드 중의 (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르복산 벤질 에스테르의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민을 첨가한 후 3-플루오로-4-메톡시-벤조일 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (aq) NaOH 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 건조시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (75% 헥산 / 25 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 순수한 아미드를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-[1-(3-플루오로-4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르복산 벤질 에스테르를 에탄올 (30 mL)에 용해시켰다. 형성된 용액이 있는 용기를 배기시키고 아르곤을 역충전시켰다. 촉매량의 탄소 상의 팔라듐 (10 %)을 첨가하였다. 용기를 다시 한번 배기시키고, 이번에는 수소로 역충전시키고, 40 psi 수소압에서 파르 용기에서 진탕시켰다. 반응이 4시간 후에 종결되었다. 혼합물을 조심스럽게 여과시키고 10% 용적으로 농축시켰다. 형성된 농축된 용액을 셀라이트 를 통해 여과시키고 농축시켜 미정제 아민을 수득하였다.

DMF(무수) 중의 (2*S*,4*R*)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메탄의 용액에 4-클로로페닐보론산, 피리딘 및 구리(II)아세테이트를 첨가하였다. 불균질 미정제 혼합물을 1시간 동안 공기가 통하도록 교반한 후, 60 °C로 가온시키고, 밤새 교반하였다 (14 h). 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 신속하게 교반된 에틸 아세테이트 (150 mL)에 붓고; 고형물을 셀라이트 를 통해 여과하여 제거하였다. 추출물을 물로 수회 세척한 후, 염

수로 1회 세척하였다. 이후, 추출물을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (95 % 메틸렌 클로라이드 / 5 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 아닐린 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.

메틸렌 클로라이드 중의 (2*S*,4*R*)-[4-(4-클로로-페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-메타논의 용액에 디이소프로필에틸아민을 첨가한 후 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 NaHCO_3 수용액, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25/75 헥산/에틸 아세테이트 구매)에 의해 정제하여 순수한 최종 생성물을 수득하였다.

N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3-플루오로-4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (115 mg, 0.256 mmol)을 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (175 mg, 1.28 mmol) 및 5-브로모-2,2-디메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.511 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반되게 하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드과 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (2/1 헥산/ 에틸 아세테이트 - 에틸 아세테이트 구매)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.1 (d, 3H), 1.2 (s, 6H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.0 (t, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (t, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 581 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진-6-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (G-6)

6-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-카르복실산 에틸 에스테르를 메틸렌 클로라이드 (3 mL) 및 요오도트리메틸실란 (1 mL)에 용해시켰다. 4일 후, 반응물을 포화된 NaHCO_3 수용액으로 켄칭시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드과 물 사이에서 분배시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 476 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-N-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (G-7)

일반적인 절차 A에 따라, N-(4-클로로페닐)-N-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드를 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조일 클로라이드를 사용하여 제조하였다. (4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조일 클로라이드를 한 단계로 4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조산로부터 제조하였다. 4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조산을 DCM 중의 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조일 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차에 지시된 바와 같이 수행하여 N-(4-클로로페닐)-N-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-1-일]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (d, 3H ; t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.00-7.40 (m, 10H), 7.66 (d, 1H)

MS m/z: 553 (M + 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (G-8)

메틸렌 클로라이드(4mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 (400 mg, 1.36 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민 (0.320 mL, 2.3 mmol)을 첨가한 후, 4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐 클로라이드 (1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (aq) NaOH 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (75% 헥산 / 25 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 순수한 아미드를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-[2-메틸-1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르밤산 벤질 에스테르 (300 mg)를 에탄올에 용해시켰다. 형성된 용액이 있는 용기를 배기시키고, 아르곤을 역충전시켰다. 촉매량의 탄소상의 팔라듐(10 %)을 첨가하였다. 용기를 다시 한번 배기시키고, 이번에는 수소로 역충전시키고, 40 psi 수소압에서, 파르 용기에서 진탕시켰다. 반응이 4시간 후에 종결되었다. 혼합물을 조심스럽게 여과시키고 10% 용적으로 농축시켰다. 형성된 농축된 용액을 셀라이트 를 통해 여과시키고 농축시켜 미정제 아민을 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(8mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일)-메타논 (662 mg, 1.87 mmol)의 용액에 4-클로로페닐보론산 (583 mg, 3.74 mmol), 트리에틸아민 (1.81 mL, 13.09 mmol) 및 구리(II)아세테이트 (681 mg, 3.74 mmol)을 첨가하였다. 불균질 미정제 혼합물을 공기가 통하도록 1시간 동안 교반한 후, 60 °C로 가온시키고 밤새 교반하였다(14 h). 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 교반된 에틸 아세테이트 (150 mL)에 신속하게 붓고; 고형물을 셀라이트 를 통해 여과하여 제거하였다. 추출물을 물로 수회 세척한 후, 염수로 1회 세척하였다. 이후, 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (95 % 메틸렌 클로라이드 / 5 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 아닐린 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(5mL) 중의 (2*S*,4*R*)-[4-(4-클로로-페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일]-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일)-메타논 (540 mg, 1.25 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.240 mL, 1.37 mmol)를 첨가한 후 아세틸 클로라이드 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 NaHCO₃ 수용액, 및 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25/75 헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 2.0 (d, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 490 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (G-9)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-카르보닐 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 (2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3] 디옥솔-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 2.02 (3H, s), 2.33(1H, m), 4.78(1H, m), 5.60(1H, m), 6.44 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.00-7.40 (8H, 착체).

MS m/z: 499 (M + 1).

5-(4-{{(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}카르보닐}페닐)펜탄아미드 (G-10)

벤질 [(2S,4R)-1-(4-요오도벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-요오도-벤조일 클로라이드를 사용하였다.

DMF(15mL) 중의 벤질 [(2S,4R)-1-(4-요오도벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트 (0.6 g, 1.14 mmol)의 용액에 실온에서 펜트-4-에노산 에틸 에스테르 (0.292 g, 2.28 mmol), 칼륨 아세테이트 (0.67 g, 6.84 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.05 g, 0.228 mmol), 테트라부틸암모늄 클로라이드 (0.32 g, 1.14 mmol), 및 트리페닐포스핀 (0.06 g, 0.228 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 3시간 동안 70℃로 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (70% CH₂Cl₂ /30% EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 (4E)-5-(4-{{(2S,4R)-4-{{(벤질옥시)카르보닐}아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}카르보닐}페닐)펜트-4-에노에이트 (0.5 g, 83%)를 수득하였으며, 이것을 추가로 일반적인 절차 G에 따라 에틸 5-(4-{{(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}카르보닐}페닐)펜타노에이트로 전환시켰다.

에틸 5-(4-{{(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}카르보닐}페닐)펜타노에이트 (0.135 g, 0.25 mmol)을 6 ml의 메탄올 중에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 탄산칼륨 (4 ml 물 중의 2g)을 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 40℃로 가열하고, 메탄올을 진공 하에서 제거하였다. 혼합물을 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 산을 수득하였다. DMF (10 mL) 중의 상기 산의 용액에, 실온에서 HATU (0.143 g, 0.375 mmol), DIEA (0.18 mL, 1 mmol), HOBt (0.057 g, 0.375 mmol), 및 암모늄 클로라이드 (0.027 g, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (87 % CH₂Cl₂ /13% 메탄올)에 의해 정제하여 5-(4-{{(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}카르보닐}페닐)펜탄아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 1.16 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.59 (br, 2H), 5.76 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.19 (m, 6H), 7.32 (d, 2H).

MS m/z: 519 (M+1)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (G-11)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (d, 3H), 1.22 (t, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 3.04 (m, 2H), 4.49 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (d, 2H).

MS m/z: 461.2 (M+1).

N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-2-메틸-1-(피리딘-3-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-12)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(피리딘-3-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(피리딘-3-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 적당한 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.07-1.09 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.21-2.33 (m, 2H), 4.05-4.12 (q, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.54-6.74 (d, 1H), 6.93-7.38 (m, 9H), 8.49-8.56 (d, 2H).

MS m/z: 420 (M+ 1).

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-페닐아세트아미드 (G-13)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로페닐)-*N*-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 적당한 수율로 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로페닐)-*N*-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (200 mg, 0.36 mmol)를 MeOH에 용해시키고 촉매량의 탄소 상의 팔라듐(10%)을 첨가하였다. 형성된 용액이 있는 둥근 바닥 플라스크를 배기시키고, 수소로 역충전시켰다. 반응물을 수소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 조심스럽게 셀라이트 플러그(plug)를 통해 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트계)에 의해 정제하여 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-페닐아세트아미드 (142 mg, 95%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.60 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.45 (b, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H).

MS m/z: 415 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 (G-14)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (100 mg)을 메탄올/THF (1:1, 5 mL)에 용해시키고, 수산화리튬 (1.0N, 1 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 산성화시키고(HCl), 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 5% MeOH/에틸아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (s, 6H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.0 (t, 1H), 2.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (d, 2H), 11.1 (bs, 1H).

MS m/z: 567 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로페닐)-*N*-[1-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (G-15)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로페닐)-*N*-[1-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하였다. (1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드를 1H-인다졸-5-카르복실산 에틸 에스테르로부터 3단계로 제조하였다. 1H-인다졸-5-카르복실산 에틸 에스테르를 DMF 중의 수소화나트륨의 존재하에 실온에서 2-브로모프로판을 사용하여 알킬화시켜 목적하는 1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르복실산 에틸

에스테르를 수득하였다. 80℃에서 에탄올 중의 1N 수산화나트륨을 사용하는 에스테르 가수분해에 의해 1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르복실산을 수득하고, 이후, 이 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다. (예외적으로, 먼저 탄소상의 팔라듐(10%) 대신에 AcOH 중의 30% HBr로 처리하므로써 벤질옥시카르보닐기를 탈보호시키는 한편, (2S,4R)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-일)-메타논의 4-클로로페닐보론산에 의한 구리 아세테이트 존재하에서의 N-아릴화 단계에서, 트리에틸아민을 피리딘 대신 사용하고, 이 반응을 실온에서 디클로로메탄 중에서 수행하여 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(1-이소프로필-1H-인다졸-5-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d; 중첩 1H, t), 1.60 (2x3H, d), 2.02 (3H, s), 2.33(1H, m), 4.78(2x1H, m, 중첩), 5.60 (1H, m), 6.44 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.00-7.40 (9H, 착체).

ESI-MS m/z : 501 ($M + 1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-2-메틸프로판아미드 (G-16)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-2-메틸프로판아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드를 4-메톡시벤조일 클로라이드로 대체하고, 아세틸 클로라이드를 2-메틸 프로판오일 클로라이드로 대체하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-2-메틸프로판아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.26 (m, 10H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.61 (sp, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.69-4.79 (m, 1H), 5.61 (br s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.11-7.41 (m, 8H).

MS m/z : 477 ($M + 1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2S,4R)-1-[(1,3-디메틸-1H-티에노[2,3-*c*]피라졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (G-17)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2S,4R)-1-[(1,3-디메틸-1H-티에노[2,3-*c*]피라졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를, *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2S,4R)-1-[(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드에 대한 절차에 따라 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드 대신에 1,3-디메틸-1H-티에노[2,3-*c*]피라졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. (1,3-디메틸-1H-티에노[2,3-*c*]피라졸-5-카르보닐 클로라이드를 상업적으로 입수할 수 있는 1,3-디메틸-1H-티에노[2,3-*c*]피라졸-5-카르복실산로부터 디클로로메탄 중의 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 제조하였다).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.17 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.25(m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.62-4.74 (m, 1H), 5.48 -5.60 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 8H).

MS m/z : 493 ($M + 1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2S,4R)-1-[(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (G-18)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2S,4R)-1-[(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 사용하였다. (1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드는 상업적으로 입수할 수 있는 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산로부터 디클로로메탄 중의 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하

여 제조하였다). 일반적인 절차 A에 대한 다른 변경은 N-아릴화 과정 동안에 실온에서 용매로서 디클로로메탄을 상요하여 탄소상의 팔라듐 (10%) 대신에 아세트산 중의 30% HBr로 처리하고 피리딘 대신에 트리에틸아민을 사용하여 벤질옥시 카르보닐기를 탈보호시키는 것을 포함한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (d, 3H), 1.13 (t, 1H), 1.36 (d, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.21-2.28 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 5.36-5.56 (br, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 9H).

MS m/z: 451 (M + 1).

N-1*H*-인돌-4-일-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-19)

N-1*H*-인돌-4-일-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다.

디메톡시 에탄(3mL) 중의 (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (0.12 g, 0.4 mmol) (상기 수소화단계 이후에 수득됨), 3차-부틸 4-브로모-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.099 g, 0.39 mmol), 팔라듐 dba (0.018 g, 0.02 mmol), 비페닐-2-일(디-3차-부틸)포스핀 (0.006 g, 0.02 mmol) 및 탄산세슘 (0.13 g, 0.4 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 15시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 증발시켜 미정제 생성물 (0.222 g)을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트: 헥산)에 의해 정제하여 목적하는 3차-부틸 4-{[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.054 g, 32%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (d, 3H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.71 (s, 9H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.88-5.01 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.56-6.63 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.94-7.09 (m, 2H), 7.2-7.36 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 2H).

MS m/z: 512 (M+1)

메틸 3차-부틸 4-{[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.054 g, 0.1 mmol), 새로 증류된 아세틸 클로라이드 (0.5 mL), 디이소프로필에틸아민 (0.015 g, 0.12 mmol) 및 4-*N,N*-디메틸아미노피리딘 (촉매량)의 혼합물을 실온에서 43시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 열을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 중탄산나트륨으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물, 염수로 2회 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 이에 따라 수득된 미정제 생성물 (0.055 g)을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 헥산)에 의해 정제하여 순수한 3차-부틸 4-{아세틸[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.035 g, 60%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (d, 3H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.64-4.77 (m, 1H), 4.88-5.01 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

MS m/z: 411, 280.

3차-부틸 4-{아세틸[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.035 g, 0.068 mmol)를 24시간 동안 디옥산 (1 mL) 중의 4 N HCl 중에서 교반시킨 후 증발 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N NaOH, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발 건조시켜 미정제 생성물 (0.023 g)을 수득하였다. 미정제물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 *N*-1*H*-인돌-4-일-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (0.008 g, 28%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.61-4.79 (m, 1H), 6.52-6.55 (m, 2H), 6.67-6.7 (m, 2H), 6.92-7.51 (m, 9H), 8.62 (bs, 1H).

MS m/z : 454 ($M+1$).

4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부탄산 (G-20)

메틸 4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부타노에이트를 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시킨 후, 수산화나트륨 (3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 40°C로 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부탄산을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.12 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 1.22 (d, 6H), 1.69-1.74 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z : 562 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-2-히드록시-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-21)

N-(4-클로로페닐)-2-히드록시-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 절차 A를 추가로 마지막 단계에서 아세틸 클로라이드 대신에 아세톡시아세틸클로라이드를 사용하여 수행하여 2-{(4-클로로페닐)[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-2-옥소에틸 아세테이트를 수득하였다.

2-{(4-클로로페닐)[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-2-옥소에틸 아세테이트 (496 mg, 0.98 mmol, 1 eq.)를 메탄올 (12 ml)에 용해시켰다. 물 (5mL) 중의 탄산칼륨 (1.08 g, 7.84 mmol, 8 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 염수로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올: 98/2)에 의해 정제하여 *N*-(4-클로로페닐)-2-히드록시-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (380 mg, 84 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.05 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.80-3.95 (dd, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.40-7.60 (m, 5H).

MS m/z : 465 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-6-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-카르복실산 에틸 에스테르 (G-22)

메틸렌 클로라이드 중의 (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르복산 벤질 에스테르 (990 mg, 3.49 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민 (1.21 mL, 8.71 mmol)를 첨가한 후, 6-클로로카르보닐-2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-카르복실산 에틸 에스테르 (3.49 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을

물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (aq) NaOH 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과 건조시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (75% 헥산 / 25 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 순수한 아미드를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-6-(4-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-카르복실산 에틸 에스테르 (697 mmol)를 에탄올 (30 mL)에 용해시켰다. 형성된 용액이 있는 용기를 배기시키고, 아르곤을 역충전시켰다. 촉매량의 탄소상 팔라듐(10 %)을 첨가하였다. 용기를 다시 한번 배기시키고, 이번에는 수소로 역충전시키고 40 psi 수소압에서 파르 용기에서 진탕시켰다. 반응이 4시간 후에 종결되었다. 혼합물을 조심스럽게 여과시키고, 10% 용적으로 농축시켰다. 형성된 농축된 용액을 셀라이트 를 통해 여과시키고, 농축시켜 미정제 아민을 수득하였다.

메틸렌 클로라이드 중의 (2*S*,4*R*)-6-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-카르복실산 에틸 에스테르 (470 mg, 1.18 mmol)의 용액에 4-클로로페닐보론산 (368 mg, 2.36 mmol), 트리에틸아민 (1.31 mL, 9.42 mmol) 및 구리(II)아세테이트 (429 mg, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 불균질 미정제 혼합물을 공기가 통하도록 1시간 동안 교반한 후, 60 °C로 가온시키고, 밤새 교반하였다 (14시간). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 교반된 에틸 아세테이트 (150 mL)에 신속하게 붓고; 고형물을 셀라이트 를 통해 여과하여 제거하였다. 추출물을 물로 수회 세척한 후, 염수로 1회 세척하였다. 이후, 추출물을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (95 % 메틸렌 클로라이드 / 5 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 아닐린 생성물을 황색 오일로 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(2mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-6-[4-(4-클로로-페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐]-2,3-디히드로-벤조[1,4]옥사진-4-카르복실산 에틸 에스테르 (343 mg, 0.673 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.129 mL, 0.739 mmol)을 첨가한 후, 아세틸 클로라이드 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 NaHCO_3 수용액, 및 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25/75 헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.3 (t, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 548 ($M+1$).

N-[(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (G-23)

N-[(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를, (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르복산 벤질 에스테르에 대해 기술된 바와 같이, 아닐린 대신에 4-클로로아닐린을 사용하여 제조하였다. 일반적인 절차 A에 따라 추가로 수행하면서, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시-벤조일 클로라이드를 사용하여 *N*-[(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 7.41 (d, 2H).

MS m/z : 483 ($M+1$)

[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}이속사졸-3-일)옥시]아세트산 (G-24)

에틸 [(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}이속사졸-3-일)옥시]아세테이트를, *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)카르보닐]-2-메틸-

1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드에 대한 절차에 따라 수행하여 제조하되, 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드 대신에 에틸 {[5-(클로로카르보닐)이속사졸-3-일]옥시}아세테이트를 사용하였다. (에틸 {[5-(클로로카르보닐)이속사졸-3-일]옥시}아세테이트는 메틸 3-히드록시 5-이속사졸 카르복실레이트로부터 4 단계로 제조하였다. 메틸 3-히드록시 5-이속사졸 카르복실레이트 (1.00 g, 6.95 mmol)는, 에틸 브로모아세테이트 (0.850 mL, 7.64 mmol)를 사용하여 DMF(3.00mL) 중의 촉매적 요오드화칼륨 및 탄산칼륨 (1.05 g, 7.64 mmol)의 존재하에 실온에서 밤새 제조하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 물질을 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 목적하는 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)이속사졸-5-카르복실레이트 (60%)을 수득하였다(참조: WO 03/063800 PCT/US03/03224). 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)이속사졸-5-카르복실레이트를 추가로 메탄올 중의 5% 수산화나트륨 수용액으로 처리하여 3-(카르복시메톡시)이속사졸-5-카르복실산 (86%)을 수득하였다. 이러한 이산 (0.700 g, 3.76 mmol)을 메탄올 중의 촉매적 p-톨루엔설폰산 일수화물 (100 mg)의 존재 하에서 실온에서 선택적으로 에스테르화시켰다. 반응물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물질을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에서 농축시켜 목적하는 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)이속사졸-5-카르복실산 (90%)을 수득하였다. 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)이속사졸-5-카르복실산을 디클로로메탄 중의 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 목적하는 에틸 {[5-(클로로카르보닐)이속사졸-3-일]옥시}아세테이트를 수득하였다. 에틸 [(5-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐)이속사졸-3-일]옥시}아세테이트를 메탄올 중의 수산화리튬 일수화물 (aq)의 용액으로 실온에서 밤새 처리하여 [(5-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐)이속사졸-3-일]옥시}아세트산을 60% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.17 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.42-2.68 (m, 1H), 4.69 (s, 1H) 4.72-4.78 (m, 1H), 5.44-5.58 (br, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 8H).

MS m/z : 484 ($M + 1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-시아노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-25)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-시아노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-시아노벤조일 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에서 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-시아노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.20-2.36 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 1H), 5.48-5.70 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.38 (d, 2H), 7.47 (d, 2H).

MS m/z : 444 ($M + 1$)

에틸 4-[(5-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐)이속사졸-3-일]옥시]-2,2-디메틸부타노에이트 (G-26)

에틸 4-[(5-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐)이속사졸-3-일]옥시]-2,2-디메틸부타노에이트를 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-[(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드에 대한 절차에 따라 수행하여 제조조하되, 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드 대신에 에틸 4-[[5-(클로로카르보닐)이속사졸-3-일]옥시]-2,2-디메틸부타노에이트를 사용하였다. (에틸 4-[[5-(클로로카르보닐)이속사졸-3-일]옥시]-2,2-디메틸부타노에이트는 메틸 3-히드록시 5-이속사졸 카르복실레이트로부터 3단계로 제조하였다. 메틸 3-히드록시 5-이속사졸 카르복실레이트 (1.00 g, 6.94 mmol)를, 에틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (1.59 g, 7.63 mmol)를 사용하여 DMF(5.00mL) 중의 촉매적 요오드화칼륨 및 탄산칼륨 (1.05 g, 7.64 mmol)의 존재하에 밤새 실온에서 제조하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물질을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시키고, 헥산/에틸 아세테이트(10-50% 구배)를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해실리카 상에서 정제하여 메틸 3-(4-에톡시-3,3-디메틸-4-옥소부톡시)이속사졸-5-카르복실레이트를 35% 수율로 수득하였다. 메틸 에스테르의

선택적 가수분해 후, 실온에서 메탄올 중의 수산화리튬 (aq) (1.50 당량)으로 처리하여 3-(4-에톡시-3,3-디메틸-4-옥소부톡시)이속사졸-5-카르복실산을 수득한 후, 이를 디클로로메탄 중의 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF으로 처리하여 목적하는 에틸 4-{{[5-(클로로카르보닐)이속사졸-3-일]옥시}-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (d, 3H), 1.18 (t, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.20(t, 3H), 1.99-2.02 (s, 3H; m, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.17-4.22 (m, 2H), 4.64-4.74 (m, 1H), 5.60-5.68 (br, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 8H).

MS m/z : 568 ($M + 1$).

4-{{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-테트라히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤조산 (G-27)

메틸 4-((2*S*,4*R*)-4-(*N*-(4-클로로페닐)아세트아미도)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-카르보닐)벤조에이트를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 메틸 4-(클로로카르보닐)벤조에이트를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 A에 따라 수행하여 메틸 4-((2*S*,4*R*)-4-(*N*-(4-클로로페닐)아세트아미도)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-카르보닐)벤조에이트를 수득하고, 이를 MeOH/THF/ H_2O (2:1:2)중의 과량의 수산화리튬으로 비누화시켰다. 슬러리를 1N HCl로 산성화시키고 미정제 생성물을 메틸렌 클로라이드를 사용하여 추출하였다. 유기 부분을 농축시키고, 형성된 슬러리를 분취용 HPLC로 처리하여 상기 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.22 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20-2.36 (m, 1H), 3.50-4.05 (bs, 1H), 4.72-4.88 (m, 1H), 5.50-5.75 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.08-7.30 (m, 6H), 7.40 (d, 2H), 7.87 (d, 2H).

MS m/z : 463 ($M + 1$)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복사미드 (G-28)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복사미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 절차 G를 추가로 수행하되, 마지막 단계에서 아세틸 클로라이드 대신에 시클로프로판 카르보닐 클로라이드를 사용하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복사미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75 (m, 2H), 1.00-1.20 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.10-7.45 (m, 8H).

MS m/z : 475 ($M + 1$).

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-[4-(1*H*-피롤-1-일)페닐]아세트아미드 (G-29)

N-(4-아미노-페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 일반적인 절차 G와 유사하게 제조하였다: 메틸렌 클로라이드 중의 (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (1.00 당량)의 용액에, 실온에서 디이소프로필에틸아민 (1.50 당량)을 첨가한 후, 4-아니소일 클로라이드 (1.15 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (aq) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (75% 헥산 / 25 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바산 벤질 에스테르를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-카르바산 벤질 에스테르 (1.00 당량)을 에탄올 (30 mL)에 용해시켰다. 형성된 용액이 있는 용기를 배기시키고, 아르곤을 역충전시켰다. 촉매량의 탄소상 팔라듐 (10 중량%, 0.10 당량)을 첨가하였다. 용기를 다시 한번 배기시키고, 이번에는 수소로 역충전시키고, 40 psi 수소압에서

파르 용기에서 진탕시켰다. 반응이 4시간 후에 종결되었다. 혼합물을 조심스럽게 여과시키고 10% 용적으로 농축시켰다. 형성된 농축된 용액을 셀라이트 를 통해 여과시키고 농축시켜 미정제 아민, (2*S*, 4*R*)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-(4-메톡시-페닐)-메타논을 수득하였다.

DMF 중의 (2*S*, 4*R*)-(4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-(4-메톡시-페닐)-메타논 (1.00 당량)의 용액에 4-니트로페닐보론산 (2.00 당량), 피리딘 (2.50 당량) 및 구리(II)아세테이트 (2.00 당량)을 첨가하였다. 불균질 미정제 혼합물을 공기가 통하도록 1시간 동안 교반한 후 60 °C로 가온시키고 밤새 교반하였다(14 h). 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 교반된 에틸 아세테이트 (150 mL)에 신속하게 붓고; 고형물을 셀라이트 을 통해 여과하여 제거하였다. 추출물을 물로 수회 세척한 후, 염수로 1회 세척하였다. 이후, 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (95 % 메틸렌 클로라이드 / 5 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (4-메톡시-페닐)-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-4-(4-니트로-페닐아미노)-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-메타논을 황색 고형물로서 수득하였다.

메틸렌 클로라이드 중의 (2*S*, 4*R*)-[4-(4-니트로-페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-(4-메톡시-페닐)-메타논 (1.00 당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.05 당량)을 첨가한 후, 아세틸 클로라이드 (1.00당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25/75 헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 순수한 *N*-(4-니트로-페닐)-*N*-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하고, 이를 에탄올 중의 과량의 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$, 촉매적 Pt(황화됨)를 사용하여 *N*-(4-아미노-페닐)-*N*-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로 환원시킨 후, 여과하고 농축시켰다. 이 아민은 고유의 화학적 안정성으로 인해 추가의 정제 없이 사용하였다.

N-(4-아미노-페닐)-*N*-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (22mg, 0.05 mmol)를 MeOH:THF (1 mL each)에 용해시키고, 10 °C로 냉각시켰다. 2,5-디메톡시-테트라히드로푸란 (1.25 당량)을 THF 및 촉매적 H_2SO_4 에 용해시키고, 아닐린 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO_3 에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고 농축시키고, 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회백색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.22 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.22-2.42 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.64-4.84 (m, 1H), 5.50-5.80 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.05-7.48 (m, 10H).

MS m/z : 480 ($M + 1$)

메틸 4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부타노에이트 (G-30)

메틸 4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부타노에이트를 절차 G에 따라 제조하되, 제 1 단계에서 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-니트로벤조일 클로라이드를 사용하여 착화를 피하고, CBZ 보호기를 디클로메탄 중의 보호된 아민, 벤질 [(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(4-니트로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트의 용액을 아세트산(30중량%) 중의 브롬화 수소로 처리하여 분해시키고, 헥산을 첨가하여 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시켰다. 일반적인 절차 A의 나머지를 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(4-니트로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

상기 물질을, 출발 물질이 전부 소비되어 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-아미노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 수득할 때까지 70°C에서 에탄올 중의 황화된 백금(10중량%) 및 암모늄 포르메이트(4.0 당량)에 노출시키므로써 환원시켰다.

상기 물질을 먼저 메틸 2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트를 사용한 후, 포름알데히드를 사용하여 환원적 알킬화를 수행하였다. (메틸 2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트는 메틸 4,4-디메톡시부타노에이트로부터 3단계로 제조하였다. 메틸 4,4-디메톡시부타노에이트를, -78°C에서 THF 중의 리튬 디이소프로필 아미드 (1.1 당량)로 리튬 에놀레이트를 형성시킨 후,

메틸 요오다이드 (2.0 당량)로 켄칭시키고, 수성물질을 후처리하고, 동일한 프로토콜을 반복하여, 표준 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 메틸 4,4-디메톡시-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다. 이후, 이 물질을 아세톤 중의 6N 염산으로 처리하고, 표준 수성 물질을 후처리한 후, 메틸 2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다). 아세트산 (1.0당량)과 함께 THF 중의 메틸 2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트 (1.0 당량), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.2 당량) 및 아닐린의 용액을 모든 출발 물질이 소비될 때까지 교반하였다. 이후, 반응물을 메탄올로 희석하고 농축된 염산 (3방울)로 산성화시키고, 과량의 포름알데히드 (H_2O 중의 37중량%) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (5 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 모든 출발 물질이 소비될 때까지 실온에서 교반한 후, 표준 수성 물질 후처리를 이행한 후, 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/헥산)로 처리하여 메틸 4-[(4-{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.09-1.14 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.69-4.76 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.54 (d, 2H).

MS m/z: 576 (M+1).

N-[3-(아세틸아미노)페닐]-N-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-31)

N-[3-(아세틸아미노)페닐]-N-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하고, 4-클로로페닐보론산 대신에 3-아세트아미도페닐보론산을 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 G에 지시된 바와 같이 수행하여 N-[3-(아세틸아미노)페닐]-N-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.1-1.2 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.6 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.5 (m, 1H)

MS m/z: 472 (M + 1).

N-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-N-{4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}아세트아미드 (G-32)

N-(4-아미노-페닐)-N-[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (32 mg, 0.075 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (1 mL) 및 트리에틸아민 (10 당량)에 용해시킨 후 -30 °C로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (5 당량)를 첨가하고, 30분 후, TLC는 출발 물질인 아닐린이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 상응하는 비스-메탄설포닐화된 부가생성물을 수득하였다.

미정제 잔류물을 MeOH에 용해시키고, 약 20 당량의 CS_2CO_3 을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 및 EtOAc에 부었다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 형성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc)로 처리하여 상기 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.00-1.22 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.20-1.28 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.20-2.40 (m, 1H), 3.01 (s, 3H) 3.72 (s, 3H), 4.64-4.82 (m, 1H), 5.45-5.75 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 7.38-7.44 (m, 1H).

MS m/z: 508 (M + 1)

N-[(2S,4R)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-N-피리딘-4-일아세트아미드 (G-33)

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-피리딘-4-일아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 아민-아릴 커플링을 절차 G에서 기술된 바와 상이하게 수행하였다. 이에 따라, (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (수소화 단계로부터 수득됨, 356 mg, 1.2 mmol, 1 equ.)을 숄렌크 튜브내 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (4 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 4-브로모피리딘 히드로클로라이드 (280 mg, 1.44 mmol, 1.2 equ.), 탄산세슘 (940 mg, 2.88 mmol, 2.4 equ.), 팔라듐 아세테이트 (32 mg, 0.048 mmol, 0.04 equ.) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (48 mg, 0.096 mmol, 0.08 equ.)을 연속해서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 48시간 동안 숄렌크 튜브에서 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 잔류시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시키고, 추출하였다. 수성층을 분리시키고, 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올: 99/1 에서 90/10 구배)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-*N*-피리딘-4-일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (125 mg, 28 %)을 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(0.8mL) 중의 (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-*N*-피리딘-4-일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (90 mg, 0.24 mmol, 1 equ.)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (84 μ L, 0.48 mmol, 2 equ.)를 첨가한 후 아세틸 클로라이드 (340 μ L, 4.80 mmol, 20 equ.)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올 97/3)에 의해 정제하여 순수한 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-피리딘-4-일아세트아미드 (60 mg, 61 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 2H), 8.70 (d, 2H).

MS m/z : 416 ($M+1$).

N-(4-클로로-2-메틸페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (G-34)

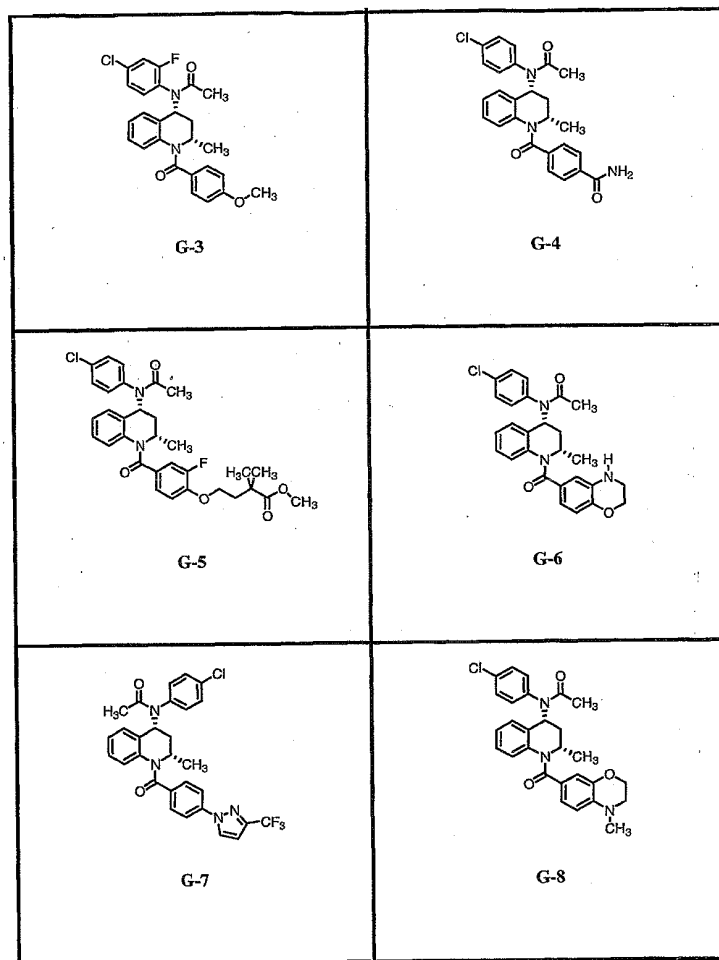
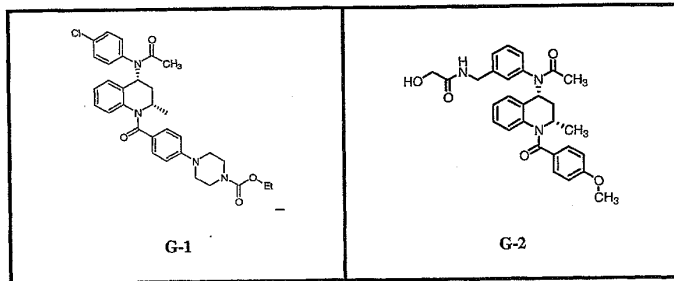
N-(4-클로로-2-메틸페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 아민-아릴 커플링을 절차 G에 기술된 것과 상이하게 수행하였다. 이에 따라, (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (수소화단계로부터 수득됨, 500 mg, 1.5 mmol, 1 equ.)을 숄렌크 튜브내 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 2-브로모-5-클로로톨루엔 (400 mg, 1.95 mmol, 1.3 equ.), 탄산세슘 (684 mg, 2.10 mmol, 1.4 equ.), 팔라듐 아세테이트 (40 mg, 0.06 mmol, 0.04 equ.) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (60 mg, 0.12 mmol, 0.08 equ.)을 연속해서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 숄렌크 튜브에서 48시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 잔류시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시키고, 추출하였다. 수성층을 분리시키고 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 흑색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올: 99/1)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (200 mg, 32 %)을 수득하였다.

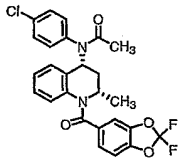
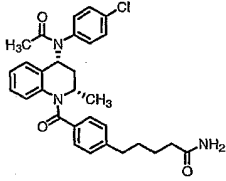
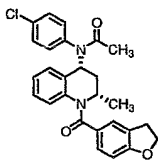
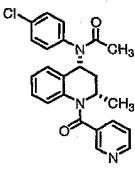
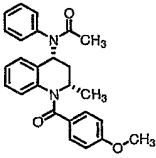
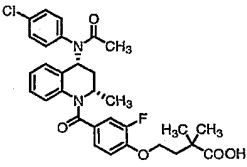
아세틸 클로라이드(1.0mL) 중의 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (140 mg, 0.33 mmol, 1 equ.)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (58 μ L, 0.33 mmol, 1 equ.)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올 99/1)에 의해 정제하여 순수한 *N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (140 mg, 92 %)을 수득하였다.

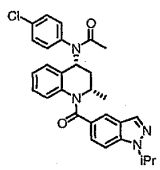
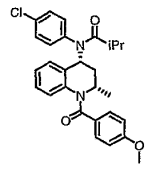
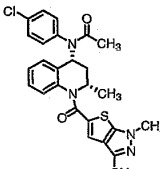
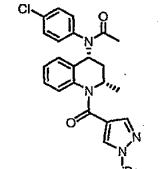
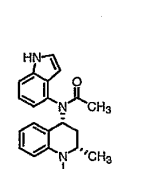
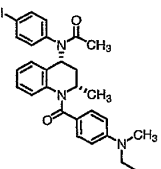
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.15–7.30 (m, 6H), 7.40 (s, 1H).

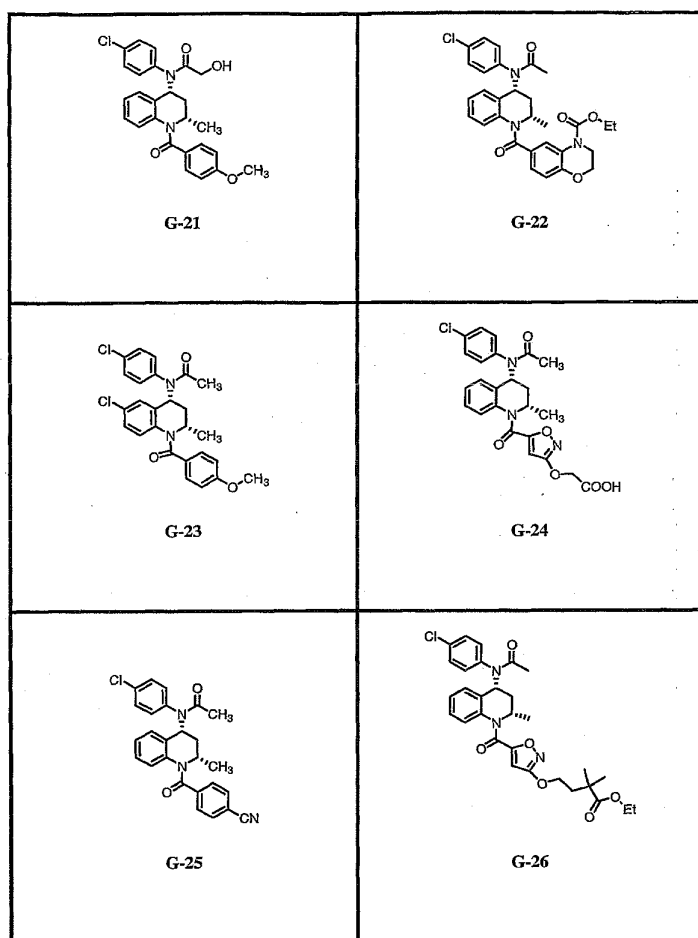
MS m/z : 463 ($M+1$).

표 7: 화합물의 예:



 G-9	 G-10
 G-11	 G-12
 G-13	 G-14

 G-15	 G-16
 G-17	 G-18
 G-19	 G-20



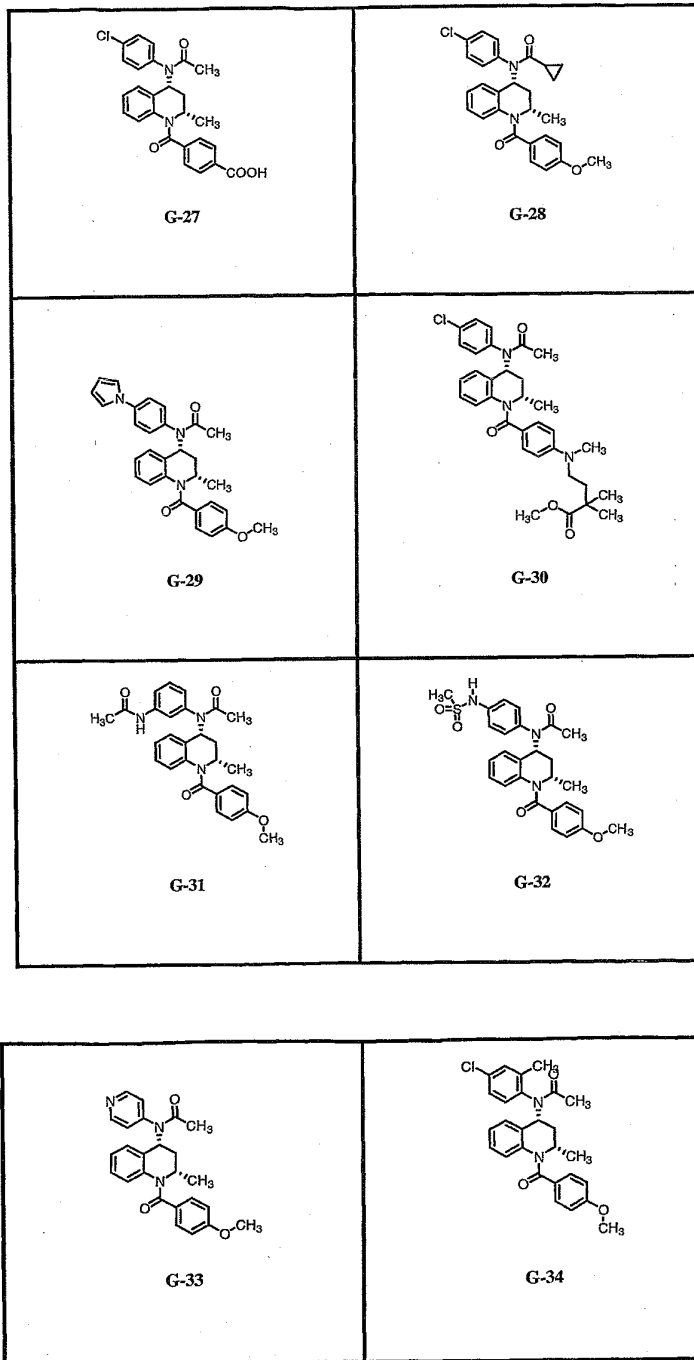
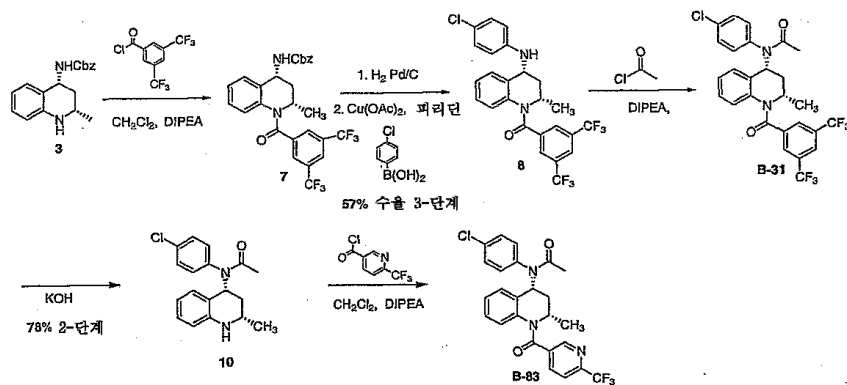


표 8: 표 7에 예시된 화합물명:

G-1	에틸 4-(4-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트
G-2	<i>N</i> -(3-[(글리콜로일아미노)메틸]페닐)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
G-3	<i>N</i> -(4-클로로-2-플루오로페닐)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
G-4	4-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}벤즈아미드
G-5	메틸 4-(4-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트
G-6	<i>N</i> -(4-클로로페닐)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(3,4-디히드로-2 <i>H</i> -1,4-벤조사진-6-일카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

G-7	N -(4-클로로페닐)- N -((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-메틸-1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
G-8	N -(4-클로로페닐)- N -{(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-메틸-1-[(4-메틸-3,4-디히드로-2 <i>H</i> -1,4-벤족사진-7-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-9	N -(4-클로로페닐)- N -{(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥소 I -5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-10	5-(4-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}페닐)펜탄아미드
G-11	N -(4-클로로페닐)- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-12	N -(4-클로로페닐)- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-메틸-1-(피리딘-3-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-13	N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]- N - ~~닐~~ 아세트아미드
G-14	4-(4-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부탄산
G-15	N -(4-클로로페닐)- N -{(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(1-이소프로필-1 <i>H</i> -인다졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-16	N -(4-클로로페닐)- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-2-메틸프로판아미드
G-17	N -(4-클로로페닐)- N -{(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -티에노[2,3- c]피라졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-18	N -(4-클로로페닐)- N -{(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(1-이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-19	N -1 <i>H</i> -인돌-4-일- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-20	4-{4-[(4-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-2,2-디메틸부탄산
G-21	N -(4-클로로페닐)-2-히드록시- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-22	메틸 6-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}-2,3-디히드로-4 <i>H</i> -1,4-벤족사진-4-카르복실레이트
G-23	N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]- N -(4-클로로페닐)아세트아미드

G-24	[(5-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}이속사졸-3-일)옥시]아세트산
G-25	N -(4-클로로페닐)- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-시아노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
G-26	메틸 4-{(5-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}이속사졸-3-일)옥시}-2,2-디메틸부타노에이트
G-27	4-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}벤조산
G-28	N -(4-클로로페닐)- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복사아미드
G-29	N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]- N -[4-(1 <i>H</i> -피롤-1-일)페닐]아세트아미드
G-30	메틸 4-{(4-{[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노}-2,2-디메틸부타노에이트
G-31	N -[3-(아세틸아미노)페닐]- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
G-32	N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]- N -[4-((메틸설포닐)아미노)페닐]아세트아미드
G-33	N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]- N -피리딘-4-일아세트아미드
G-34	N -(4-클로로-2-메틸페닐)- N -[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드



일반적인 절차 H:

N-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (H-83)

실온에서의 메틸렌 클로라이드(150mL) 중의 (2*S*, 4*R*)-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르바산 벤질 에스테르 (20.0 g, 0.067 mol)의 용액에 0℃에서 다이소프로필에틸아민 (40.2 mL, 0.288 mol)를 첨가한 후, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질클로라이드 (24.2 g, 15.8 mL, 0.087 mol)를 첨가하였다. 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하자, 반응물이 옅은색으로 변했으며, 반응물을 밤새 실온에서 교반되게 하였다. 혼합물을 중탄산나트륨(포화된)과 메틸렌 클로라이드 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 갈색 고형물로 농축시켰다. 미정제 물질을 150 mL의 메탄올에 흡수시키고, 15 g의 탄산세슘과 함께 20분 동안 교반하였다. 160 mL의 메틸렌 클로라이드 및 150 mL의 물을 용액에 첨가하고, 분리시켰다. 수성층을 메틸렌 클로라이드로 2회 더 추출하였다. 유기 물질을 함께 수거하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 연한 오렌지색 고형물 (36 g, 정량)을 수득하였다.

벤질 (2*S*,4*R*)-1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일카르바메이트 (36 g, 0.067 mol)을 에탄올 (135 mL)에 용해시켰다. 형성된 용액이 있는 용기를 배기시키고, 아르곤을 역충전시켰다. 촉매량의 탄소상 팔라듐 (10 %) 첨가하였다. 용기를 다시 한번 배기시키고, 이번에는 수소로 역충전시키고, 10 psi 수소압에서 파르 용기에서 진탕시켰다. 반응물을 출발물질이 잔류하지 않을 때까지(1 day), 진탕시켰다. 혼합물을 조심스럽게 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켜 미정제 아민 (26.6g, 99 %)을 수득하였다.

(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)((2*S*,4*R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메탄 (26.6 g, 0.066 mol)을 1.0 L의 무수 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 이 용액에 또한 4-클로로페닐보론산 (20.7 g, 0.132 mol, 2 equ.), 트리에틸아민 (71.2 mL, 0.496mol, 7.5 equ) 및 구리(II)아세테이트 (24 g, 0.132 mol, 2 equ.)을 첨가하였다. 끝으로, 20 gm의 분자체를 첨가하였다. 불균질 미정제 혼합물을 공기가 통하도록 1시간 동안 교반하고, 추가의 2 당량의 4-클로로페닐보론산 (20.7 gm, 0.132 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 한 후 셀라이트 를 통해 여과시켰다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하여 구리염을 침전시키고, 혼합물을 셀라이트 를 통해 2회 여과시켜 갈색 용액을 수득하고, 이를 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (95 % 메틸렌 클로라이드 / 5 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 19.54g의 생성물을 57 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

아세트릴 클로라이드(5mL) 중의 (3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)((2*S*,4*R*)-4-(4-클로로페닐아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메탄 (19.44 g, 0.037 mol)의 용액을 0℃로 냉각하고, 트리에틸아민 (6.59 mL, 0.037 mol)을 30분 동안 적가하자, 이 시간 동안에 침전물이 형성되었다. 추가의 250 mL의 메틸렌 클로라이드를 침전물이 전부 용해될 때까지 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 밤새 교반되게 하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 0℃로 냉각시키면서 에틸 아세테이트와 1*N* 수산화나트륨 사이에서 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 포화된 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25/75 헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 순수한 *N*-((2*S*,4*R*)-1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-31) (18.2 g, 86 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (d, 3H), 1.10–1.20 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24–2.40 (m, 1H), 4.72–4.86 (m, 1H), 5.40–5.70 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.18–7.28 (m, 4H), 7.37 (t, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.76 (s, 1H).

MS m/z : 555 ($M + 1$).

에탄올(60mL) 및 물(10mL) 중의 N -((2*S*,4*R*)-1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)- N -(4-클로로페닐)아세트아미드 (5.5 g, 9.9 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (3.00g, 53.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C로 가열하였다. 1시간 후, 수산화칼륨 (3.00g, 53.5 mmol) 추가분을 첨가하고, 반응물을 추가 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 (포화된 수용액) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피 (2/1 헥산/에틸 아세테이트 구매)로 처리하여, 순수한 N -(4-클로로페닐)- N -((2*S*,4*R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드를 백색 고형물 (2.85 g, 91%)로서 수득하였다.

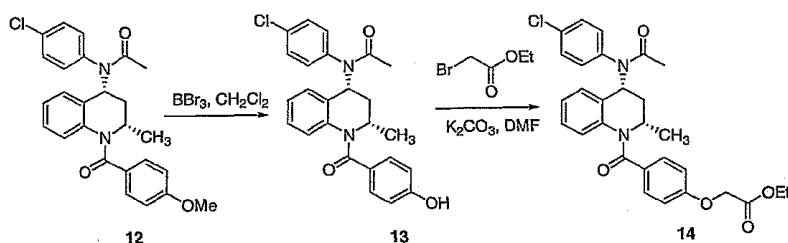
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 6.30 (s 브로드, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.15–7.25 (m, 3H). MS m/z : 315 ($M + 1$).

메틸렌 클로라이드(2.0mL) 중의 N -(4-클로로페닐)- N -((2*S*,4*R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (104 mg, 0.33 mmol, 1 equ.)의 용액에 실온에서 다이소프로필에틸아민 (86 μL , 0.49 mmol, 1.50 equ.)를 첨가한 후, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 (104 mg, 0.49 mmol, 1.50 equ.)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 후, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M (aq) NaOH 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 1:1)에 의해 정제하여 순수한 N -(4-클로로페닐)- N -((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (140 mg, 87 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16–1.18 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.20–2.28 (m, 1H), 4.77 (sextet, 1H), 5.50 (bs, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.16–7.22 (m, 3H), 7.45–7.30 (m, 5H), 8.65 (s, 1H).

MS m/z = 465 ($M + 1$).

반응식 23



일반적인 절차 I:

(2*S*,4*R*)- N -(4-클로로-페닐)- N -[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (13)

(2*S*,4*R*)- N -(4-클로로-페닐)- N -[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 일반적인 절차 G에 따라 제조하되, 4-플루오로벤조일 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. (2*S*,4*R*)- N -(4-클로로-페닐)- N -[1-(4-메톡시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 디클로로메탄에 용해시키고 BBr_3 (디클로로메탄 중의 1.0M, 10 mL)의 용액을 첨가하였다; 반응물을 출발물질이 잔류하지 않을 때까지 실온에서 교반되게 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 조심스럽게 세척하였다. 유기물질을 MgSO_4 상에서

건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 100% EtOAc를 사용하는 바이오티지(Biotage) 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 (14)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.147 g)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃ 첨가하였다. 에틸 4-브로모아세테이트 (0.065 g)를 첨가하고, 반응물을 밤새 80°C로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (80/20 헥산/에틸 아세테이트 - 50/50 헥산 에틸 아세테이트 구매)에 의해 정제하여 130mg(73% 수율)의 생성물을 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐아미노)-프로피온아미드 (H-1)

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐아미노)-프로피온아미드를 (2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐아미노)-프로피온산으로부터 제조하였다. 상기 산(0.060 g, 0.118 mmol)을 실온에서 DMF (1.5 mL)에 용해시키고, HOBt (0.024 g, 0.177 mmol), HATU (0.068 g, 0.177 mol), 및 다이소프로필에틸아민 (0.082 mL, 0.472 mmol)을 첨가한 후, 암모늄 클로라이드 (0.014 g, 0.236 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1*N* NaOH, 1*N* HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.64 (br, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.40 (br, 1H), 5.61 (brs, 1H), 5.80 (br, 1H), 6.31 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.36 (d, 2H).

MS *m/z*: 505.3 (M+ 1).

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부탄산 (H-2)

MeOH/THF(1mL/1mL) 중의 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (176mg, 0.30 mmol)의 용액에 과량의 LiOH (1*N* 수용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 6*N* HCl를 첨가하므로써 pH 2로 켄칭시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 MeOH 및 THF를 제거하였다. DCM (30 mL) 첨가하였다. 반응 혼합물을 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)에 의해 정제하여 연한 황색의 고형 생성물 (120 mg, 70%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.11-1.13 (d, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.02-2.08 (m, 5H), 2.22-2.40 (m, 2H), 3.99-4.04 (t, 2H), 4.71-4.76 (q, 1H), 5.46 (b, 1H), 6.51-6.75 (m, 3H), 6.92-7.06 (m, 2H), 7.16-7.38 (m, 5 H).

MS *m/z*: 567 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-플루오로-아세트산 에틸 에스테르 (H-3)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (202 mg, 0.46 mmol)을 실온에서 DMF (2 mL)에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (760 mg, 2.33 mmol)을 첨가한 후, 브로모-플

루오로-아세트산 에틸 에스테르 (0.070 mL, 0.583 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드과 물 사이에서 분배시키고; 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (2/1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.3 (t, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 4.3 (q, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 539 (M+1).

(2*S*,4*R*)-2-[4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-아세트아미드 (H-4)

(2*S*,4*R*)-2-[4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-아세트아미드를 (2*S*,4*R*)-[4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-아세트산로부터 제조하였다. 이 산(0.120 g, 0.21 mmol)을 실온에서 DMF (2 mL)에 용해시키고, HOBt (0.043 g, 0.32 mmol), HATU (0.122 g, 0.32 mol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.64 mmol)을 첨가한 후, 암모늄 클로라이드 (0.023 g, 0.42 mmol)을 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.20 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 3.04 (t, 4H), 3.50 (m, 6H), 4.70 (m, 1H), 5.40(br, 1H), 5.56 (brs, 1H), 5.80 (br, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.07-7.25 (m, 6H), 7.35 (d, 2H).

MS m/z: 560 (M+1)

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산 (H-5)

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시킨 후, 수산화나트륨 (3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 40 °C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.21 (m, 10H), 1.25 (s, 6H), 2.03 (t, 2H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.61 (sp, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.11-7.43 (m, 8H).

MS m/z: 577 (M+1).

{[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 (H-6)

{[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산을 (2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드로부터 제조하였다. (2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (0.032g, 0.065 mmol)을 디메틸포름아미드에 용해시키고, 에틸 브로모이소부티레이트 (0.05mL, 0.26 mmol) 및 탄산칼륨 (0.018g, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응물

을 17시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 50%에틸 아세테이트/ 50% 헥산 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하므로써 0.007g, 12% 수율의 {[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 에틸 에스테르를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.06 -2.12 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.63 (q, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.91 -3.95 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.49-6.68 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 7.05-7.28 (m, 6H), 7.37 (d, 1H). MS m/z = 606.1 (M+ 1).

{[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 에틸 에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 {[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 0.005g을 75% 수율로 수득하였다.

MS m/z : 578.3 (M+ 1).

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-3차-부틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-7)

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-3차-부틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 합성하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 4-3차-부틸벤조일 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-3차-부틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13-1.22 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.22 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.61 (br s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.10-7.29 (m, 8H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 475 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(3-히드록시-3-메틸-부톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-8)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃를 첨가한 후, 4-브로모-2-메틸-부탄-2-올을 첨가하고, 반응물을 밤새 90℃에서 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

4-브로모-2-메틸-부탄-2-올을 3-브로모-프로피온산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. 3-브로모-프로피온산 에틸 에스테르 (1.0 g, 5.5 mmol)를 10 mL의 에테르에 용해시키고 3.7 mL의 메틸 마그네슘 브로마이드 (에테르 중의 3.0 M)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 출발 물질이 잔류하지 않을 때까지 0℃에서 교반하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭시키고 3 x 에테르로 추출하였다. 유기물질을 함께 수거하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 4-브로모-2-메틸-부탄-2-올을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (d, 3H), 1.24 (s+ m, 7H), 1.90 (t, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.60 (brs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 7.35 (d, 2H).

MS m/z: 521 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-요오도벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-9)

5-(4-((2S,4R)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-페닐)-2,2-디메틸-펜탄산의 합성 마지막 단계에서 미정제 물질을 정제하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2S,4R)-1-(4-요오도벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 합성 부산물(45 mg)로서 분리시켰다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.15 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.30-7.55 (m, 5H).

MS m/z: 545 (M+ 1).

(2S,4R)-*N*-{1-[4-(3-아세틸아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (H-10)

(2S,4R)-*N*-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (99 mg, 0.202 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (2 mL) 및 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.404 mmol)에 용해시키고, -40 °C로 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드 (피펫으로 15 방울)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 0 °C로 가온시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1/1 헥산/ 에틸 아세테이트 - 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (s, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.4 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 5.7 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 534 (M+ 1).

(2S,4R)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-트리플루오로메틸-부톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-11)

(2S,4R)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃를 첨가한 후, 톨루엔-4-설폰산 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-트리플루오로메틸-부틸 에스테르를 첨가하고, 반응물을 밤새 90°C에서 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

톨루엔-4-설폰산 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-트리플루오로메틸-부틸 에스테르를 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-트리플루오로메틸-부티르산로부터 제조하였다. 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-트리플루오로메틸-부티르산 (1.74g, 7.0 mmol)을 0°C에서 THF (2 mL)에 용해시키고 BH₃ SMe₃ (2.6 mL, 26 mmol)를 적가하였다 (참조: Tetrahedron, 2002, 9839). 반응물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올로 켄칭시키고, 용매를 제거하여 미정제 4,4,4-트리플루오로-3-트리플루오로메틸-부탄-1,3-디올을 수득하였다. 알코올을 2mL의 CH₂Cl₂ 및 촉매량의 DMAP 중에서, 토실 클로라이드(1.39mL)에, 피리딘(2ml) 중에 용해된 4,4,4-트리플루오로-3-트리플루오로메틸-부탄-1,3-디올을 첨가하여 토실레이트로 전환시켰다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 켄칭시켰다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.53 (brs, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.09-7.27 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 629 (M+ 1).

(2S,4R)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 아마이드 (H-12)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 (0.070g, 0.125 mmol)을 실온에서 THF (1 mL)에 용해시키므로써 아미드로 전환시켰다. HOBt (0.025 g), EDCI (0.035 g), 및 암모늄 클로라이드 (0.014 g, 0.25 mmol)를 2방울의 DMF과 함께 첨가하고, 11시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1*N* NaOH, 1*N* HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/50% 메탄올)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 생성물(71% 수율)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 4H), 1.19-1.60 (m, 7H), 2.01 (s, 4H), 2.20-2.39 (m, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.91 (t, 1H) 7.11-7.38 (m, 8H).

MS m/z: 560 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-{4-[3-(1*H*-테트라졸-5-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (H-13)

니트릴을 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(3-시아노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드로부터 톨루엔에 용해시키므로써 제조하고, 아지드화나트륨 및 트리에틸암모늄 히드로클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 밤새 80 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가한 후, 산성이 될 때까지 염산(1 *N*)을 첨가하였다. 이 수용액을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 에테르/헥산로 분쇄시켜 백색 고형물(63% 수율)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (d, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.59 (sextet, 1H), 5.42 (bs, 1H), 6.35 (m, 3H), 6.77 (t, 1H), 6.91-7.08 (m, 7H), 7.22 (d, 1H).

MS m/z: 545 (M+ 1).

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-14)

메틸렌 클로라이드(0.3mL) 중의 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복스아미드 (200 mg, 0.42 mmol, 1 equ.)중의 용액에 메틸렌 클로라이드 중의 1*M* 보론 트리브로마이드 (1.2 mL, 1.26 mmol, 3 equ.)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 메탄올로 켄칭시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물과에틸 아세테이트 사이에서 분배시키고, 추출하였다. 수성층을 분리시키고 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복스아미드를 베이지색 분말로(190 mg, 98 %)로서 수득하였다.

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 일반적인 절차 I에 따라 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]시클로프로판카르복스아미드로부터 제조하되, 에틸 4-브로모아세테이트 대신 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트를 사용하여 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.45 (m, 1H), 2.05 (t, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.10-7.45 (m, 8H).

MS m/z: 589 (M+ 1).

메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트 (H-15)

메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트를 일반적인 절차 B에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 메틸 5-[4-(클로로카르보닐)-2-플루오로페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트를 사용하였다. (메틸 5-[4-(클로로카르보닐)-2-플루오로페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트는 4-브로모-3-플루오로벤조산로부터 5단계로 제조하였다. 톨루엔/메탄올 중의 3-브로모-3-플루오로벤조산의 용액에 연한 황색이 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 2M의 트리메틸실릴 디아조메탄을 적가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 메틸-3-브로모-3-플루오로벤조에이트를 수득하였다. 디메틸포름아미드 중의 메틸-3-브로모-3-플루오로벤조에이트의 용액에 팔라듐 아세테이트, 트리페닐포스핀, 테트라부틸암모늄 클로라이드, 칼륨 아세테이트 및 메틸 2,2-디메틸펜트-4-에노에이트를 연속해서 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사하에서 10분 동안 130℃로 가열하여 메틸 3-플루오로-4-[(1*E*)-5-메톡시-4,4-디메틸-5-옥소펜트-1-엔-1-일]벤조에이트를 수득하였다. 상기 디에스테르를 수소화시켜 메틸 3-플루오로-4-(5-메톡시-4,4-디메틸-5-옥소펜틸)벤조에이트를 수득하고, 이의 벤조산 에스테르를 수산화리튬을 사용하여 선택적으로 가수분해시켜 3-플루오로-4-(5-메톡시-4,4-디메틸-5-옥소펜틸)벤조산을 수득하였다. 이어서 이 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 메틸 5-[4-(클로로카르보닐)-2-플루오로페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트를 적당한 수율로 수득하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.90-7.05 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 3H).

MS m/z: 579 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 (H-16)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.32 g, 0.74 mmol)를 실온에서 10 ml DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.51 g, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 3-클로로-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.25 g, 1.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 6일 동안 90℃로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (60% EtOAc/40% 헥산)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (0.13 g, 32%)를 수득하였다.

상기 에스테르를 8 ml 테트라히드로푸란/메탄올 (1/1)에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화칼륨 (2.5ml 물 중의 0.052 g)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 40℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 생성물 (0.098 g, 79%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.31 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.88 (q, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.83 (t, 2H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 535 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로판-1-설폰산 (H-17)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (207 mg, 0.481 mmol)을 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. NaH (58 mg, 2.40 mmol)을 첨가한 후, 3-클로로-프

로판-1-설폰산 (나트륨 염, 135 mg, 0.60 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 하였다. 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 HCl (1.0N/물) 사이에서 분배시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.2 (m, 3H), 3.2 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 4.8 (d, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H), 10.6 (bs, 1H).

MS m/z: 557 (M+1).

메틸 4-(5-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-18)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (476 mg, 1.05 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, Cs₂CO₃ (854 mg, 2.63 mmol)를 첨가하였다. 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (702 mg, 1.58 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 계)에 의해 정제하여 메틸 4-(5-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (286 mg, 52%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.11-1.14 (d, 3H), 1.18-1.19 (d, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 5.57 (b, 1H), 6.48-6.50 (d, 1H), 6.72-6.84 (m, 3H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.12-7.37 (m, 6H).

MS m/z: 581 (M+1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-19)

N-[(2*S*,4*R*)-1-(3-{{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (543 mg, 0.95 mmol)를 디클로로메탄에 용해시키고, TBAF의 용액 (THF 중의 1.0 M, 5.0 mL)을 첨가하고; 반응 혼합물을 출발물질이 전혀 잔류하지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 반응물을 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 조심스럽게 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc 시스템을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (477 mg, 100%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.30 (b, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.62-6.70 (m, 3H) 7.15-7.25 (m, 4H), 7.35-7.42 (m, 2H).

MS m/z: 453 (M+1)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-*N*,*N*-디에틸-부티르아미드 (H-20)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-*N*,*N*-디에틸-부티르아미드를 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르 (0.511 g, 0.93 mmol)를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시키고 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-1-에틸리덴-펜트G-

2,4-디에닐옥시)-부티르산(74% 수율)을 수득하였다. 이 산(0.050g, 0.09mmol)을 실온에서 THF (2 mL) 에 용해시키므로써 아마이드로 전환시켰다. HOBt (0.019 g), EDCI (0.022 g), 및 디에틸아민(0.010 mL)을 2 방울의 DMF과 함께 첨가하고, 실온에서 11시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/50% 헥산에서 100% 에틸 아세테이트로)에 의해 정제하여 생성물 (0.023 mg, 54%)을 수득하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (d, 3H), 0.96 (t, 6H), 1.06 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.29(m, 2H), 3.11-3.17 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 4.56 (sextet, 1H), 5.43 (bs, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.48 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.59-7.19 (m, 8H).

MS m/z: 576 (M+ 1).

N-{(2*S*,4*R*)-6-클로로-2-메틸-1-[(3-메틸이속사졸-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-21)

N-{(2*S*,4*R*)-6-클로로-2-메틸-1-[(3-메틸이속사졸-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 *N*-{(2*S*,4*R*)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 대신에 3-메틸이속사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10 (d, 3H), 1.10 (1H, m), 2.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H).

MS m/z: 458 (M + 1).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 (H-22)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (0.060, 0.10 mmol)를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산을 백색 분말(62% 수율)로서 수득하였다.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.13 (d, 4H), 1.24-1.60 (m, 5H), 2.01 (s, 6H), 2.20-2.39 (m, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.91 (t, 1H) 7.11-7.38 (m, 8H).

MS m/z: 561 (M+ 1).

메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(아세틸옥시)아세틸](4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트 (H-23)

메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(아세틸옥시)아세틸](4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트를 일반적인 절차 B에 따라 제조하되, 단계 3에서 아세틸 클로라이드 대신에 아세트옥시아세틸클로라이드를 사용하여 2-[(2*S*,4*R*)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일](4-클로로페닐)아미노]-2-옥소에틸 아세테이트를 수득하였다.

에탄올(6mL) 및 물(1mL) 중의 2-[(2*S*,4*R*)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일](4-클로로페닐)아미노]-2-옥소에틸 아세테이트 (500 mg, 0.82 mmol, 1equ.)의 용액에 수산화칼륨 (229 mg, 4.1 mmol, 5 equ.)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 70 °C로 가열하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액으로 중화시키

고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 중탄산나트륨의 포화된 수용액으로 세척하고, 염수로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 다음 단계에서 사용되는 미정제 *N*-(4-클로로페닐)-2-히드록시-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

N-(4-클로로페닐)-2-히드록시-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (300 mg, 0.91 mmol, 1 equ.)를 메틸렌 클로라이드 (3 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 EDC (464 mg, 2.7 mmol, 3 equ.) 및 아세트산 (164 mg, 2.7 mmol, 3 equ.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 및 염수로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올: 99/1에서 98/2로의 구배)에 의해 정제하여 2-[(4-클로로페닐)[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]-2-옥소에틸 아세테이트 (240 mg, 84 %)를 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(2.0mL) 중의 2-[(4-클로로페닐)[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]-2-옥소에틸 아세테이트 (170 mg, 0.45 mmol, 1 equ.)의 용액에 실온에서 다이소프로필에틸아민 (127 μ L, 0.73 mmol, 1.60 equ.)를 첨가한 후, 메틸 5-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트 (196 mg, 0.73 mmol, 1.60 equ.)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 후, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 건조시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 25/75에서 1:1로의 구배)에 의해 정제하여 순수한 메틸 5-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[(아세틸옥시)아세틸](4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트 (110 mg, 40 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (s, 6H), 1.15 (d, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.40-4.55 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.30-7.55 (m, 5H).

MS m/z : 619 ($M+1$).

4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-1-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (H-24)

4-히드록시-1-메틸-피롤리딘-2-카르복실산 (0.27 g, 1.85 mmol)를 실온에서 5 ml 메탄올에 용해시키고, (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중의 2M 용액)을 용액이 황색이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 4-히드록시-1-메틸-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하고, 이를 (1*R*, 2*R*)-2-[(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1-(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]시클로펜탄카르복실산을 제조하는 것과 동일한 절차에 따라 4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-1-메틸피롤리딘-2-카르복실산로 전환시켰다.

(2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-(4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-2,2-디메틸-부티르아미드 (H-25)

(2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-(4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-2,2-디메틸-부티르아미드를, (2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-(4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산로부터, 실온에서 DMF 중에서 NH_4Cl , HATU, DIEA, HOBt를 커플링 시키므로써 (2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-(4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-부티르아미드를 수득하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)에 의해 정제하여 순수한 (2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-(4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시)-부티르아미드 (63%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.25 (s, 6H), 1.98 (t, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.52 (br, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 548 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(3-피리딘-3-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-26)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃ 를 첨가한 후, 3-(3-브로모-프로필)-피리딘을 첨가하고, 반응물을 밤새 90℃에서 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.60 (brs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.12-7.29 (m, 7H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.45 (m, 2H).

MS m/z: 554.36 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-푸란-2-카르복실산 아미드 (H-27)

(2*S*,4*R*)-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-푸란-2-카르복실산 (0.065g, 0.12mmol)을 실온에서 THF (1 mL)에 용해시키므로써 아미드로 전환시켰다. HOBT (0.024 g), EDCI (0.033 g), 및 암모늄 클로라이드 (0.013g, 0.232 mmol)를 2방울의 DMF와 함께 첨가하고, 실온에서 11 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10 에틸 아세테이트: 1 메탄올)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고형물(61% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13-1.20 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.23-2.29 (m, 1H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.59 (bs, 1H) 6.47-6.51 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.09-7.38 (m, 9H).

MS m/z: 558 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(3-피페라진-1-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-28)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(3-피페라진-1-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 (2*S*,4*R*)-4-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르로부터 제조하였다. (2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.40g, 0.92 mmol)을 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.127g, 0.921 mmol)를 첨가하였다. 4-(3-클로로-프로필)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (0.242g, 0.921 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 80℃로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일(50% 수율)로서 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-4-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (246 mg)을 디옥산(2mL) 중의 4M HCl에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 백색 고형물을 EtOAc로 세척하여 상기 표제 화합물을 100% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 2HCl 염) δ : 1.00-1.02 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 3.15-3.80 (m, 12H), 4.02 (t, 2H), 4.56-4.59 (m, 1H), 5.49 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.39-7.53 (m, 5H).

MS m/z : 561 ($M+1$).

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2,6-디플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-29)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 적당한 수율로 수득하였다.

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (200 mg, 0.41 mmol)를 디클로로메탄에 용해시키고, BBr_3 (디클로로메탄 중의 1.0M, 10 mL)의 용액을 첨가하고; 출발 물질이 잔류하지 않을 때까지 반응물을 실온에서 교반되게 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트 시스템을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (152 mg, 78%)를 수득하였다.

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (150 mg, 0.32 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고 Cs_2CO_3 (259 mg, 0.80 mmol) 첨가하였다. 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (157 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트계)에 의해 정제하여 생성물 (118 mg, 61%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.12-1.14 (d, 3H), 1.21-1.24 (m, 6H), 1.48-1.55 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 5.45-5.55 (m, 1H), 6.51-6.54 (d, 1 H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.76-6.90 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 7H).

MS m/z : 599 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 아미드 (H-30)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 아미드를 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산로부터 제조하였다. 이 산(0.120 g, 0.22 mmol)을 실온에서 DMF (2.5 mL)에 용해시키고, HOBt (0.044 g, 0.33 mmol), HATU (0.125 g, 0.33 mol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.88 mmol)를 첨가한 후, 암모늄 클로라이드 (0.024 g, 0.44 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH , 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 MgSO_4 상에서, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC로 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.79(m, 4H), 2.01 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.50 (br, 2H), 6.24 (br, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.08-7.28 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 545.4 (M+ 1).

2- $\{[3-(4-\{(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}페닐\}$ 프로파노일]아미노}-2-메틸프로판산 (H-32)

메틸 3-(4- $\{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}페닐\}$ 프로파노에이트 (90 mg, 0.15 mmol, 1 equ.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (1 ml)에 용해시켰다. 물(0.5ml) 중의 수산화나트륨 (12 mg, 0.30 mmol, 2 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 2- $\{[3-(4-\{(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}페닐\}$ 프로파노일]아미노}-2-메틸프로판산 (76 mg, 87 %)를 수득하였다.

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (d, 3H), 1.45 (d, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.90-7.15 (m, 8H), 7.40 (d, 2H).

MS m/z: 576 (M+ 1).

메틸 4-[5- $\{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,2-디메틸부타노에이트$ (H-33) 및 메틸 4-[(5- $\{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}$ 피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노에이트 (H-143)

메틸 4-[(5- $\{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}$ 피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노에이트를 (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드로부터 메톡시의 탈보호 및 정교화(elaboration)에 의해 제조하였다. (2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(6-메톡시-피리딘-3-카르보닐)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.062g, 0.13 mmol)를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, TMSI (0.020mL, 0.13 mmol)를 첨가하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올을 첨가하고, 10시간 동안 계속 교반하고, 농축시켜 직접 사용하였다. N-(4-클로로페닐)-N- $\{[(2S,4R)-1-[(6-히드록시피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일\}$ 아세트아미드 (0.060g, 0.13 mmol)를 2 mL의 디메틸포름아미드에 용해시킨 후, 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (0.20 mmol) 및 0.057g의 탄산은 (0.20 mmol)을 용해시켰다. 플라스크를 알루미늄 호일로 감싸고, 엔클로저(enclosure)내 빛을 차단시켰다. 반응물을 24시간 동안 80°C로 가열되게 하였다. 추가의 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (0.046g, 0.20 mmol)를 첨가하고, 24시간 동안 80°C에서 교반을 계속하였다. 반응물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시켰다. 유기물질을 함께 수거하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 2% 메탄올/98%메틸렌 클로라이드, 5% 메탄올/95% 메틸렌 클로라이드, 10% 메탄올/90%메틸렌 클로라이드로 정제하였다. 두개의 생성물로서 O-및 N-알킬화된 생성물, 메틸 4-[(5- $\{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}$ 피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노에이트 (0.025g, 32%) 및 메틸 4-[5- $\{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐\}-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,2-디메틸부타노에이트$ (0.025g, 32%)을 수득하였다.

O-알킬화된 ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.99 (t, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 7.37 (d, 2H), 8.14 (bs, 1H).

MS m/z = 564 (M+ 1).

N-알킬화된 ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (m, 1H), 1.12(d, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.71-3.88 (m, 2H), 4.64 (, sextet, 1H), 5.51 (bs, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.15 -7.33 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 7.57 (s, 1H).

MS m/z : 564 (M+ 1).

N-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(아미노메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-34)

N-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(아미노메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 4-시아노벤조일 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 상응하는 니트릴인 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-시아노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다. *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-시아노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (225 mg, 0.51 mmol)를 에탄올 (7 mL)에 용해시키고, 코발트 디클로라이드 (0.079 g, 0.61 mmol) 및 NaBH₄ (0.059 g, 1.57 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (1% NH₄OH, 15% MeOH, EtOAc)로 처리하여 상기 표제 화합물 (188 mg, 83%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.20 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.48 (bs, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.20-2.36 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.73-4.83 (m, 1H), 5.35-5.70 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.11-7.29 (m, 8H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 448 (M + 1)

(2*S*,4*R*)-*N*-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-2,2-디메틸-프로피온아미드 (H-35)

(2*S*,4*R*)-*N*-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)-아세트아미드 (60 mg, 0.122 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (2 mL) 및 트리에틸아민 (0.034 mL, 0.243 mmol)에 용해시키고 -40 °C로 냉각시켰다. 피발로일 클로라이드 (피펫으로 10방울)을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 0 °C로 가온시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1/1 헥산/ 에틸 아세테이트 - 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (s, 3H), 1.1 (s, 9H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.4 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 576 (M+ 1).

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-36)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 3-플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 디클로로메탄에 용해시키고, BBr₃ (디클로로메탄 중의 1.0M, 10 mL)의 용액을 첨가하고, 반응물을 출발물질이 잔류하지 않을 때까지 실온에서 교반되게 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산-에틸 아세테이트계를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 적당한 수율로 수득하였다.

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (317 mg, 0.70 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, Cs₂CO₃ (567 mg, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (465 mg, 1.05 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을

감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 계)에 의해 정제하여 생성물 (176 mg, 43%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.11-1.13 (d, 3H), 1.22-1.29 (m, 6H), 1.51-1.64 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 5H), 2.25-2.29 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.70-4.75 (q, 1H), 5.27 (b, 1H), 6.51-6.75 (m, 3H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.14-7.38 (m, 6 H).

MS m/z : 581 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-37)

N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (156 mg, 0.373 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (3 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.078 mL, 0.559 mmol) 및 1-클로로-2-이소시아나토-에탄 0.038 mL, 0.448 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하고, 반응물을 포화된 NaHCO_3 수용액으로 켄칭시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 9H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 503 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르산 (H-38)

(2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르산을 (2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르산 메틸 에스테르로부터 제조하고, 상기 산을 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시키므로써 가수분해시키고, 수산화리튬 (1N)을 첨가하고, 2시간 동안 50°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시키고, HPLC로 정제한 후에 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.81 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.28 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.06-7.27 (m, 6H), 7.36 (d, 2H), 8.90 (br, 1H).

MS m/z : 534 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(4-히드록시-4-메틸-펜틸옥시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-39)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.1g, 0.23 mmol)를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (0.317g, 2.3 mmol) 첨가하였다. 5-브로모-2-메틸-펜탄-2-올 (0.092g, 0.51 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 80°C로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (70% EtOAc/ 30% 헥산)에 의해 정제하여 생성물 (0.097g, 79%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.52-1.90 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.48 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 535 ($M+1$)

(2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산 아마이드 (H-40)

(2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산 아마이드를 (2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. 이 에스테르 (0.100g, 0.16 mmol)를 테트라히드로푸란에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 에탄올 및 수산화 나트륨 (1N) 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 (2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산을 65% 수율로 수득하였다. 이 산(0.066g, 0.09mmol)을 실온에서 DMF (2 mL)에 용해시키므로써 아마이드로 전환시켰다. HATU (0.061 g, 0.16mmol), HOBT (0.021g, 0.15 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.074 mL, 0.43 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 암모늄 클로라이드 (0.011g, 0.20mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1N HCl로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5% MeOH/ 95% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$, 10% MeOH/ 90% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$, 15% MeOH/ 85% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$)로 정제하여 생성물 (0.050 mg, 81%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.22 (m, 3H), 3.82 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.56 (bs, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.15-7.27 (m, 5H), 7.34 (d, 1H).

MS m/z : 586 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-옥소-옥사졸리딘-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-41)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.5 g, 1.14 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K_2CO_3 (1.26 g, 9.13 mmol) 첨가하였다. 2-클로로메틸-옥시란 (0.42g, 4.57 mmol)에 첨가하고, 반응물을 밤새 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/ 50% 헥산)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-옥시라닐메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.55g, 77%)를 수득하고, 이를 문헌(*Tetrahedron Lett* 2002, 43(46), 8327)에 따라 생성물로 추가로 정교화시켰다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 535 ($M+1$)

5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜탄산 (H-42)

5-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-2,2-디메틸-펜탄산 메틸 에스테르 (500 mg, 0.89 mmol, 1 eq.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (4 ml)에 용해시켰다. 물

(1ml) 중의 수산화나트륨 (71 mg, 1.8 mmol, 2 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 20시간 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 산을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 5-(4-((2S,4R)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-페닐)-2,2-디메틸-펜탄산 (292 mg, 60 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.10 (d, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.50 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.05-7.20 (dd, 4H), 7.25 (t, 1H), 7.40-7.55 (m, 5H).

MS m/z: 547 (M+ 1).

메틸 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-43)

메틸 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸부타노에이트를 일반적인 절차 B에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 메틸 4-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸부타노에이트를 사용하였다. (메틸 4-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸부타노에이트를 4-(4-요오도페닐)부탄산으로부터 5 단계로 제조하였다. 4-(4-요오도페닐)부탄산을 벤젠/메탄올(4/1)로 실온에서 처리하므로써 메틸 4-(4-요오도페닐)부타노에이트로 전환시켰다. -78℃에서 THF 중의 디이소프로필 아미드 (1.1 당량)로 리튬 에놀레이트를 형성시킨 후, 메틸 요오다이드 (2.0 당량)로 퀵칭시키고, 수성물을 후처리한 후, 동일한 프로토콜을 반복하고, 표준 표준 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제한 후, 메틸 4-(4-요오도페닐)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다. 이 물질을 일산화탄소 분위기 하에 80℃에서 DMF 중에서 물 (5.0당량) 및 트리 에틸아민(2.0 당량)의 존재하에 촉매적 팔라듐(II) 아세테이트 (0.05 당량) 및 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 (0.05 당량)로 처리하고, 수성물질을 후처리한 후, 4-(4-메톡시-3,3-디메틸-4-옥소부틸)벤조산을 수득하였다. 이 물질을 실온에서 2시간 동안 디클로메탄 중의 과량의 티오닐 클로라이드로 처리한 후, 진공하에서 휘발물질을 제거하므로써 직접적으로 메틸 4-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸부타노에이트로 전환시켰다). 나머지 절차는 일반적인 절차 B에 지시된 바와 같이 수행하여 메틸 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.21 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.73 (ddd, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.43 (ddd, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.71-4.79 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.08-7.29 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 547 (M+ 1).

3-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸프로판산 (H-44)

3-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸프로판산을 (2S,4R)-N-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산 (0.030g, 0.057 mmol)로부터, 1 mL의 디메틸포름아미드 및 TCCA (0.0044g, 0.018 mmol, 0.33 equ.)을 첨가하므로써 제조하고, 실온에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1N HCl로 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 동결건조기 상에서 건조시키고, 5% 메탄올/디클로로메탄에서 10 % 메탄올/90% 디클로로메탄로 정제하여 0.400g, 87%의 4-(4-((2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.51 (bs, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 569 (M+ 1).

N-(4-아미노페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-45)

벤질 (4-{아세틸[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)카르바메이트를 MeOH에 용해시키고, 촉매량의 탄소상 팔라듐 (10 %)을 첨가하였다. 이 시스템을 수소 기체로 퍼어징하고, 1 atm의 H₂로 2시간 동안 처리하였다. 반응물을 공기로 켄칭시키고, 여과하여 상기 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.60 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.22-2.38 (m, 1H), 3.70-3.95 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.64-4.80 (m, 1H), 5.45-5.72 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.30 (d, 1H).

MS m/z: 430 (M + 1)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(4-메탄설폰닐아미노-3,3-디메틸-4-옥소-부톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-46)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 (200 mg, 0.37 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (2 mL)에 용해시켰다. DMF 한방울을 첨가하고, 기체 발생이 중단될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 모든 휘발물질을 제거하였다. 슬러리를 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 및 tri에틸아민 (2 mL)에 용해시켰다. 메탄설폰아미드 (200 mg, 2.10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시키고; 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.2 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (t, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 626 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산 (H-47)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산을 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.300g, 0.522 mol)로부터, 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시켜 산으로 가수분해시켜 제조하고, 수산화리튬(1N)을 첨가하고, 2시간 동안 50°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 HPLC로 정제한 후에 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.07-7.28 (m, 6H), 7.37 (d, 2H), 9.30 (br, 1H).

MS m/z: 546.3 (M+ 1).

N-{(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-48)

N-{(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를, *N*-{(2*S*,4*R*)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조

일 클로라이드 대신에 6-에틸 니코티닐 클로라이드를 사용하였다. (6-에틸 니코티닐 클로라이드를 메틸 6-클로로니코티네이트로부터 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드에 대한 절차에서 기술된 바와 같이 2 단계로 제조하였다).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (d, 3H); 1.28 (t, 3H), 1.28-1.31 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.22-2.36 (m, 1H), 2.81(q, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.42-5.56 (br, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 7H), 8.50 (br s, 1H).

MS m/z: 482 (M + 1).

4-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산 (H-49)

메틸 4-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (100 mg, 0.17 mmol, 1 equ.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (1 ml)에 용해시켰다. 물(0.5ml) 중의 수산화나트륨 (21 mg, 0.51 mmol, 3 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 40℃로 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 산을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드/메탄올 98/2)에 의해 정제하여 순수한 4-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산 (85 mg, 87 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.45 (m, 1H), 2.05 (t, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.10-7.45 (m, 8H).

MS m/z: 575 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-에틸-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-50)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-에틸-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 B에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 4-플루오로-3-에틸벤조일 클로라이드를 사용하였다.

(4-플루오로-3-에틸벤조일 클로라이드를 3-브로모-4-플루오로벤조산로부터 5단계로 제조하였다. 3-브로모-4-플루오로벤조산을, 실온에서 벤젠/메탄올(4/1) 중의 트리메틸실릴 디아조메탄(1.5당량)으로 처리하므로써 메틸 3-브로모-4-플루오로벤조에이트로 전환시켰다. 이어서 촉매적 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) (0.1 당량)의 존재하에 80℃에서 아르곤 분위기 하에서 트리부틸(비닐)주석(1.2당량)으로 처리한 후, 수성물질을 후처리하고, 표준 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/헥산)를 수행하여, 메틸 4-플루오로-3-비닐벤조에이트를 수득하였다. 이 물질을 메탄올 중에서 수소 분위기 하에 탄소상 팔라듐 (10% 탄소상 팔라듐, 10 질량%)으로 처리하므로써 비닐기를 수소화시켜 메틸 3-에틸-4-플루오로벤조에이트를 수득하였다. 이 물질을 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시킨 후, 수산화리튬 (5.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 4-플루오로-3-에틸벤조산을 수득하였다. 이 물질을 실온에서 2시간 동안 디클로로메탄 중의 티오닐 클로라이드 (2.2당량)으로 처리한 후, 휘발물질을 진공 하에서 제거하므로써 직접 4-플루오로-3-에틸벤조일 클로라이드로 전환시켰다. 나머지 절차는 일반적인 절차 B에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-에틸-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.22-1.26 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.42-2.58 (m, 2H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.61 (br s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 465 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(3-이미다졸-1-일-3-메틸-부톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-51)

3-이미다졸-1-일-3-메틸-부탄-1-올을 실온에서 벤젠에 용해시키고, PPh₃ (0.088g, 0.33 mmol)와 함께 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.133g, 0.30 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. DEAD (0.058g, 0.33 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (4 % MeOH/96 % CH₂Cl₂, 5 % MeOH/95 % CH₂Cl₂, 6 % MeOH/94 % CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 생성물을 46% 수율로 수득하였다.

3-이미다졸-1-일-3-메틸-부탄-1-올의 제조

3-이미다졸-1-일-3-메틸-부탄-1-올을 에틸-2,2-디메틸아크릴레이트로부터 제조하였다. 에틸-2,2-디메틸아크릴레이트 (2.04 mL, 14.7mmol) 및 이미다졸 (0.500g, 7.34 mmol)을 혼합하고, 48시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 물로 희석하였다. 수성층을 3x CH₂Cl₂로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/ 90% CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 35% 수율의 3-이미다졸-1-일-3-메틸-부티르산 에틸 에스테르를 수득하였다. 이 에스테르 알코올로 환원시켰다 (US 특허 출원 WO03047586). 3-이미다졸-1-일-3-메틸-부티르산 에틸 에스테르 (0.500g, 2.5 mmol)을 THF (40 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 2.55 mL의 LiAlH₄ (에테르 중의 1.0 M)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온되게 하고, 포화된 Na₂SO₄ 용액을 적가하므로써 켄칭시켰다. 반응 슬러리를 고체 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 농축시켰다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (d, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.16 (t, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.67 (sextet, 1H), 5.51 (bs, 1H), 6.49 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.96-7.61 (m, 10 H), 7.64 (m, 1H).

MS m/z: 568 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(1-에틸-피페리딘-4-일메톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-52)

(2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (0.25 g)을 에탄올(17ml) 중에서 수소 하에 Pd/C (0.075 g)를 사용하여 피페리딘으로 전환시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시켜 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (0.17 g, 85%)를 수득하였다.

피페리딘을 실온에서 밤새 디클로메탄 중의 아세트알데히드, Na(OAc)₃BH와 반응시켰다. 이후, 1N NaOH로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)에 의해 정제하여 생성물 (55%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98-1.18 (m, 7H), 1.37 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.37 (q, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.73 (d, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 560 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르아미드 (H-53)

(2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르아미드를 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산로부터 제조하였다. 이 산(0.050g, 0.096mmol)을 실온에서 DMF (1 mL)에 용해시키고, HOBt (0.020 g, 0.144 mmol), HATU (0.055 g, 0.144 mol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.067 mL, 0.384 mmol)을 첨가한 후, 암모늄 클로라이드 (0.011g, 0.192 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.80 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.13 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.65 (br, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.03-7.34 (m, 6H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 533 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-3-(*S*)-히드록시-부티르산 (H-54)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (200 mg, 0.46 mmol)를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (374 mg, 1.15 mmol)를 첨가한 후, 4-브로모-3-(*S*)-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-부티르산 메틸 에스테르 (214 mg, 0.69 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (15 mL) 수용액, 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5/95 에틸 아세테이트/헥산 - 50/50 에틸 아세테이트/헥산 구매)에 의해 정제하여 연한 황색 고형물로서 생성물 (74 mg, 37%)을 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-3-(*S*)-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-부티르산 메틸 에스테르 (99 mg, 0.148 mmol)를 THF (4 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1.0 M, 1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, DCM (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (15 mL) 수용액, 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (2/98 메탄올 / 디클로로메탄 - 10/90 메탄올/디클로로메탄 구매)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 생성물 (41 mg, 51%)을 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-3-(*S*)-히드록시-부티르산 메틸 에스테르 (41.2 mg, 0.075 mmol)를 MeOH/THF (2:1, 3 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 2N LiOH (2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 MeOH 및 THF를 제거하였다. 이후, 6N HCl 수용액을 첨가하여 반응 혼합물을 pH 2-3으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 DCM (5 mL x 3)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 (15 mL), MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 생성물 (35 mg, 87%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.05-1.14 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.60-2.62 (m, 2H), 3.87-3.88 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 5.58-5.62 (브로드, 1H), 6.49-6.93 (m, 4H), 7.12-7.39 (m, 8H).

MS m/z: 538 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온아미드 (H-55)

(2*S*,4*R*)-N-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온아미드를 (2*S*,4*R*)-N-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-

퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-프로피온산로부터 제조하고, DMF 중에서 실온에서 NH_4Cl , HATU, DIEA, HOBT와 커플링시키므로써 (2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르아미드)를 수득하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)에 의해 정제하여 생성물을 88% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.71 (bs, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.83 (q, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.17(br, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.83 (t, 2H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 534 ($M+1$)

(2*S*,4*R*)-*N*-(1-{4-[2-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-에톡시]-벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (H-56)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-[4-(2-피페리딘-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (0.085g, 0.15 mmol)를 실온에서 디클로로메탄에 용해시키고, DIEA (0.1 g, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 아세틸 클로라이드 (0.2 mL, 2.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)에 의해 정제하여 생성물 (0.068 g, 75%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 5H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.51 (t, 1H), 2.98 (t, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.83 (t, 2H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 588 ($M+1$)

4-(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부탄산 (H-57)

MeOH/THF(1mL/1mL) 중의 메틸 4-(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트의 용액에 과량의 LiOH (1*N* 수용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 6*N* HCl을 첨가하여 pH 2가 되도록 하여 켄칭시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 MeOH 및 THF를 제거하였다. DCM을 첨가하였다. 반응 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.90-0.94 (m, 2H), 1.12-1.14 (d, 3H), 1.21-1.24 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.20-2.27 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.24-7.36 (m, 6H).

MS m/z : 567 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[(메틸설포닐)아미노]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (H-58)

메틸렌 클로라이드(4.0mL) 중의 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-아미노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (208 mg, 0.48 mmol)의 용액에 0 °C 에서 메탄설포산 무수물 (175 mg, 1.01 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.460 mL, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 4일 동안 교반하였다 (LCMS의 분석에 의해 출발물질 아닐린, 모노-설포아미드, 및 비스-설포아미드의 혼합물인 것으로 나타났다). 추가의 메탄설포산 무수물(170 mg, 0.98 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가 2일 동안 교반하였다. 형성된 반응물을 디클

로로메탄 (25 mL)으로 희석하고, 물 및 염수 (25 mL)의 1:1 혼합물에 부었다. 유기층을 분리시키고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[비스(메틸설포닐)아미노]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (273 mg)를 황색 포움으로서 수득하였다. 미정제 물질을 후속 반응에 직접 사용하였다.

테트라히드로푸란(5.0ml) 중의 *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[비스(메틸설포닐)아미노]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (259 mg, 0.44 mmol)의 용액에 실온에서 1.0 M 수산화나트륨 (0.880 mL, 0.88 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 형성된 반응 혼합물을 물 및 포화된 중탄산나트륨의 1:1 혼합물(25 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (1 x 25 mL)로 추출하였다. 수성층을 1N HCl로 첨가하여 pH 약 8로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 1회 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[(메틸설포닐)아미노]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (190 mg, 76%)를 연한 황색의 포움성 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (d, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.44-5.66 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.88-7.01 (m, 3H), 7.07-7.32 (m, 6H), 7.35-7.46 (m, 3H).

MS m/z: 512 (M+1).

(2*S*,4*R*)-1-메틸-피롤리딘-2-카르복실산 [3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-아미드 (H-59)

(2*S*,4*R*)-*N*-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (100 mg, 0.204 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (2 mL) 및 피리딘 (2 mL)에 용해시켰다. *N*-메틸 피롤린 (33 mg, 0.255 mmol) 및 EDC (63 mg, 0.255 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (s, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.8 (m 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 603 (M+1).

4-(4-{[(2*R*,4*S*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산 (H-60)

4-(4-{[(2*R*,4*S*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산을 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산을 제조하기 위한 절차에 따라 제조하되, *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 대신에 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*R*,4*S*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 사용하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.25 (s, 6H), 2.02 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.52 (br, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 549 (M+1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(1-{4-[3-(아세틸-에틸-아미노)-프로폭시]-벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (H-61)

(2*S*,4*R*)-*N*-{1-[4-(3-아세틸아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (30 mg, 0.056 mmol)를 DMF (1 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (20 mg, 0.833 mmol) 및 요오도에탄 (피펫을 통해 10방울)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (m, 7H), 2.0 (m, 8H), 2.3 (m, 1H), 3.3 (q, 1H), 3.4 (q, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 562 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(4-히드록시-4-메틸펜틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-62)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(4-옥소펜틸)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 4-(4-옥소펜틸)벤조일 클로라이드를 사용하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(4-옥소펜틸)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14 (d, 4H), 1.87 (q, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.74 (q, 1H), 5.60 (br, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.96 (m, 3H), 7.20 (m, 8H). MS m/z : 503 ($M+1$). (4-(4-옥소펜틸)벤조일 클로라이드를 펜트-4-엔-2-올로부터 6단계로 제조하였다. (다음과 같음: 펜트-4-엔-2-올 (4.0g, 46.44 mmol)을 CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해시켰다. TBDMSCl (13.93 g, 92.88 mmol) 및 이미다졸 (6.31g, 92.88 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기상을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산)에 의해 정제하여 5.14g의 목적하는 생성물을 무색 오일(55%수율)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.11 (d, 3H), 2.14 (q, 2H), 3.80 (q, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.80 (m, 1H). MS m/z : 200 ($M+1$)

DMF(20mL) 중의 에틸 4-요오도벤조에이트 (4.15g, 15.03 mmol)의 용액에, 3차-부틸(디메틸)[(1-메틸부트-3-엔-1-일)옥시]실란 (3.0g, 15.03 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (342 mg, 1.50mmol), 트리에틸아민 (2 mL, 30.06 mmol) 및 DPPP (1.05g, 2.55 mmol)을 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 80°C에서 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc (20 mL)에 용해시켰다. 유기상을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산: EtOAc, 20:1)에 의해 정제하여 3.15g의 목적하는 생성물을 황색 오일(60% 수율)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.16 (d, 3H), 1.36 (t, 3H), 2.34 (q, 2H), 3.89 (q, 1H), 4.34 (q, 2H), 6.38 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). MS m/z : 348 ($M+1$).

THF(10mL) 중의 에틸 에틸 4-(*E*-4-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}펜트-1-엔-1-일)벤조에이트 (3.15 g, 9.07 mmol)의 용액에, TBAF (18.15 mL, 18.15 mmol, THF 중의 1M 용액)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기상을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산: EtOAc, 4:1)에 의해 정제하여 1.25g의 목적하는 생성물을 황색 오일 (58% 수율)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 6.38 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.93 (d, 2H). MS m/z : 237 ($M+1$).

EtOH(20mL) 중의 에틸 4-[(1*E*)-4-히드록시펜트-1-엔-1-일]벤조에이트 (1.25 g, 5.29 mmol) 및 Pd/C (10중량%, 0.125g)의 용액을 탈기시키고, H_2 를 통해 버블링시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과시킨

후, 유기물질 용액을 농축시켜 무색 오일을 수득하고, 이를 정제없이 후속 단계에 사용하였다(1.1g, 88% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.70(m, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.80 (quan., 1H), 4.33 (q, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.94 (d, 2H). MS m/z : 239 ($M+1$).

CH_2Cl_2 (20mL) 중의 에틸 4-(4-히드록시펜틸)벤조에이트 (1.1g, 4.62 mmol) 및 트리에틸아민(1.9 mL, 13.86mmol)의 용액에 DMSO(2mL) 중의 설퍼 트리옥사이드 피리딘 착물 (2.2g, 13.86 mmol)을 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산: EtOAc, 3:1)에 의해 정제하여 0.5 g의 목적하는 생성물을 무색 오일(50% 수율)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.36 (t, 3H), 1.86 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). MS m/z : 237 ($M+1$).

THF/EtOH/ H_2O (5mL, 10:1:1) 중의 에틸 4-(4-옥소펜틸)벤조에이트 (500mg, 2.11mmol)의 용액에, NaOH (254 mg, 6.33mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 산성화시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 0.31 g의 목적하는 생성물을 백색 고형물 (70% 수율)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.87 (q, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 7.24 (d, 2H), 8.01 (d, 2H). MS m/z : 207 ($M-1$, ES^-).

THF(2mL) 중의 N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1-(4-(4-옥소펜틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (40 mg, 0.079mmol)의 용액에 0°C 에서 MeMgBr (68 μL , 0.095 mmol, THF 중의 1.4 M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 포화된 NH_4Cl 용액을 켄칭시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 16 mg의 목적하는 생성물을 백색 고형물 (40% 수율)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (m, 10H), 1.37 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.49 (t, 2H), 4.74 (q, 1H), 5.60 (br, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.20 (m, 8H).

MS m/z : 519 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(3,5-디플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-63)

N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (200 mg, 0.41 mmol)을 디클로로메탄에 용해시키고, BBr_3 (디클로로메탄 중의 1.0 M, 3.0 mL)의 용액을 첨가하고; 반응 혼합물을 출발물질이 잔류하지 않을 때까지 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 조심스럽게 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc 계를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-클로로페닐)-N-[(2S,4R)-1-(3,5-디플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (152 mg, 78%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (d, 3H), 1.24 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (b, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

MS m/z : 471 ($M+1$)

(2S,4R)-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (H-64)

(2S,4R)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (150 mg, 0.30 mmol)를 DCM (1 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 TEA (36.4 mg, 0.36 mmol)를 첨가한 후,

메틸 클로로포르메이트(34 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, DCM (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 (15 mL) 수용액, 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5/95 에틸 아세테이트/헥산 - 50/50 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 생성물 (71 mg, 52%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.68-0.88 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.61-1.64 (브로드, 1H) 2.02 (s, 3H), 2.22-2.33 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H) 5.28-5.31 (브로드, 1H), 6.50-6.93 (m, 4H), 7.12-7.39 (m, 8H).

MS m/z : 551 ($M+1$).

메틸 5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실레이트 (H-65)

메틸 5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실레이트를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에, 메틸 5-(클로로카르보닐)티오펜-2-카르복실레이트를 사용하였다. (메틸 5-(클로로카르보닐)티오펜-2-카르복실레이트를 티오펜-2,5-디카르복실산 모노메틸 에스테르로부터 1단계로 제조하였다. 이 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 메틸 5-(클로로카르보닐)티오펜-2-카르복실레이트를 적당한 수율로 수득하였다). 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 메틸 5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H).

MS m/z : 483 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-5-(4-{4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-푸란-2-카르복실산 (H-66)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.28g, 0.64 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K_2CO_3 (0.125g, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 5-클로로메틸-푸란-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.130g, 0.64 mmol)를 첨가하고 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 53% 수율로 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-5-(4-{4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-푸란-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.145g, 0.25 mmol)를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1*N*)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 (2*S*,4*R*)-5-(4-{4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-푸란-2-카르복실산을 백색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.19 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.23-2.29 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.59 (bs, 1H) 6.48-6.51 (m, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.12-7.37 (m, 9H).

MS m/z : 559 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-N-5-(4-{4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-펜탄산 아마이드 (H-67)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.146 g, 0.34 mmol)를 실온에서 5 ml DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.186 g, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 5-브로모-펜탄산 에틸 에스테르 (0.14 g, 0.67 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/ 50% 헥산)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-펜탄산 에틸 에스테르 (0.148 g, 78%)를 수득하였다.

상기 에스테르를 10 ml의 테트라히드로푸란/메탄올 (1/1)중에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화칼륨 (5ml 물 중의 0.182 g)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 40℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 (2*S*,4*R*)-*N*-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-펜탄산 (0.128 g, 91%)을 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-*N*-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-펜탄산 아미드를 산으로부터 제조하고, 실온에서 DMF 중에서 NH₄Cl, HATU, DIEA, HOBT를 커플링시키므로써 (2*S*,4*R*)-*N*-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-시클로부탄카르복실산 아미드를 수득하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)에 의해 정제하여 순수한 생성물을 69% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.16-2.37 (m, 3H), 3.86 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.79 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 534 (M+1)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[(2-메틸피리미딘-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-68)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[(2-메틸피리미딘-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 2-메틸피리미딘-5-카르보닐 클로라이드를 사용하였다. (2-메틸피리미딘-5-카르보닐 클로라이드를 4단계로 제조하였다. 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중의 3,3-디메톡시프로피오네이트의 용액에 0℃에서 수소화나트륨을 첨가한 후, 메틸 포르메이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 50℃로 가온시킨 후, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 무수 디에틸 에테르를 첨가하고, 침전물을 여과시켜 나트륨 2-(디메톡시메틸)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트를 수득하였다. 디메틸포름아미드 중의 아세트아미드 히드로클로라이드의 용액에 수행된 나트륨 2-(디메톡시메틸)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 100℃로 가열하여 메틸 2-메틸피리미딘-5-카르복실레이트를 수득하였다. 에스테르를 수산화나트륨으로 가수분해시켜 2-메틸피리미딘-5-카르복실산을 수득하였다. 이후, 이 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 2-메틸피리미딘-5-카르보닐 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다.) 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[(2-메틸피리미딘-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.20-7.45 (m, 6H), 8.40 (s, 2H).

MS m/z: 435 (M+1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-69)

메틸렌 클로라이드(7.0mL) 중의 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-아미노벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (321 mg, 0.74 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.654 mL, 4.70 mmol) 및 3-클로로프로판-1-설폰일 클로라이드 (0.610 mL, 4.90 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 2일 동안 교반하였다. 형성된 반응물에 탄산칼륨 (496 mg, 3.59 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새(14 h) 교반하였다. 이후, 1*N* 수산화나트륨 (1.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가 3일 동안 교반하였다. 형성된 반응물을 메틸렌 클로라이드 (15 mL)로 희석하고, 물 (25 mL)에 부었다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 (2 x 25 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 1회 세척하였다. 이후, 유기물질을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-5% 메탄올 / 메틸렌 클로라이드 구매)에 의해 정제하여 85% 순수한 생성물 (220 mg)을 수득하였다. 이 물질의 일부(100 mg)를 추가로 HPLC에 의해 정제하여 순수한 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (73 mg, 18%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.14 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.67-4.82 (m, 1H), 5.54-5.64 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.12-7.31 (m, 5H), 7.34-7.42 (m, 3H).

MS m/z: 538 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디클로로-4-에틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-70)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디클로로-4-에틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 H에 의해 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 4-에틸-3,5-디클로로벤조일 클로라이드를 사용하였다. (4-에틸-3,5-디클로로벤조일 클로라이드를 3,5-디클로로벤조산으로부터 2단계로 제조하였다. 테트라히드로푸란 중의 3,5-디클로로벤조산의 용액에 -78℃에서 리튬 디이소프로필 아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, 에틸 요오다이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 4-에틸-3,5-디클로로벤조산을 수득하였다. 이후, 이 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF로 처리하여 4-에틸-3,5-디클로로벤조일 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다. 나머지 절차는 일반적인 절차 B에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디클로로-4-에틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.80 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 3H).

MS m/z: 517 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르 (H-71)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃를 첨가하였다. 에틸-4-브로모부티레이트를 첨가하고, 반응물을 80℃로 밤새 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/ 50% 헥산)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), 2.43 (t, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.24(m, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.55 (bs, 1H), 6.49 (d, 1H) < 6.62 (d, 2H), 6.90(t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (d, 2H).

MS m/z: 549 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (H-72)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (150 mg, 0.35 mmol)를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (283 mg, 0.87 mmol)를 첨가한 후, 메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트 (119 mg, 0.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ (15 mL) 수용액, 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류 물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5/95 에틸 아세테이트/헥산 - 50/50 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하여 연한 황색의 고형물로서 생성물 (111 mg, 54%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.02-1.08 (d, 3H), 1.55 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 3.88-3.91 (s, 3H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.02-5.05 (s, 2H), 5.58-5.61 (b, 1H), 6.51-6.53 (m, 3H), 6.89-7.29 (m, 8H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H).

MS m/z: 584 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (H-73)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르를 (2*S*,4*R*)-트리플루오로-메탄설포산 4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐 에스테르로부터, 톨루엔 중에서 110°C에서 밤새 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (4 eq.), Cs₂CO₃ (3 eq.), 10 % Pd₂(dba)₃, BINAP (0.20 equ), 및 10 % 18-크라운-6 (0.10 eq.)를 첨가하므로써 제조하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.24 (m, 4H), 1.54-1.74 (mm, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.56 (brs, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.07-7.28 (m, 6H), 7.35 (d, 2H).

MS m/z: 574.31 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-74)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 6-에틸 니코티닐 클로라이드를 사용하였다. (6-에틸 니코티닐 클로라이드를 메틸 6-클로로니코티네이트로부터 2 단계로 제조하였다. 테트라히드로푸란(80mL) 및 *N*-메틸 피롤리돈(3mL) 중의 메틸 6-클로로니코티네이트(2.50 g, 14.6 mmol)의 용액에 철 (III) 아세틸 아세토네이트 (500 mg)를 첨가한 후, 에테르 중의 에틸 마그네슘 브로마이드의 용액(9.80 mL, 17.5 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다(JACS 2002, 124, 13856-13863). 형성된 반응물을 (포화된) 암모늄 클로라이드 수용액을 사용하여 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기물질을 분리시키고, 염수로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물 헥산/에틸 아세테이트 (10 내지 30%)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 정제하여 메틸 6-에틸니코티네이트를 66% 수율로 수득하였다. 이후, 메틸 에스테르를 메탄올 중에서 수산화리튬 수용액의 존재 하에 실온에서 밤새 가수분해시켜 6-에틸니코틴산을 수득하였다. 6-에틸 니코틴산을 디클로로메탄 중에서 옥살릴 클로라이드 및 촉매적 DMF으로 추가로 처리하여 목적하는 6-에틸 니코티닐 클로라이드를 수득하였다).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.24-1.26 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.70-2.85 (q, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.44-5.64 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.92-6.98 (t, 2H), 7.20-7.40 (m, 8H), 8.50 (br s, 1H).

MS m/z : 448 ($M + 1$).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(3-트리플루오로메탄설폰아미노-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-75)

(2*S*,4*R*)-*N*-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (34 mg, 0.069 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (0.5 mL) 및 트리에틸아민 (0.019 mL, 0.138 mmol)에 용해시키고, -40°C 로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (0.015 mL, 0.086 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 0°C 로 가온시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드과 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1/1 헥산/ 에틸 아세테이트 -에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (s, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 7H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 624 ($M + 1$).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-[4-[3-(2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-프로폭시]-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (H-76)

(2*S*,4*R*)-*N*-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (50 mg, 0.102 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (3 mL) 및 트리에틸아민 (0.150 mL, 1.08 mmol)에 용해시키고, -40°C 로 냉각시켰다. 2-브로모에틸클로로포르메이트 (0.016 mL, 0.153 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온되게 하였다. 실온에서 1시간 후에, DMF (2 mL) 및 Cs_2CO_3 (100 mg, 0.307 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배시키고; 메틸렌 클로라이드 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1/1 헥산/ 에틸 아세테이트 -에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (s, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 562 ($M + 1$).

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐아미노)-프로피온산 (H-77)

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐아미노)-프로피온산을 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르에 대한 절차에 따라 제조하되, 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 3-아미노-프로피온산 메틸 에스테르를 사용하여 (2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐아미노)-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다. 이 에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시켜 산으로 가수분해시키고, 수산화리튬 (1*N*)을 첨가하고, 2시간 동안 50°C 로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 HPLC 정제 후에 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.61 (brs, 1H), 6.27 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.02–7.27 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 8.90 (br, 1H).

MS m/z : 506.3 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-78)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 절차 H에 따라 제조하되, 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하였다. (3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를 3,5-디플루오로-4-메톡시벤조산으로부터 1 단계로 제조하였다. 3,5-디플루오로-4-메톡시벤조산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 처리하여 3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다). 나머지 절차는 일반적인 절차 H에 지시된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 적당한 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H), 1.24 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.28 (b, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.17–7.23 (m, 3H), 7.28–7.38 (m, 3H).

MS m/z : 484 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-4-{4-[4-(아세틸-페닐-아미노)-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐]-페녹시}-2,2-디메틸-부티르산 (H-79)

4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 (300 mg, 0.545 mmol)을 에탄올에 용해시켰다. Pd/C (10% 팔라듐)을 첨가한 후 H_2 기체 (1 atm-벌룬)을 첨가하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트 - 5% 메탄올/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.2 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (t, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 7H), 7.4 (d, 2H), 10.8 (bs, 1H).

MS m/z : 515 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-플루오로-아세트산 (H-80)

(2*S*,4*R*)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-플루오로-아세트산 에틸 에스테르 (100 mg)를 메탄올/THF (1:1, 5 mL)에 용해시키고, 수산화칼륨 (1.0N, 1 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 산성화시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트 - 5% 메탄올/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H), 11.1 (bs, 1H).

MS m/z : 511 ($M+1$)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (H-81)

5mL의 THF 중의 디에틸 아조디카르복실레이트 (120 mg)의 용액에 0℃에서 PPh₃ (181 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 0℃에서 교반하였다. 이후, (2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (200 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 0℃에서 교반하였다. 4-히드록시-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (80 mg)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (30/70 헥산/에틸 아세테이트 구 배)에 의해 정제하여 순수한 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (100mg, 37%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 4H), 1.22 (t, 3H), 1.26-1.60 (m, 5H), 2.00-2.18 (m, 5H), 2.20-2.39 (m, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.91 (t, 1H) 7.11-7.38 (m, 8H).

MS m/z: 589 (M+ 1).

(1*R*,2*R*)-2-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]시클로펜탄카르복실산 (H-82)

트랜스-2-히드록시메틸-시클로펜탄카르복실산 메틸 에스테르 (0.127 g, 0.81 mmol)를 실온에서 PPh₃ (0.211g, 0.81 mmol)과 함께 10mL의 톨루엔 중에 용해시킨 후, N-(4-클로로페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.1g, 0.23 mmol)를 첨가하고 5분 동안 교반하였다. DEAD (0.141g, 0.81 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (45 % 디클로로메탄 /55% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 2-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]시클로펜탄카르복실레이트 (0.12 g, 90%)를 수득하였다.

2-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]시클로펜탄카르복실레이트를 5mL의 메탄올에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 탄산칼륨 (4ml 물 중의 0.100 g)을 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올을 진공 하에서 제거하였다. 혼합물을 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과시켜 (1*R*,2*R*)-2-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]시클로펜탄카르복실산 (0.012 g, 10%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (m, 1H), 1.18 (d, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 562 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(3-우레이도-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (H-84)

DCM(1mL) 중의 (2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 트리메틸실릴 이소시아네이트 (23 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 0.2 mL의 물을 첨가하므로써 켄칭시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 생성물 (9 mg, 17%)을 수득하였다.

MS m/z: 536 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-85)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.065g, 0.15 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.12 g, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 1-(2-브로모-에틸)-1*H*-이미다졸 (0.08g, 0.45 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 80℃로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)에 의해 정제하여 생성물 (0.06g, 76%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H), 7.55 (s, 1H).

MS m/z: 529 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산 에틸 에스테르(H-86)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃를 첨가하였다. 1-(3-브로모-프로필)-1*H*-이미다졸-2-카르복실산 에틸 에스테르(THF 중에서 NaH와 함께 디브로마이드 및 상응하는 이미다졸로부터 제조됨)을 첨가하고, 반응을 밤새 80℃로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5% MeOH/ 95% CH₂Cl₂/NH₄OH - 10% MeOH/ 90% CH₂Cl₂/NH₄OH)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.71 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.08-7.28 (m, 9H), 7.36 (d, 1H).

(2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 (H-87)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.126 g, 0.242 mmol)를 실온에서 3 ml DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.267 g, 1.94 mmol)를 첨가하였다. 4-브로모-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (0.202 g, 0.969 mmol, 문헌(*Tetrahedron* 1994, 50(32), 9825-30)로부터의 절차에 따라 제조됨)를 첨가하고, 반응물을 밤새 80℃로 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에(50% EtOAc/ 50% 헥산)에 의해 정제하여 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (0.105 g, 77%)를 수득하였다.

상기 에스테르를 6ml의 테트라히드로푸란/메탄올(1/1)에 용해시키므로써 산으로 가수분해시키고, 수산화칼륨 (2ml 물 중의 0.042 g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 40℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 (2*S*,4*R*)-*N*-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-부티르산(0.085 g, 83%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.25 (s, 6H), 2.02 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.52 (br, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08–7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 549 ($M+1$).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-88)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 일반적인 과정 H에 따라 제조하는데, 4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신 사용하여 제조하였다. (4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일 클로라이드는 1-(4-요오도페닐)에타논로부터 3 단계로 제조되었다. 1-(4-요오도페닐)에타논을 에탄올(0.1 당량)의 존재하에 아르곤하에서 85 °C의 순수한 [비스(2-메톡시에틸)아미노]설퍼 트리플루오라이드(1.7 당량)으로 처리하고, 이어서 중탄산나트륨 포화수용액으로 켄칭시킨 다음, 표준 수성 후처리 및 크로마토그래피(핵산)를 수행하여 1-(1,1-디플루오로에틸)-4-요오도벤젠을 수득하였다. 이어서, 아르곤 하의 -78 °C의 THF중의 *n*-부틸 리튬(1.2 당량)에 의한 리튬-할로젠 교환 및 반응 혼합물을 통한 이산화탄소의 주입에 의한 생성된 유기리튬 종의 켄칭에 의해서 4-(1,1-디플루오로에틸)벤조산을 수득하였으며, 이를 실온에서 2 시간 동안 디클로로메탄중의 티오닐 클로라이드 (2.2 당량)로 처리한 다음, 진공하에 휘발물을 제거하여 4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일 클로라이드로 전환시켰다. 나머지 과정은 일반적인 과정 H에 나타난 과정에 따라 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (d, 3H), 1.22–1.26 (m, 1H), 1.82 (t, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.24–2.35 (m, 1H), 4.72–4.83 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.16–7.46 (m, 10H).

MS m/z : 483 ($M+1$).

N-[(2*S*,4*R*)-1-(3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-89)

N-[(2*S*,4*R*)-1-(3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 일반적인 과정 H에 따라 제조하는데, 3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신 사용하여 제조하였다. (3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일 클로라이드는 3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조산으로부터 1 단계로 제조하였다. 3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 처리하여 3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다. 나머지 과정은 일반적인 과정 H에 나타난 바와 같이 수행하여 *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.1(s, 9H), 0.9 (s, 6H), 1.15 (d, 3H), 2.07 (s, 4H), 2.30 (b, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.62–6.70 (m, 3H) 7.15–7.25 (m, 4H), 7.35–7.42 (m, 2H).

MS m/z : 568 ($M+1$)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산 아미드 (H-90)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산 아미드를 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산으로부터 제조하였다. 산(0.2 g, 0.366 mmol)을 실온의 DMF (3 mL)에 용해시키고, HOBt (0.74 g, 0.55 mmol), HATU (0.209 g, 0.55 mol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.25 mL)을 첨가한 다음,

염화암모늄 (0.040 g, 0.74 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC로 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.84(m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.62 (br, 2H), 6.93 (br, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.05-7.27 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 545.3 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(1-아세틸-피페리딘-4-일메톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (H-91)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (0.075g, 0.14mmol)를 실온에서 디클로로메탄에 용해시켰다. DIEA (0.1 mL, 0.56 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.2 mL, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)로 정제하여 생성물(0.049g, 49%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.55 (t, 1H), 3.09 (t, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 574 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-N-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-펜타노산 (H-92)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.12 g, 0.28 mmol)을 실온의 5 ml DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.155 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 5-브로모-2,2-디메틸-펜타노산 메틸 에스테르 (0.123 g, 0.56 mmol, 문헌 (*Tetrahedron* 1994, 50(32), 9825-30)에 기재된 과정에 따라서 제조)를 첨가하고, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/ 50% 헥산)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-N-5-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디메틸-펜타노산 메틸 에스테르 (0.076 g, 48%)를 수득하였다.

에스테르를 8 ml 테트라히드로푸란/메탄올 (1/1)에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화칼륨(2 ml 물 중의 0.03 g)을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 생성물(0.057 g, 79%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.70 (m, 4H), 1.1.98 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 535 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르산 메틸 에스테르 (H-93)

(2*S*,4*R*)-4-[(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-아미노]-부티르산 메틸 에스테르를 (2*S*,4*R*)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-카르바산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. (2*S*,4*R*)-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-메틸-카르바산 에틸 에스테르를 아세토니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 요오도트리메틸실란을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 과량의 시약을 메탄올 (1 mL)을 첨가함으로써 켄칭시키고 혼합물을 감압하여 농축시켰다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화수용액에 분배시켰다. 추출물을 1M 수산화나트륨, 포화된 티오황산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-메틸아미노-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-(N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-메틸아미노-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.015g, 0.033 mmol)를 실온의 CH₂Cl₂(0.5 mL)에 용해시켰다. 붕소수화나트륨 (0.007g, 1.5 eq.)을 첨가한 다음, 4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 (0.020 g, 4 eq.)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(33% 헥산 / EA 구매)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09-1.24 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.05-7.21 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 548 (M+1).

(2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디플루오로-부티르산 (H-94)

2,2-디플루오로-4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르 (0.27 g, 3.21 mmol, 미국특허 제4421690호에 기재된 과정에 따라 제조)를 PPh₃ (0.421g, 3.21 mmol)와 함께 실온에서 톨루엔에 용해시키고, (2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.20g, 0.46 mmol)를 첨가하고 5 분 동안 교반시켰다. DEAD (0.028g, 3.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(45 % CH₂Cl₂ /55% EtOAc)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2,2-디플루오로-부티르산 메틸 에스테르 (0.23 g, 87%)를 수득하였다.

에스테르를 8 ml 테트라히드로푸란/메탄올 (1/1)에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고 수산화칼륨(4 ml 물 중의 0.1 g)을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 생성물(0.038 g, 97%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.18-2.44 (bs, 4H), 3.95 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 557 (M+1).

{[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 (H-95)

{[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산을 (2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드로부터 제조하였다. (2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (0.036g, 0.07 mmol)를 디메틸포름아미드에

용해시키고, 에틸 브로모아세테이트 (0.008mL, 0.07 mmol) 및 탄산칼륨(0.021g, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C로 17 시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 50% 에틸 아세테이트/ 50% 헥산 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (t, 1H), 1.12 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.10-4.22 (q, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.36 (d, 2H). MS m/z = 577 (M+ 1).

{[3-(4-{{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 에틸 에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 {[3-(4-{{[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산 (0.003g, 60% 수율)을 수득하였다.

MS m/z : 564 (M+ 1).

(2S,4R)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-N-에틸-부티르아미드 (H-96)

(2S,4R)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-1-에틸이텐-펜트G-2,4-디에닐옥시)-부티르산(0.064g, 0.123 mmol)을 실온에서 THF(2ml)에 용해시킴으로써 아미드로 전환시켰다. HOBt (0.025 g), EDCI (0.028 g), 및 에틸아민 (0.36 mmol)을 2 방울의 DMF와 함께 첨가하고, 실온에서 11 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N NaOH, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/50% 헥산 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물(0.050 g, 74%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (t, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.81 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.32 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.66 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 548 (M+ 1)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(3-피라졸-1-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-97)

(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (75 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 DMF (1 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃ (47 mg, 0.34 mmol)을 첨가한 다음, 1-(3-브로모프로필)-피라졸 (64 mg, 0.34 mmol) (테트라히드로푸란 중의 수소화나트륨과의 1,3-디브로모프로판 및 피라졸의 반응으로부터 제조)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/99 메탄올 / 디클로로메탄 ©3/97 메탄올 / 디클로로메탄 구배)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.2 (t, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 7.5 (s, 1H).

MS m/z: 443/445 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-N-{(2S,4R)-1-[(2-에틸피리미딘-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-98)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(2-에틸피리미딘-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일} 아세트아미드를 일반적인 과정 H에 따라 제조하는데, 2-에틸피리미딘-5-카르보닐 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신 사용하여 제조하였다. (2-에틸피리미딘-5-카르보닐 클로라이드를 4 단계로 제조하였다. 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르중의 3,3-디메톡시프로피오네이트의 용액에 0℃에서 수소화나트륨을 첨가하고, 이어서 메틸 포르메이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 30분 동안 가온하고, 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 무수 디에틸 에테르를 첨가하고, 침전물을 여과하여 나트륨 2-(디메톡시메틸)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트를 수득하였다. 디메틸포름아미드중의 프로피온아미드 히드로클로라이드의 용액에 미리 형성된 나트륨 2-(디메톡시메틸)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 1 시간 동안 가열하여 메틸 2-에틸피리미딘-5-카르복실레이트를 수득하였다. 수산화나트륨에 의한 에스테르의 가수분해에 의해서 2-에틸피리미딘-5-카르복실산을 수득하였다. 이러한 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 후속처리하여 2-에틸피리미딘-5-카르보닐 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다. 나머지 과정은 일반적인 과정 H에 나타난 바와 같은 과정을 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[(2-에틸피리미딘-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일} 아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.90 (q, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.20-7.45 (m, 6H), 8.40 (s, 2H).

MS m/z: 449 (M+1).

(2*S*,4*R*)-3-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-5-메틸-3H-이미다졸-4-카르복실산 (H-99)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃를 첨가하였다. 3-(3-브로모-프로필)-5-메틸-3H-이미다졸-4-카르복실산

에틸 에스테르 (디브로미드 및 상응하는 이미다졸로부터 THF중의 NaH에 의해서 제조)를 첨가하고, 반응물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (2% MeOH/ 95% CH₂Cl₂ 내지 10% MeOH/ 90% CH₂Cl₂)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-3-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-5-메틸-3H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다. 에스테르 (0.080g, 0.12 mmol)를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고 수산화나트륨 (1N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 (2*S*,4*R*)-3-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-5-메틸-3H-이미다졸-4-카르복실산을 61% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.73 (sextet, 1H), 5.53 (bs, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.41 (m, 5H), 9.08 (s, 1H).

MS m/z: 601 (M+1).

5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실산 (H-100)

메틸 5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.17 mmol, 1 eq.)를 메탄올 (6 ml)에 용해시켰다. 물 (2 ml)중의 탄산칼륨 (200 mg, 1.4 mmol, 8 eq.)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실산 (76 mg, 99 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.45 (m, 7H).

MS m/z : 469 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-클로로부탄카르복실산 아마이드 (H-101)

(2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-클로로부탄카르복실산 아마이드를 (2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-클로로부탄카르복실산으로부터 제조하는데, 실온에서 DMF중의 NH_4Cl , HATU, DIEA, HOBt를 결합시켜 (2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-클로로부탄카르복실산 아마이드를 수득함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)로 정제하여 순수한 생성물(63%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.16-2.48 (m, 5H), 3.96 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z : 560 ($M+1$)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-102)

N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (61 mg, 0.142 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (2 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.100 mL, 0.700 mmol)을 첨가하였다. 2-브로모에틸클로로포르메이트(0.023 mL, 0.213 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 1 시간 후에, DMF (2 mL) 및 Cs_2CO_3 (100 mg, 0.307 mmol)를 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고; 메틸렌 클로라이드층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/1 헥산/에틸 아세테이트 내지 100% 에틸 아세테이트 구배)으로 정제하여 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.8 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 8H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z : 504 ($M+1$).

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2-(디에틸아미노)부타노산 (H-103)

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 (0.79 g, 3.6 mmol)을 실온의 15 ml 메탄올에 용해시키고, 용액이 황색이 될 때까지 (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중의 2M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르를 수득하였다.

에스테르를 실온의 20ml 톨루엔에 PPh_3 (0.94g, 3.6 mmol)와 함께 용해시키고, 이어서, N-(4-클로로페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (0.31g, 0.71 mmol)을 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. DEAD (0.626g, 3.6 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축

시키고, 실리카겔 크로마토그래피(45 % CH₂Cl₂ /55%EtOAc)로 정제하여 미정제 메틸 4-(4-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트 (0.47 g)를 수득하였다.

메틸 4-(4-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트를 20 ml 디클로로메탄에 용해시키고, 디옥산(4M)중의 4 ml HCl을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하고, 이어서 1M NaOH와 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 디클로로메탄층을 제거하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.61 g, 2.9 mmol) 및 아세트알데히드(0.33 ml, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 일 동안 교반시키고, 1M NaOH로 세척하였다. 혼합물을 이어서 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(40 % CH₂Cl₂ /60%EtOAc)로 정제하여 메틸 4-(4-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2-(디에틸아미노)부타노에이트 (0.075 g, 17%)를 수득하였다.

메틸 4-(4-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2-(디에틸아미노)부타노에이트를 6 ml 테트라히드로푸란/메탄올 (1/1)에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화칼륨(2ml 물중의 0.04 g)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 이어서 1M HCl로 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄 용액을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(87 % CH₂Cl₂ /13%메탄올)로 정제하여 4-(4-[(2S,4R)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]카르보닐}페녹시)-2-(디에틸아미노)부타노산 (0.04 g, 55%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.38 (m, 7H), 2.01 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.58 (br, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 593 (M + 1)

3-(4-[(2S,4R)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-벤질아미노)-프로피온산 3차-부틸 에스테르 (H-104)

N-{(2S,4R)-1-[4-(아미노메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (145 mg, 0.32mmol)를 메틸렌 클로라이드 (2.5 mL) 및 3차-부틸 아크릴레이트(0.052 mL, 0.36 mmol)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 플래시 크로마토그래피(50% 헥산 / 50% 에틸 아세테이트)에 가하여 표제 화합물(159 mg, 85%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (s, 3H), 1.15-1.20 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.73-2.05 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.20-2.37 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.69-4.82 (m, 1H), 5.42-5.76 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.08-7.31 (m, 8H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 576 (M + 1)

N-{(2S,4R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드 (H-105)

N-{(2S,4R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드를 중간체 4까지는 일반적인 공정 H를 따르면서, 벤질 [(2S,4R)-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트를 벤질 [(2S,4R)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트 대신 사용하여 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t), 1.20 (1H, m), 2.02 (s, 3H), 2.25-2.37 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.42-5.56 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H).

MS m/z : 589 ($M + 1$).

N-(4-클로로-페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(4-피롤리딘-2-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (H-106)

벤질 2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (237mg, 0.381 mmol)를 HBr/아세트산 (5 mL)에 용해시키고 2 시간 동안 교반하였다. 적색 슬러리를 Et_2O 와 1N HCl에 분배시켰다. HCl/물 층을 Et_2O 로 3회 세척하여 벤질 브로마이드를 제거하였다. 물층을 1N NaOH로 중화시키고, 메틸렌 클로라이드로 3회 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시켜, 여과하고 농축시켜 표제 화합물(170 mg, 91%)을 백색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.20 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 4.05 (t, 1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 5.45-5.75 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.11-7.29 (m, 8H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z : 488 ($M + 1$)

(2*S*,4*R*)-N-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-N-메틸-숙시남산 메틸 에스테르 (H-107)

(2*S*,4*R*)-N-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-N-메틸-석시남산 메틸 에스테르를 (2*S*,4*R*)-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드로부터 제조하였다. 디클로로메탄(5.0ml)중의 (2*S*,4*R*)-N-[1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (115 mg, 0.265 mmol)의 용액에 다이소프로필에틸아민 (50 μL , 0.265 mmol)을 가한 다음, 메틸 석시닐 클로라이드 (44 mg, 0.291 mmol)를 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액, 염수로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 (1:1), 에틸 아세테이트 (100%) 및 에틸 아세테이트/메탄올 (10%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 실리카겔상에서 정제하여 (2*S*,4*R*)-N-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-석시남산 메틸 에스테르 (55 mg, 35%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, s; 중첩된 1H, t), 2.00 (3H, s), 2.30 (1H, m), 2.60-2.80 (2x2H, m), 3.70 (3H, s), 4.70 (1H, m), 5.55 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.90(1H, dd), 7.10-7.40 (9H, 복합), 7.80 (1H, br,s). ESI-MS m/z : 548 ($M + 1$).

DMF중의 (2*S*,4*R*)-N-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-석시남산 메틸 에스테르 (55 mg, 0.100 mmol)의 용액에 수소화나트륨(오일중의 60% 현탁액)을 첨가하였다. 30분 후에, 요오도메탄(16 μL , 0.11 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 중탄산나트륨 포화수용액, 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성물을 100% 에틸 아세테이트 및 90% 에틸 아세테이트/ 10% 메탄올을 이용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 실리카겔상에서 정제하여 (2*S*,4*R*)-N-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-N-메틸-석시남산 메틸 에스테르 (16 mg, 26%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, s; 중첩 1H, t), 2.00 (3H, s), 2.30 (1H, m, 2H, m), 2.60 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.90(1H, dd), 7.00-7.40 (10H, 복합).

ESI-MS m/z : 562 ($M + 1$)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(3-피롤-1-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-108)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (75 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 DMF (1 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃ (47 mg, 0.34 mmol)를 첨가한 다음, 1-(3-브로모프로필)-피롤을 첨가하고, 반응물을 70°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/1 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.8 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.1 (d, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 442/444 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-*N*-이소프로필-아세트아미드 (H-109)

(2*S*,4*R*)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-*N*-이소프로필-아세트아미드를 (4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 (0.050g, 0.096 mmol)로부터 제조하는데, 이소프로필아민 (0.680 mL, 8 mmol)를 에탄올(1ml)중의 미량의 시안화나트륨과 함께 첨가한 후에 HPLC 정제하여 43 % 수율의 (2*S*,4*R*)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-*N*-이소프로필-아세트아미드를 수득함으로써 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.19 (m, 10H), 2.02 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.59 (brs, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.12-7.30 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 534 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (H-110)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 제조하는데, (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르에 대한 과정을 따르면서, 피페라진-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신 사용하여 생성물을 수득함으로써 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.12 (t, 4H), 3.52 (t, 4H), 4.71 (m, 1H), 5.56 (brs, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.09-7.28 (m, 6H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 603.4 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(1-{4-[2-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-에톡시]-벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (H-111)

4-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (0.119 g, 0.52 mmol)를 실온에서 톨루엔에 PPh₃ (0.136g, 0.52 mmol)와 함께 용해시키고, 이어서 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.150g, 0.35 mmol)를 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. DEAD (0.090g, 0.52 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토

그래피(45 % CH₂Cl₂ /55%EtOAc)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-4-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-피페리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (0.2 g, 90%)를 수득하였다.

에스테르를 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(2-피페리딘-4-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드로 전환시키는데, 실온에서 디클로로메탄중의 HCl (디옥산중의 4*M*)과 3 시간 반응시킴으로써 전환시켰다. 피페리딘을 실온에서 디클로로메탄에 용해시키고, DIEA를 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드를 첨가하고 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)로 정제하여 생성물을 76% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.83 (t, 2H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 624 (M+ 1)

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산 (H-112)

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시키고, 이어서 수산화나트륨 (3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1*N* HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.16 (m, 6H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 2.02 (t, 2H), 2.13-2.31 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.70-4.77 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.11-7.24 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 563 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-벤조산 (H-113)

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (93 mg, 0.16 mmol)를 MeOH/THF (2:1, 3 mL)에 용해시켰다. 이러한 용액에 LiOH (H₂O중의 2*M*, 2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 MeOH 및 THF를 제거하였다. 이어서, 6*N* HCl 수용액을 첨가하여 반응 혼합물을 pH 2-3으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 추출물을 물(15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 생성물(90 mg, 100%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.08-1.09 (d, 3H), 1.21-1.26 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.02-5.05 (s, 2H), 5.58-5.61 (b, 1H), 6.51-6.53 (m, 3H), 6.89-7.29 (m, 8H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H).

MS m/z: 570 (M+ 1).

3-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤질)아미노]프로파노산 (H-114)

3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-벤질아미노)-프로피온산 3차-부틸 에스테르 (10 mg, 0.017 mmol, 1 equ.)를 실온에서 2 시간 동안 메틸렌 클로라이드/트리플루오로아세트산 (0.8 mL)의 1/1 혼합물로 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 3-[(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)벤질)아미노]프로파노산을 트리플루오로아세트산 염(12 mg, quant.)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.05 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.20-7.45 (m, 9H).

MS m/z: 575 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-메탄설폰닐아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (H-115)

(2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (29 mg, 0.059 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (0.5 mL) 및 트리에틸아민 (피펫을 통해서 10 방울)에 용해시키고, -40 °C로 냉각시켰다. 메탄설폰닐 클로라이드 (피펫으로 5 방울)을 첨가하고, 혼합물을 0 °C로 30분 동안 가온하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고; 메틸렌 클로라이드층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% 헥산/ 50% 에틸 아세테이트 - 100% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.9 (t, 2H), 4.6 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 570 (M+ 1).

4-[5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부타노산 (H-116)

4-[5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부타노산을 메틸 4-[5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부타노에이트로부터 제조하였다. 메틸 4-[5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부타노에이트 (0.010g, 0.017 mmol)를 산으로 가수분해시키는데, 테트라히드로푸란 및 메탄올에 용해시킴으로써 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1*N*)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1*N* HCl로 pH=5로 산성화시켜 백색 침전물(0.006g, 63%)을 수득하였다. 고형물을 여과하여 4-[5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부타노산을 수득하였다.

MS m/z : 550 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐)-페녹시]-에틸]-클로로부탄카르복실산 (H-117)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.17 g, 0.39 mmol)를 실온에서 5 ml DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.323 g, 2.34 mmol)을 첨가하였다. 1-(2-브로모-에틸)-클로로부탄카르복실산 에틸 에스테르 (0.184 g, 0.78 mmol)를 문헌[*Tetrahedron* 1994, 50(32), 9825-30]에 기재된 과정에 따라서 제조하고, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축

시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/ 50% 헥산)로 정제하여 1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-클로로부탄카르복실산 에틸 에스테르 (0.155 g, 67%)를 수득하였다.

에스테르를 8 ml 테트라히드로푸란/메탄올 (1/1)에 용해시켜 산으로 가수분해시키고, 수산화칼륨 (3ml 물 중의 0.08 g)을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 생성물 (0.145 g, 98%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.96 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.29 (t, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 561 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-(2-메틸-1-{4-[3-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (H-118)

(2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (120 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 DCM (3 mL)에 용해시켰다. TEA (48 mg, 0.48 mmol)를 첨가한 다음, 2-클로로에틸 이소시아네이트 (51 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액(15 mL), 물 (15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5/95 에틸 아세테이트/헥산 ©50/50 에틸 아세테이트/헥산 구배)로 정제하여 담황색 고형 생성물 (163 mg, 100%)을 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-N-[1-(4-{3-[3-(2-클로로-에틸)-우레이도]-프로폭시}-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (151 mg, 0.25 mmol)를 실온에서 DMF (3 mL)에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액(15 mL), 물 (15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 생성물 (0.009 g, 6.4%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.11-1.14 (d, 3H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 5H), 2.26-2.27 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.43-3.47 (1, 2H), 3.77-3.83 (m, 1H) 3.93-3.96 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.97-4.10 (broad,1H), 5.52-5.65 (b, 1H), 6.50-6.93 (m, 4H), 7.12-7.39 (m, 8H).

MS m/z: 562 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-119)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 (4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 (0.050g, 0.096 mmol)로부터 제조하는데, 모르폴린 (0.400mL, 4.0 mmol)을 에탄올(1ml)중의 미량의 시안화나트륨과 함께 첨가한 후에 HPLC로 정제하여 63% 수율의 (2*S*,4*R*)- N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 수득함으로써 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 8H), 4.67 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.57 (brs, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.13-7.28 (m, 6H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 562 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-비닐벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-120)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-비닐벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 과정 H에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-3-비닐벤조일 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신 사용하여 제조하였다. (4-플루오로-3-비닐벤조일 클로라이드를 3-브로모-4-플루오로벤조산으로부터 4 단계로 제조하였다. 3-브로모-4-플루오로벤조산을 메틸 3-브로모-4-플루오로벤조에이트로 전환시키는데, 실온에서 벤젠/메탄올(4/1)중의 트리메틸실릴 디아조메탄 (1.5 당량)으로 처리함으로써 전환시켰다. 후속하여, 아르곤 대기하에 80°C에서 촉매량의 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II)(0.1 당량)의 존재하에 DMF중의 트리부틸(비닐) 주석(1.2 당량)과 반응시킨 다음, 수성 후처리하고, 표준 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/헥산)를 수행하여, 메틸 4-플루오로-3-비닐벤조에이트를 수득하였다. 이러한 물질을 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시키고, 수산화리튬 (5.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-플루오로-3-비닐벤조산을 수득하였다. 이러한 물질을 4-플루오로-3-비닐벤조일 클로라이드로 전환시키는데, 실온에서 2 시간 동안 디클로로메탄중의 티오닐 클로라이드 (2.5 당량)로 처리한 다음, 진공하에 휘발물을 제거함으로써 전환시켰다. 나머지 과정은 일반적인 과정 H에 기재된 과정과 같은 과정을 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-비닐벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (d, 3H), 1.22-1.26 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24-2.31 (m, 1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 5.31 (d, 1H) 5.61 (br s, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.91-7.01 (m, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.37-7.45 (m, 3H).

MS m/z: 463 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-121)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 과정 I에 따라서 제조하는데, 브로모-에탄올 에틸 4-브로모아세테이트 대신 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (d, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.33 (t, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 3.93 (q, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.58 (br, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.18 (m, 6H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 463 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 (H-122)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산을 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. 에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해 시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화리튬 (1N)을 첨가하고, 50°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하고 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 2.00 (m, 5H), 2.34 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.07-7.28 (m, 6H), 7.37 (d, 2H), 9.30 (br, 1H).

MS m/z: 546.3 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(3-설파모일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-123)

(2*S*,4*R*)-3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로판-1-설폰산 (175 mg, 0.315 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (3 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. PCl₅ (78 mg, 0.378 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고; 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 설파닐 클로라이드를 아세톤(5 mL)에 용해시키고; 진한 수산화암모늄(3.5 mL)을 첨가하였다. 15분 후에, 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고; 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.2 (m, 3H), 3.2 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 4.8 (d, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 8H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 556 (M+ 1).

3-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤조산 (H-124)

3-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤조산을 일반적인 과정 H에 따라서 제조하는데, 메틸 3-(클로로카르보닐)벤조에이트를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다. (메틸 3-(클로로카르보닐)벤조에이트를 3-(메톡시카르보닐)벤조산으로부터 1 단계로 제조하였다. 이러한 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 처리하여 메틸 3-(클로로카르보닐)벤조에이트를 적당한 수율로 수득하였다). 메틸 3-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤조에이트를 수산화리튬, 물, 메탄올 및 테트라히드로푸란으로 가수분해시켜 3-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤조산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (d, 3 H), 1.18 ◎1.26 (m, 1H), 2.05 (s, 3 H), 2.27 ◎2.39 (m, 1 H), 4.74 ◎4.86 (m, 1 H), 5.53 ◎5.70 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 7.13 ◎7.24 (m, 5 H), 7.32 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.97 8.02 (m, 1 H), 8.12 (bs, 1 H).

MS m/z: 463 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{1-[4-(3-시아노-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-125)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃를 첨가하였다. 4-브로모부틸니트릴을 첨가하고, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/ 50% 헥산)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.54 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.27 (t, 1H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 502 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-{4-[3-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (H-126)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-{4-[3-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드를 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 메틸 에스테르로부터 제조하였다. 아세트아미드 옥심(0.043 g, 0.58 mmol)을 N₂ 하에 THF에 현탁시키고, NaH (오일 중의 60% 분산액) (0.025g, 1.0 mmol)를 첨가한 다음, 4A◎분자 체(molecular sieves)로 처리하고, 60 °C로 1 시간 동안 가열하였다. (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르산 메틸 에스테르를 첨가하고, 4.5 시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 여과하고 농축시키고 CH₂Cl₂과 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 CH₂Cl₂로 3회 추출하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(100% EtOAc)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-{4-[3-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드를 44% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (d, 3H), 1.13 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.31-7.25 (m, 7 H), 7.34 (d, 1H).

MS m/z: 559 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(디플루오로메톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드 (H-127)

N-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(디플루오로메톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드를 일반적인 과정 I에 따라서 제조하는데, 메틸 클로로디플루오로아세테이트를 에틸 4-브로모아세테이트 대신에 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (d, 3H), 1.17 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.58 (br, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.19 (m, 6H), 7.38 (m, 3H).

MS m/z: 485 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-*N*-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산 아미드 (H-128)

(2*S*,4*R*)-*N*-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산 아미드를 (2*S*,4*R*)-*N*-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산으로부터 제조하는데, 실온에서 DMF중의 NH₄Cl, HATU, DIEA, HOBt를 결합시켜 (2*S*,4*R*)-*N*-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산 아미드를 수득함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)로 정제하여 순수한 생성물을 67% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (d, 3H), 1.17 (t, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 4.26 (bs, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 4.78 (bs, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.40 (m, 10H).

MS m/z: 572 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(1-{4-[3-(4-아세틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (H-129)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-[4-(3-피페라진-1-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (168 mg)를 CH₂Cl₂ (2mL)에 용해시켰다. 아세트산 클로라이드 (47 mg) 및 DIEA (52 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기상을 포화 NaHCO₃ (2 x 5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 순수한 (2*S*,4*R*)-*N*-(1-{4-[3-(4-아세틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (100mg, 57%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (d, 4H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20-2.48 (m, 7H), 3.43 (bs, 2H), 3.59 (bs, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.91 (t, 1H) 7.11-7.38 (m, 8H).

MS *m/z*: 603 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (H-130)

(2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르를 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르에 대한 과정에 따라서 제조하는데, 피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르를 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 사용하여 생성물을 수득함으로써 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (d, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.07-7.28 (m, 6H), 7.35 (d, 2H).

MS *m/z*: 574.4 (M+ 1).

5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노산 (H-131)

메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트 (70 mg, 0.12 mmol, 1 eq.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (3 ml)에 용해시켰다. 물(1ml)중의 수산화나트륨 (8 mg, 0.20 mmol, 1.7 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C로 8 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 산을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올: 99/1 내지 98/2 구배)로 정제하여 순수한 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노산 (56 mg, 84 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (d, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 6H).

MS *m/z*: 565 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-(2-메틸-1-{4-[3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로폭시]-벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드 (H-132)

N-(3-히드록시프로필)-2-피롤리돈을 실온에서 벤젠에 PPh₃ (0.044g, 0.16 mmol)와 함께 용해시키고, (2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.100g,

0.22 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. DEAD (0.029g, 0.16mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(4 % MeOH/96 % CH₂Cl₂ 내지 5 % MeOH/95 % CH₂Cl₂ 내지 6 % MeOH/94 % CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물을 45% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.34 (t, 3H), 3.39 (q, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 7.18 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 560 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-에틸-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-133)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-에틸-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메톡시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드를 문헌[Tetrahedron Lett 2002, 43(46), 8327]에 따라서 (2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{2-메틸-1-[4-(2-옥소-옥사졸리딘-5-일메톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드로부터 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.28 (q, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.63 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 4.73 (m, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 563 (M+ 1)

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산 (H-134)

N-[(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-N-(4-클로로페닐)아세트아미드를 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산으로 전환시키는데, 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산에 대한 과정에 따라서 전환시켰다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.13 (t, 1H), 1.24 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.71 (sextet, 1H), 5.54 (bs, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 583 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-4-[4-(4-{4-[아세틸(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르 (H-135)

(2*S*,4*R*)-4-[4-(4-{4-[아세틸(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르를 카르바메이트를 제거함으로써 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 아세토니트릴 (2 mL)에 용해시켰다. 요오도트리메틸실란을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 과량의 시약을 메탄올 (1 mL)을 첨가함으로써 켄칭시키고, 혼합물을 감압하여 농축시켰다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화수용액에 분배시켰다. 추출물을 1M 수산화나트륨, 포화된 티오황산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-피페라진-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 수득하였다.

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-피페라진-1-일-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 실온에서 DMF에 용해시켰다. K₂CO₃를 첨가한 다음, 4-브로모-2,2-디메틸-부티르산 메틸 에스테르를 첨가

하고, 반응물을 90 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (d, 3H), 1.18 (s+m, 7H), 1.75 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.32 (m, 3H), 2.52 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 5.60 (brs, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.08-7.29 (m, 6H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 631 (M+1).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2-메틸-부티르산 메틸 에스테르 (H-136)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (230 mg, 0.531 mmol)를 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (433 mg, 1.33 mmol)를 첨가한 다음, 4-클로로-2-메틸-부티르산 메틸 에스테르 (120 mg, 0.796 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고; 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(1/1 헥산/ 에틸 아세테이트-에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H).

MS m/z: 549 (M+1).

(2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-1H-이미다졸-2-카르복실산 (H-137)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.165 g, 0.38 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.315g, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 1-(2-브로모-에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.304 g, 1.14 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/ 50% 헥산)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-N-1-[2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-에틸]-1H-이미다졸-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.176g, 83%)를 수득하였다.

에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 생성물을 74% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 4.29 (bs, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.09 (bs, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.40 (m, 10H), 8.65 (bs, 1H).

MS m/z: 573 (M+1)

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸부타노산 (H-138)

메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)-2,2-디메틸부타노에이트를 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시키고, 수산화나트륨 (3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)-2,2-디메틸부타노산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (d, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.22-1.26 (m, 1H), 1.75 (ddd, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.49 (ddd, 2H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.08-7.29 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 533 (M+ 1).

5-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(글리콜오일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)-2,2-디메틸펜타노산 (H-139)

메틸 5-(4-((2*S*,4*R*)-4-((아세틸옥시)아세틸(4-클로로페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트 (100 mg, 0.16 mmol, 1 eq.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (2 ml)에 용해시켰다. 물(1ml)중의 수산화나트륨 (32 mg, 0.81 mmol, 5 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 45°C로 8 시간 동안 가열하고 실온에서 20시간 동안 방치하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 산을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 순수한 5-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(글리콜오일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)-2,2-디메틸펜타노산 (63 mg, 70 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.10 (d, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.45 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 3.90-4.10 (dd, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.00-7.20 (m, 5H), 7.30-7.55 (m, 5H).

MS m/z: 563 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-[4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-아세트산 (H-140)

(2*S*,4*R*)-[4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-아세트산을 (2*S*,4*R*)-1-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르에 대한 과정에 따라서 제조하는데, 피페라진-1-일-아세트산 에틸 에스테르를 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 사용하여 (2*S*,4*R*)-[4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-피페라진-1-일]-아세트산 에틸 에스테르를 수득함으로써 제조하였다. 에스테르를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화리튬 (1N)을 첨가하고, 50°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과한 후에 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.20 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 3.04 (t, 4H), 3.50 (m, 6H), 4.70 (m, 1H), 5.56 (brs, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.07-7.25 (m, 6H), 7.35 (d, 2H).

MS m/z: 561 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시메틸)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (H-141)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.31 g, 0.71 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.392 g, 2.84 mmol)를 첨가하였다. 4-브로모메틸-피

페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (0.668 g, 2.14 mmol)를 첨가하고 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(60% EtOAc/ 40% 헥산)로 정제하여 생성물(0.25g, 53%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 4.17 (bs, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.38 (m, 13H).

MS m/z: 666 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-N-(2-히드록시-에틸)-아세트아미드 (H-142)

(2*S*,4*R*)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-N-(2-히드록시-에틸)-아세트아미드를 (4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 (0.050g, 0.096 mmol)로부터 제조하는데, 실온에서 에탄올(1ml)중의 미량의 시안화나트륨과 함께 2-아미노-에탄올(0.145 mL, 2.4 mmol)을 첨가하여 HPLC 정제 후에 50% 수율의 (2*S*,4*R*)-2-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-N-(2-히드록시-에틸)-아세트아미드를 수득함으로써 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.70 (br, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.02 (br, 1H), 7.13-7.28 (m, 6H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z: 536.2 (M+ 1).

2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2-메틸프로파노산 (H-144)

2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2-메틸프로파노산을 일반적인 과정 I에 따라서 제조하는데, 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트를 에틸 4-브로모아세테이트 대신에 사용하여 에틸 2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2-메틸프로파노에이트를 수득함으로써 제조하였다.

이러한 물질을 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시키고, 수산화나트륨 (3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2-메틸프로파노산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.14 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.53 (d, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.27-2.31 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.87 (t, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 521 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2-메틸-부티르산 (H-145)

(2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-2-메틸-부티르산 메틸 에스테르 (100 mg)를 메탄올/THF에 용해시키고, 수산화리튬 (1.0*N*, 2 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 산성화시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 - 5%MeOH/에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.9 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H), 10.6 (bs, 1H).

MS m/z: 535 (M+1).

3-[1-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-1*H*-피롤-3-일]프로파노산 (H-146)

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 일반적인 과정 H에 따라서 제조하는데, 4-니트로카르보닐 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용한 다음, 30분 동안 환류 에탄올 중의 과량의 NH₄CO₂H, 촉매량의 Pt(황화됨)을 사용하여 환원시키고, 여과하고 농축시켜 제조하였다.

N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-아미노-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 (181 mg, 0.433 mmol)를 빙초산(6 mL)에 용해시키고, 90℃로 가열하였다. 2,5-디메톡시-테트라히드로푸란-3-카르브 알데히드를 빙초산(2 mL)에 용해시키고 아닐린 혼합물에 적가하였다. 90℃에서 15분 후에, 반응물을 물로 켄칭시키고, 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 유기물을 합하고 농축시키고, 황색 잔류물을 플래시 크로마토그래피(EtOAc)하여 상응하는 알데히드(150 mg, 70%)를 수득하였다.

0℃의 둥근 바닥 플라스크에 알데히드(87 mg, 0.175 mmol), 트리에틸포스포노아세테이트 (40 mL, 0.201 mmol), 메틸렌 클로라이드 (1.5 mL), NaOH/H₂O (50% v/v, 1.5 mL), 및 촉매량의 요오드화알루미늄을 첨가하였다. 1시간 후에, 슬러리를 메틸렌 클로라이드와 물에 분배시켰다. 유기층을 수거하고 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 (E)-3-[1-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-1*H*-피롤-3-일]-아크릴산 에틸 에스테르 (97 mg, 96%)를 백색 고형물로서 수득하였다.

이러한 생성물(80 mg, 0.16 mmol)을 EtOAc (3mL) 및 아세트산 (1 방울)에 용해시켰다. 혼합물을 ZnBr₂ (7 mg, 0.032 mmol) 및 1 기압 H₂ 가스에 4시간 동안 가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

미정제 잔류물을 MeOH (2 mL) 및 1*N* NaOH (2 mL)에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 TLC로 모니터링하고, 중화(1*N* HCl)시키고, EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 농축시키고, 미정제 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

MS m/z: 556 (M+1)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-[4-(3-디벤질설펜아모일-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (H-147)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (300 mg, 0.693 mmol)를 실온에서 DMF (10 mL)에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (1.12 g, 3.46 mmol)를 첨가한 다음, 3-클로로-프로판-1-설폰산 디벤질아미드 (350 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배시키고; 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2/1 헥산/ 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.2 (m, 3H), 3.0 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 4.3 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.6 (bs, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 18H).

MS m/z: 736 (M+ 1).

메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-148)

메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 일반적인 과정 C에 따라서 합성하는데, *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-2-메틸프로판아미드로 대체하고 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트를 에틸 4-브로모아세테이트 대신에 사용하여 합성하였다. 나머지 일반적인 과정 I를 기재된 바와 같이 수행하여 메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.26 (m, 16H), 2.00 (t, 2H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.61 (sp, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.68-4.78 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.07-7.31 (m, 6H), 7.39 (d, 2H).

MS m/z: 592 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로폭시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-149)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.1g, 0.23 mmol)을 실온에서 DMF (5 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃ (0.317g, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 1-(3-브로모-프로필)-피롤리딘 (0.177g, 0.92 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10% 메탄올/ 90% 디클로로메탄)로 정제하여 생성물(0.01g, 8%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.58-1.76 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.96 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.54 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 546 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-{2-메틸-1-[4-(2-피롤-1-일-에톡시)-벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-150)

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-클로로-페닐)-*N*-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.11g, 0.25 mmol)를 실온에서 DMF에 용해시키고, K₂CO₃ (0.207g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 1-(2-브로모-에틸)-1*H*-피롤 (0.088g, 0.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(70% EtOAc/ 30% 헥산)하여 생성물(0.114g, 85%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.12 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.68 (t, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 528 (M+ 1)

메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-151)

메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 일반적인 과정 C에 따라서 합성하는데, *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]프로판아미드로 대체하고, 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트를 에틸 4-브로모아세테이트 대신에 사용하여 합성하였다. (*N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]프로판아미드를 일반적인 과정 A에 따라서 제조하는데, 4-플루오로벤조일 클로라이드를 4-메톡시벤조일 클로라이드로 대체하고, 아세틸 클로라이드를 프로판노일 클로라이드로 대체하고; 나머지 과정은 기재된 바와 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]프로판아미드를 수득하였다. 나머지 일반적인 과정 C는 기재된 바와 같이 수행하여 메틸 4-(4-((2*S*,4*R*)-4-((4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12-1.16 (m, 7H), 1.22 (s, 6H), 2.00 (t, 2H), 2.13-2.31 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.69-4.77 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.11-7.24 (m, 6H), 7.37 (d, 2H).

MS m/z: 577 (M+1).

3-((2*S*,4*R*)-4-([아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}벤즈아미드 (H-152)

실온에서 디메틸포름아미드(5ml)중의 3-((2*S*,4*R*)-4-([아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}벤조산 (90.2 mg, 0.195 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (136 uL, 0.780 mmol)을 첨가한 다음, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) (110.9 mg, 0.292 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT) (39.4 mg, 0.292 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨(포화됨) (20 ml)과 에틸 아세테이트 (20 ml)에 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 2회 추가 추출하였다. 유기층을 수거하여 염수 용액(15 ml)으로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 라이트 화이트 고형물(40 mg, quant.)의 3-((2*S*,4*R*)-4-([아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}벤조산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (d, 3 H), 1.22 (m 1H), 1.89 (bs, 2H), 2.03 (s, 3 H), 2.25 ◎2.36 (m, 1 H), 4.78 ◎4.93 (m, 1 H), 5.56 ◎5.67 (m, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.62 ◎6.68 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 7.15 ◎7.27 (m, 4 H), 7.36 7.41 (m, 3 H), 7.63 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H).

MS m/z: 462 (M+1).

5-(4-((2*S*,4*R*)-4-([아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜트-3-에노산 (H-153)

5-(4-((2*S*,4*R*)-4-([아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}페닐)-2,2-디메틸-펜타노산의 최종 합성 단계에서 미정제 물질을 정제하여 5-(4-((2*S*,4*R*)-4-([아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜트-3-에노산을 합성중에 부산물(5 mg)로서 분리하였다.

¹H-NMR (MeOD) δ: 1.10 (d, 3H), 1.20 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.90-7.05 (dd, 2H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.45 (m, 4H).

MS m/z: 545 (M+1).

메틸 2-([3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)프로파노일)아미노]-2-메틸프로파노에이트 (H-154)

메틸 3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)프로파노에이트를 일반적인 과정 B에 따라서 제조하는데, 메틸 3-[4-(클로로카르보닐)페닐]프로파노에이트를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다. (메틸 3-[4-(클로로카르보닐)페닐]프로파노에이트를 4-요오도벤조산으로부터 3 단계로 제조하였다. 디메틸포름아미드중의 4-요오도벤조산의 용액에 메틸 아크릴레이트, 팔라듐 아세테이트 및 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 5 시간 동안 가열하여 4-(3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조산을 수득하였다. 이러한 중간체를 수소화시켜 4-(3-메톡시-3-옥소프로필)벤조산을 수득하였다. 이러한 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 후속 처리하여 메틸 3-[4-(클로로카르보닐)페닐]프로파노에이트를 적당한 수율로 수득하였다).

메틸 3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)프로파노에이트 (200 mg, 0.4mmol, 1equ.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (1.5 ml)에 용해시켰다. 물(0.5ml)중의 수산화나트륨 (32 mg, 0.8 mmol, 2 eq.)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)프로파노산 (190 mg, 97 %)을 수득하였다.

메틸렌 클로라이드(0.5ml)중의 3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)프로파노산 (50 mg, 0.10 mmol, 1 equ.)의 현탁액에 메틸렌 클로라이드 (82 μ L, 0.16 mmol, 1.6 equ.)중의 옥살릴 클로라이드 2 M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 농축시켜 3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐) 프로파노일 클로라이드를 수득하였다. 메틸렌 클로라이드 (0.5 mL)중의 미리 형성된 산 클로라이드의 용액에 메틸- α lG-아미노-이소부티레이트 히드로클로라이드(31 mg, 0.20 mmol, 2 equ.) 및 디이소프로필에틸아민 (52 μ L, 0.30 mmol, 3 equ.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 이어서, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산: 4/1 내지 10/0 구배)로 정제하여 메틸 2-([3-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐}페닐)프로파노일)아미노]-2-메틸프로파노에이트 (105 mg, 46 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (d, 3H), 1.45 (d, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.90-7.15 (m, 8H), 7.40 (d, 2H).

MS m/z : 590 ($M+1$).

(2*S*,4*R*)-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-에틸-카르바산 메틸 에스테르 (H-155)

(2*S*,4*R*)-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-카르바산 메틸 에스테르 (41 mg, 0.074 mmol)를 THF/DMF (10:1, 3 mL)에 용해시켰다. 이러한 용액에 수소화나트륨 (2 mg, 0.089 mmol)을 첨가한 다음, 에틸 요오디드(14 mg, 0.089 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 7 시간 동안 교반하고, 1ml의 물을 첨가함으로써 켄칭시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, DCM (15 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (15 mL), 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5/95 에틸 아세테이트/헥산 ©50/50 에틸 아세테이트/헥산 구배)로 정제하여 담황색 고형 생성물(15 mg, 35%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.68-0.83 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.59-1.67 (broad, 1H), 1.61-1.64 (broad, 1H), 1.96-2.02 (m, 5H) 2.26-2.31 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 4H), 3.62-3.64 (m, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.73-4.77 (m, 1H) 5.5-5.65 (broad, 1H), 6.50-6.93 (m, 4H), 7.12-7.39 (m, 8H).

MS m/z: 579 (M+ 1).

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-156)

(2*S*,4*R*)-N-(4-클로로-페닐)-N-[2-메틸-1-(4-옥시라닐메톡시-벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 문헌[Tetrahedron Lett 2002, 43(46), 8327]에 기재된 바에 따라서 (2*S*,4*R*)-N-{1-[4-(3-아미노-2-히드록시-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드로 전환시켰다. 아민을 디클로로메탄 중의 아세트알데히드, Na(OAc)₃BH와 실온에서 밤새 반응시켰다. 이어서 1N NaOH로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 HPLC로 정제하여 생성물을 38% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05-1.23 (m, 10H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.69-2.95 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 564 (M+ 1)

(2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산 (H-157)

(2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산을 (2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다. 에스테르 (0.100 g, 0.16 mmol)를 테트라히드로푸란 및 에탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화시켜 백색 침전물을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 (2*S*,4*R*)-1-[3-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-프로필]-1H-이미다졸-2-카르복실산을 65% 수율로 수득하였다.

MS m/z : 587 (M+ 1).

[4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-1-일]아세트산 (H-158)

[4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-1-일]아세트산을 일반적인 과정 H에 따라서 제조하는데, 3차-부틸 4-(4-(클로로카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다(3차-부틸 4-(4-(클로로카르보닐)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트는 4-(1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)벤조산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 처리한 다음, 휘발물을 제거함으로써 제조하였다). 나머지 과정은 일반적인 과정 B에 나타낸 바와 같이 수행하여 상응하는 BOC-보호된 아민을 수득하였다.

3차-부틸 카르복실레이트는 화합물을 4N HCl/디옥산중에서 3 시간 동안 교반시킨 다음 농축시킴으로써 제거하였다. 생성되는 히드로클로라이드 염(40 mg, 0.079 mmol)을 65°C에서 2 시간 동안 아세트니트릴 (3 mL), 에틸 브로모아세테이트 (88 uL, 0.79 mmol), 및 탄산칼륨(110 mg, 0.79 mmol)중에서 가열하였다. 미정제 슬러리를 플래시 크로마토그래피 (5% MeOH, EtOAc)에 가하여 상응하는 에틸 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 MeOH/THF중의 NaOH로 비누화시키고, 제조 HPLC에 가하여 표제 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.22 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.92 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.10-2.38 (m, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 4.55 (bs, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.40-5.75 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.00-7.30 (m, 8H), 7.37 (d, 2H)

MS m/z: 560 (M + 1)

(2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르아미드 (H-159)

(2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르아미드를 (2*S*,4*R*)-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-1-에틸이텐-펜트G-2,4-디에닐옥시)-부티르산으로부터 제조하는데, 실온에서 DMF중의 NH₄Cl, HATU, DIEA, HOBT를 결합시켜 (2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르아미드를 수득함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10% 메탄올 / 90 % 디클로로메탄)로 정제하여 순수한 (2*S*,4*R*)-N-4-(4-{4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐}-페녹시)-부티르아미드를 46% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 1.68 (bs, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.38 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.48 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H).

MS m/z: 520 (M+ 1)

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (H-160)

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 일반적인 과정 C에 따라서 N-(4-클로로-2-메틸페닐)-N-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드로부터 제조하는데, 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트를 에틸 4-브로모아세테이트 대신에 사용하여 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득함으로써 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.05 (t, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.40 (s, 1H).

MS m/z: 577 (M+ 1).

4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산 (H-161)

메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트 (60 mg, 0.10 mmol, 1 equ.)를 메탄올/테트라히드로푸란 (2/1) (0.8 ml)에 용해시켰다. 물(0.3ml)중의 수산화나트륨 (12 mg, 0.30 mmol, 3 eq.)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 40℃로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노산 (50 mg, 89 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (d, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 2.05 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.10-7.35 (m, 6H), 7.40 (s, 1H).

MS m/z: 563 (M+ 1).

벤질 2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (H-162)

벤질 2-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트를 일반적인 과정 H에 따라서 제조하는데, 벤질 2-(4-(클로로카르보닐)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다. (벤질 2-(4-(클로로카르보닐)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트는 4-(1-(벤질옥시카르보닐)피롤리딘-2-일)벤조산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량의 DMF와 반응시킨 후에, 휘발물을 제거함으로써 제조되었다). 나머지 과정은 일반적인 과정 B에 나타난 바와 같이 수행하여 벤질 2-(4-((2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)카르보닐)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.20 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.68-1.90 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.15-2.40 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 2H), 4.70-5.20 (m, 4H), 5.42-5.75 (m, 1H), 6.40-6.75 (m, 2H), 6.90-7.42 (m, 15H).

MS m/z: 622 (M + 1)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-163)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 과정 B에 따라서 제조하는데, 4-에틸-3-플루오로벤조일 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다. (4-에틸-3-플루오로벤조일 클로라이드는 시판중인 4-브로모-3-플루오로벤조산으로부터 5 단계로 제조하였다. 4-브로모-3-플루오로벤조산 (0.828g, 3.8 mmol)을 20 mL의 벤젠/메탄올 (5:1) 혼합물에 용해시켰다. 반응물이 담황색으로 변화될 때까지 상기 혼합물에 트리메틸실릴디아조메탄을 첨가하였다. 30분 동안 교반하고, 농축시켜 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트를 수득하였다. 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트를 2 mL의 DMF 및 비닐 트리부틸 주석 (0.431 mL, 1.5 mmol)에 용해시키고 질소 가스로 5 분 동안 탈기시켰다. 상기 혼합물에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.086g, 0.12 mmol)를 첨가하고, 응축기를 사용하면서 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물중의 10% KF 용액으로 세척하였다. 혼합물을 약 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 여과하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 수성 추출하였다. MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 농축시키고, 100% 헥산 내지 10% 에틸 아세테이트/90% 헥산으로 정제하여 0.140g, 63%의 메틸 3-플루오로-4-비닐벤조에이트를 수득하였다. 메틸 3-플루오로-4-비닐벤조에이트 (0.750g, 4.1 mmol)를 에탄올중의 탄소상 Pd(10%)의 존재하에 환원시켜 메틸 4-에틸-3-플루오로벤조에이트 (0.450g, 59%)를 제조하였다. 메틸 4-에틸-3-플루오로벤조에이트를 테트라히드로푸란 및 메탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 pH=5로 산성화시켜 백색 침전물(0.270 g, 65%)을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 4-에틸-3-플루오로벤조산을 수득하였다. 산을 일반적인 과정 B에 기재된 바와 같이 산 클로라이드로 전환시켰다).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 3.58 (q, 2H), 4.75 (sextet, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.89-7.00 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (d, 2H).

MS m/z : 465 (M+ 1).

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3,5-디플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (H-164)

N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3,5-디플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 일반적인 과정 B에 따라서 제조하는데, 4-에틸-3,5-디플루오로벤조일 클로라이드를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다. (4-에틸-3,5-디플루오로벤조일 클로라이드를 3,5-디플루오로벤조산으로부터 2 단계로 제조하였다. 테트라히드로푸란중의 3,5-디플루오로벤조산의 용액에 -78°C의 리튬 디이소프로필 아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 에틸 요오디드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하여 4-에틸-3,5-디플루오로벤조산을 수득하였다. 이러한 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 및 촉매량

의 DMF로 후속 처리하여 4-에틸-3,5-디플루오로벤조일 클로라이드를 적당한 수율로 수득하였다). 나머지 과정은 일반적인 과정 B에 나타난 과정과 같이 수행하여 *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3,5-디플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (q, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 3H). MS m/z: 483 (M+ 1).

4-[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노산 (H-165)

4-[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노산을 메틸 4-[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노에이트로부터 제조하였다. 메틸 4-[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노에이트 (0.005g, 0.0086 mmol)를 테트라히드로푸란 및 메탄올에 용해시킴으로써 산으로 가수분해시키고, 수산화나트륨 (1N)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 pH = 5로 산성화시켜 백색 침전물(0.002g, 42%)을 형성시켰다. 고형물을 여과하여 4-[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노산을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.01(s, 3H), 2.04 (t, 2H), 2.29 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.74 (sextet, 1H), 5.53 (bs, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.37 (d, 2H), 8.12 (s, 1H).

MS m/z : 552 (M+ 1).

5-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-2,2-디메틸-펜타노산 메틸 에스테르 (H-166)

5-(4-{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2*H*-퀴놀린-1-카르보닐}-페닐)-2,2-디메틸-펜타노산 메틸 에스테르를 일반적인 과정 B에 따라서 제조하는데, 메틸 5-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트를 6-트리플루오로메틸 니코티닐 클로라이드 대신에 사용하여 제조하였다. (메틸 5-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트를 2,2-디메틸-4-펜타노산으로부터 4 단계로 제조하였다. 2,2-디메틸-4-펜타노산 (2 g, 15.6 mmol, 1.0 eq.)을 무수 메탄올 (40 ml)에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고; 반응 혼합물이 담황색으로 변화되어 반응이 완결됨을 나타낼 때까지 헥산중의 트리메틸실릴 디아조메탄(11 ml, 21.8 mmol, 1.4 eq.)의 2 M 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 메틸-2,2-디메틸-4-펜타노에이트를 무색의 오일 (2 g, 91 %)로서 수득하였다. 메틸-2,2-디메틸-4-펜타노에이트 (1.0 g, 7.0 mmol, 1 eq.)를 무수 디메틸포름아미드에 용해시켰다. 용액을 질소로 퍼징하고, 4-요오도벤조산 (1.7 g, 7.0 mmol, 1 eq.), 트리에틸아민 (1.1 ml, 7.7 mmol, 1.1 eq.) 및 팔라듐 아세테이트 (79 mg, 0.35 mmol, 0.05 eq.)를 연속적으로 가하였다. 반응물을 이어서 질소하에 80℃로 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 검은 오일을 수득하고, 이를 물과 에틸 아세테이트에 분배시키고 추출하였다. 수성 상을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 암갈색 고형물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올: 98/2 내지 96/4 구배)로 정제하여 4-(4-메톡시카르보닐-4-메틸-펜트-1-에닐)-벤조산을 담갈색 고형물(915 mg, 50 %)로서 수득하였다. 4-(4-메톡시카르보닐-4-메틸-펜트-1-에닐)-벤조산 (900 mg, 3.4 mmol, 1 eq.)을 에탄올(13 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민 (568 μl, 4.1 mmol, 1.2 eq.) 및 탄소상 팔라듐(90 mg, 10 % Pd/C)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 대기하에 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트상에서 여과하고 에탄올로 세척하였다. 여액을 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N 염산 수용액으로 세척하였다. 수성층을 제거하고 유기층을 물, 및 염수로 세척하고, 이어서 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-(4-메톡시카르보닐-4-메틸-펜트)-벤조산 (763 mg, 85 %)을 수득하였다. 4-(4-메톡시카르보닐-4-메틸-펜트)-벤조산 (763 mg, 2.9 mmol, 1 eq.)을 메틸렌 클로라이드 (9 ml)에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드중의 옥살릴 클로라이드 (2.9 ml, 5.8 mmol, 2.0 eq.)의 2 M 용액을 첨가한 다음, 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 이어서 농축시켜 메틸 5-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트를 오일로서 수득하였다).

제조된 메틸 5-[4-(클로로카르보닐)페닐]-2,2-디메틸펜타노에이트 (2.9 mmol, 1.0 eq.)에 메틸렌 클로라이드(8ml)중의 N-(4-클로로페닐)-N-((2S,4R)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (754 mg, 2.4 mmol, 0.83 eq.)의 용액을 첨가한 다음, 디이소프로필에틸아민 (505 μ l, 2.9 mmol, 1.0 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물, 염수로 세척하고, 이어서, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산: 1/3 내지 1/2 구배)로 정제하여 5-(4-((2S,4R)-4-[아세틸-(4-클로로-페닐)-아미노]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-페닐)-2,2-디메틸-펜타노산 메틸 에스테르 (675 mg, 50 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (s, 6H), 1.15 (d, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.05-7.35 (m, 8H).

MS m/z : 561 ($M+1$).

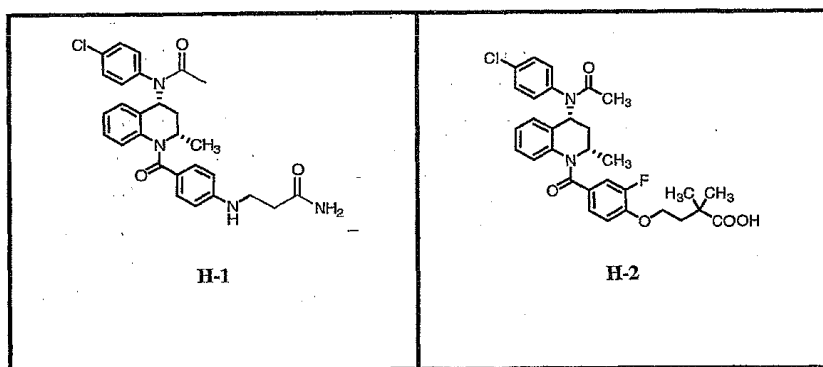
(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-{1-[4-(3-이미다졸-1-일-프로폭시)-벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일}-아세트아미드 (H-167)

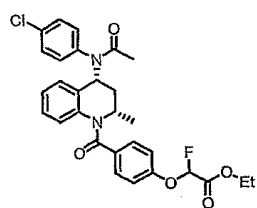
(2S,4R)-N-(4-클로로-페닐)-N-[1-(4-히드록시-벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일]-아세트아미드 (0.1 g, 0.23 mmol)를 실온에서 DMF (5 ml)에 용해시켰다. K_2CO_3 (0.317 g, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 1-(3-브로모-프로필)-1H-이미다졸 (0.174 g, 0.92 mmol)을 첨가하고 반응물이 밤새 80°C까지 가열되게 하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분배시킨 다음 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (60% EtOAc/40% 헥산)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (0.020 g, 16%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (d, 3H), 1.15 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.85 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.72 (sextet, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.35 (m, 6H), 7.38 (d, 2H), 7.43 (s, 1H).

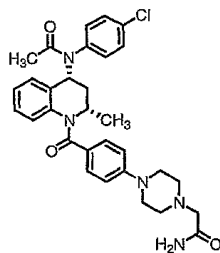
MS m/z : 543 ($M+1$)

표 9. 예시적인 화합물:

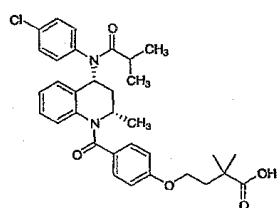




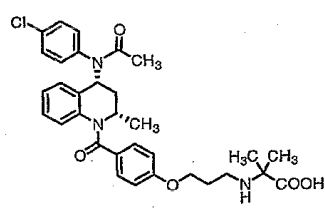
H-3



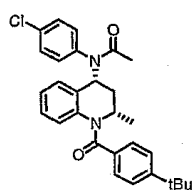
H-4



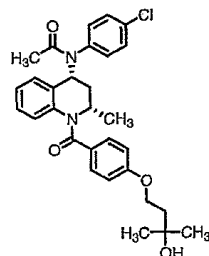
H-5



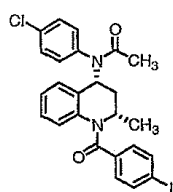
H-6



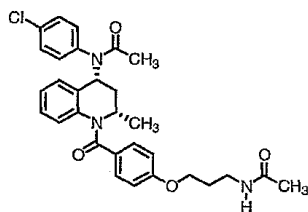
H-7



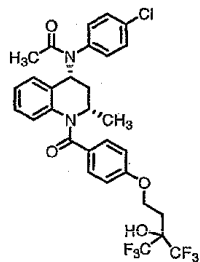
H-8



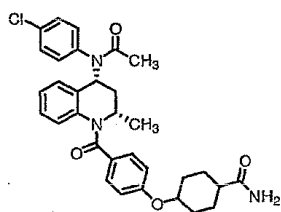
H-9



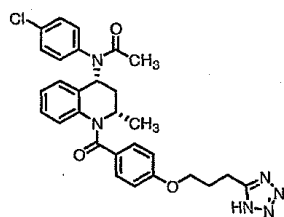
H-10



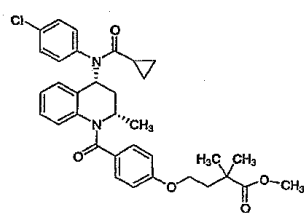
H-11



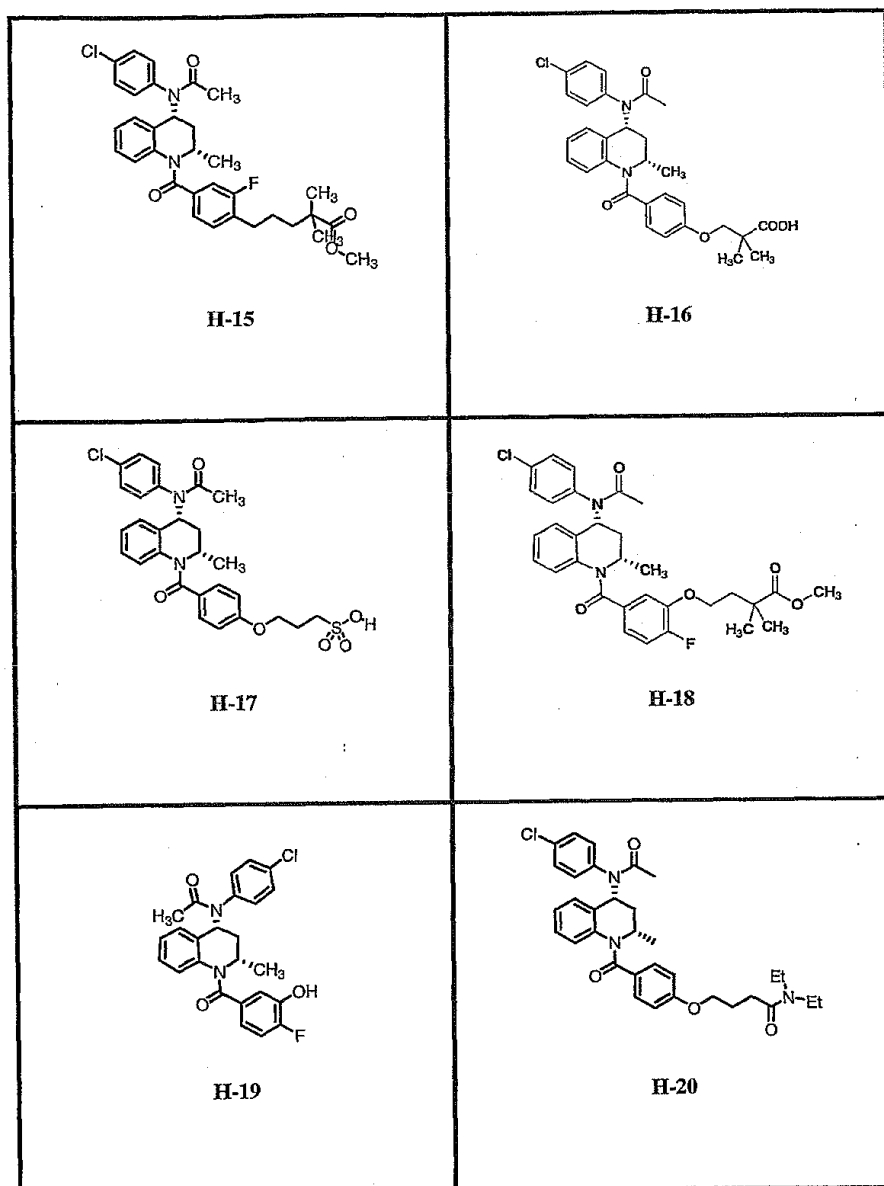
H-12

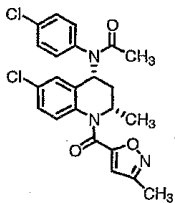
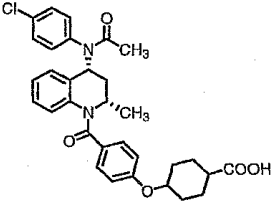
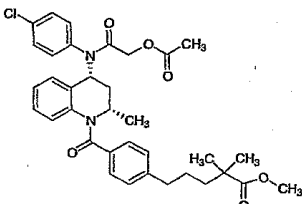
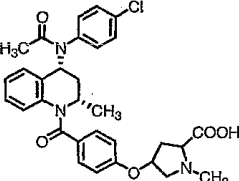
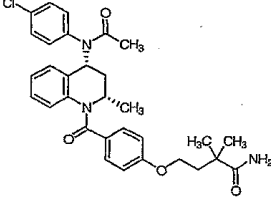
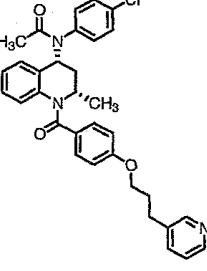


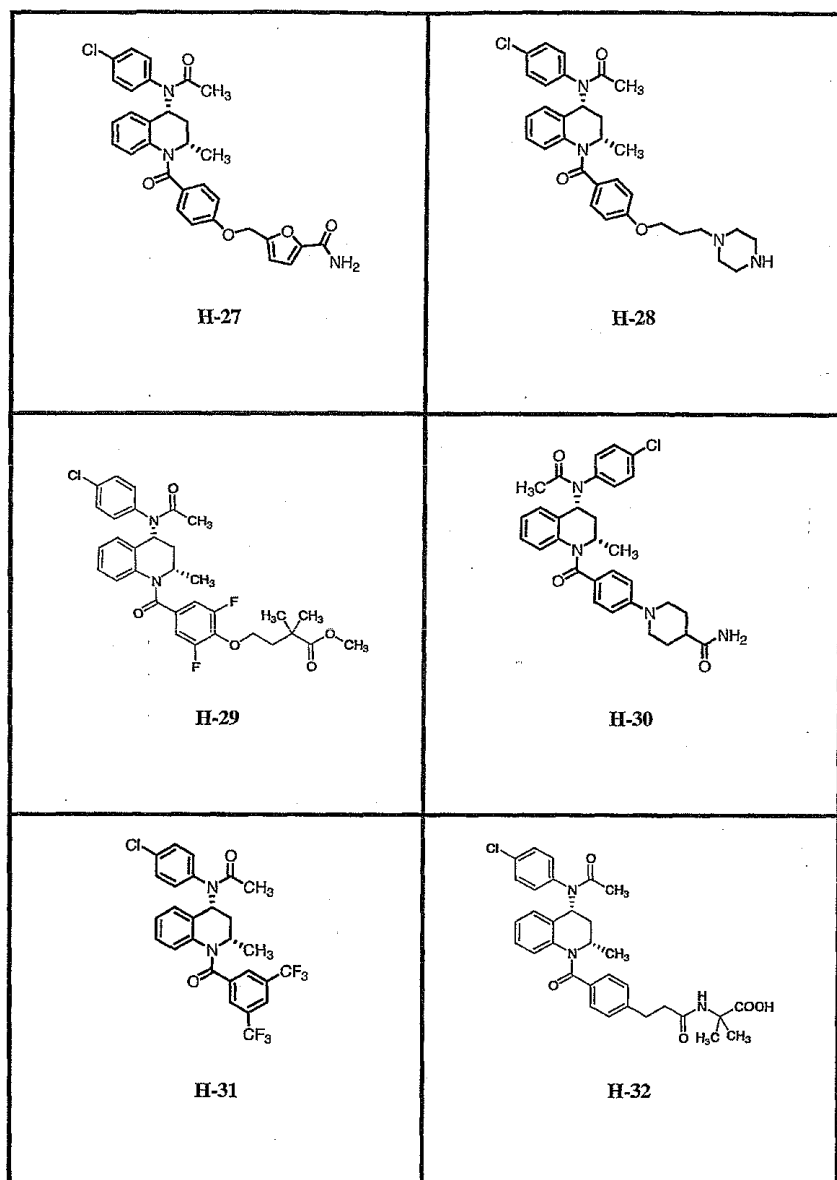
H-13

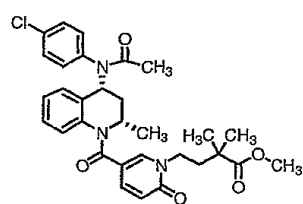


H-14

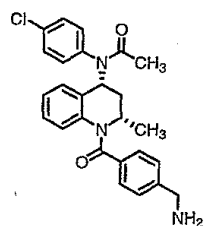


 H-21	 H-22
 H-23	 H-24
 H-25	 H-26

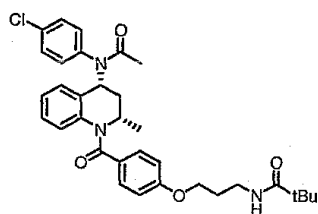




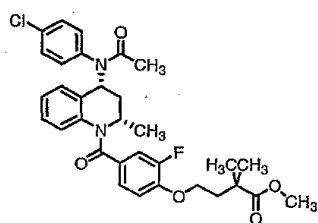
H-33



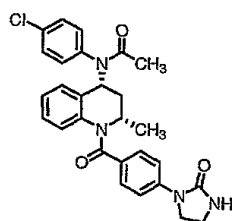
H-34



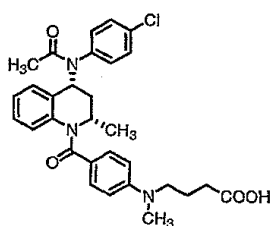
H-35



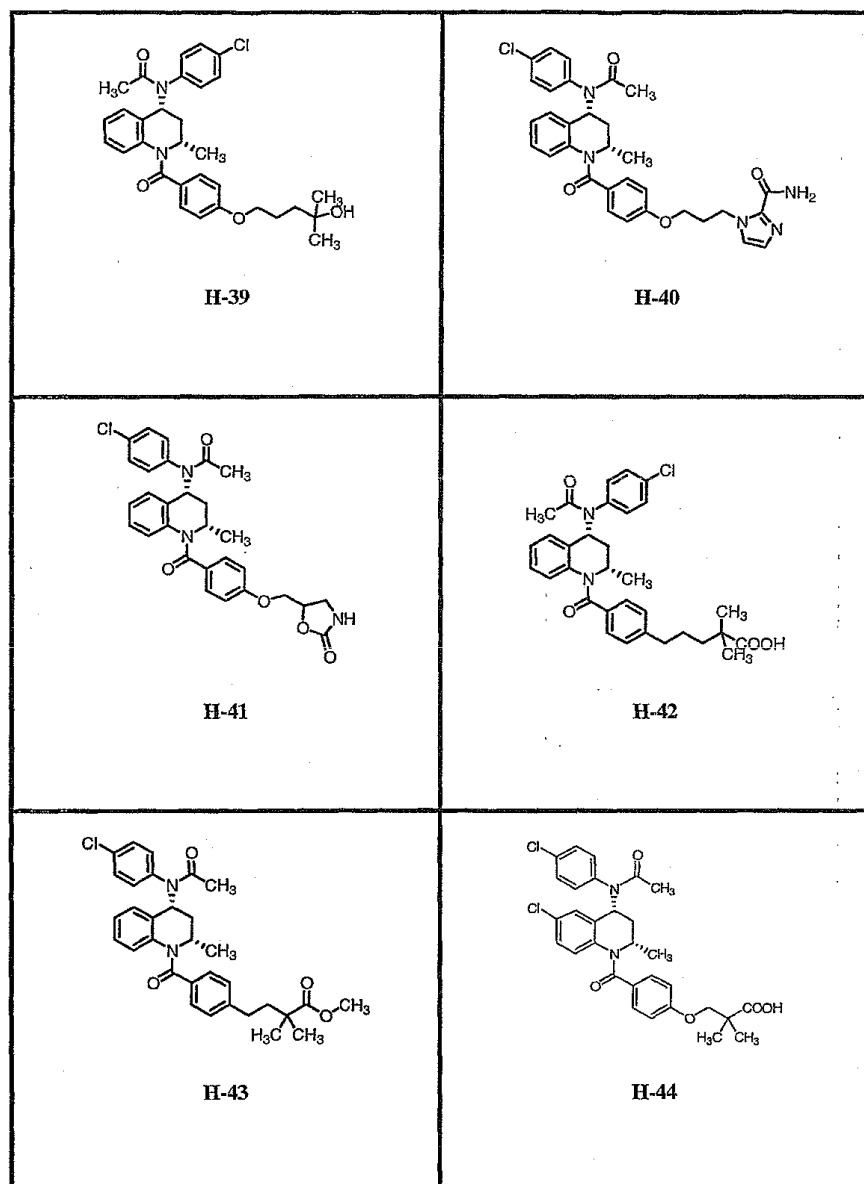
H-36

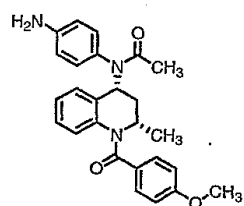


H-37

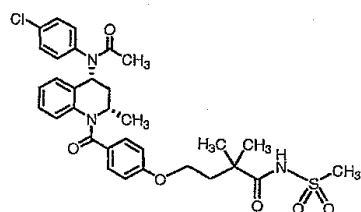


H-38

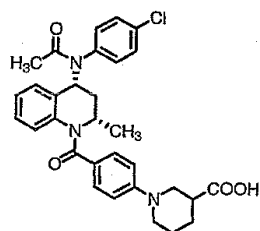




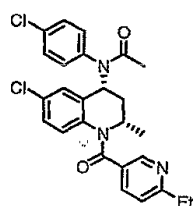
H-45



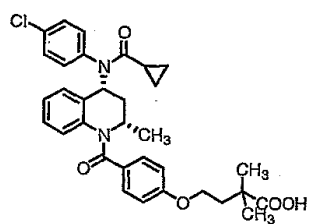
H-46



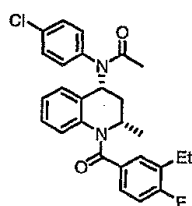
H-47



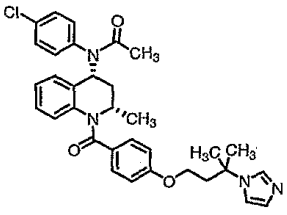
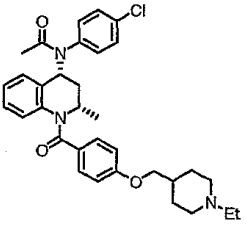
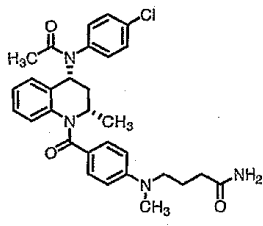
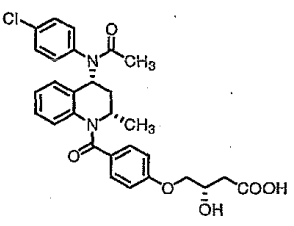
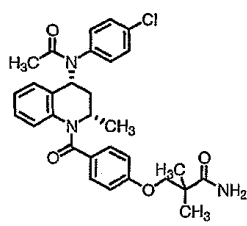
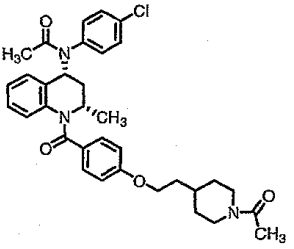
H-48

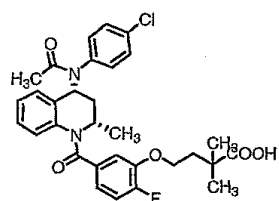


H-49

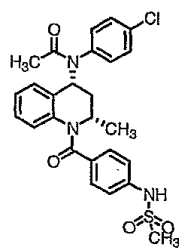


H-50

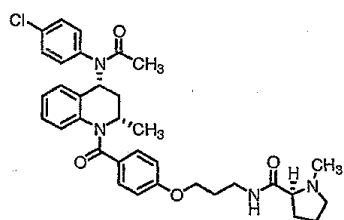
 H-51	 H-52
 H-53	 H-54
 H-55	 H-56



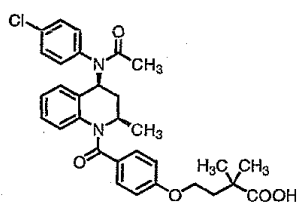
H-57



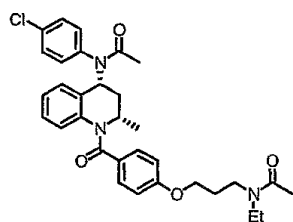
H-58



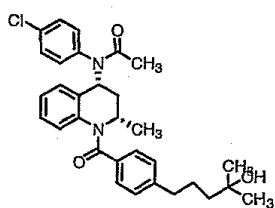
H-59



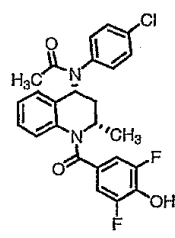
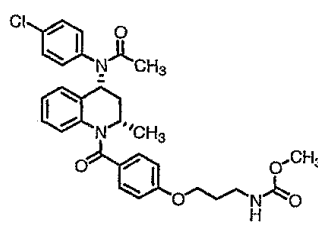
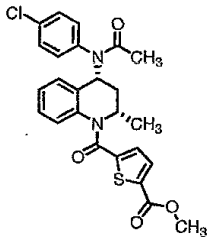
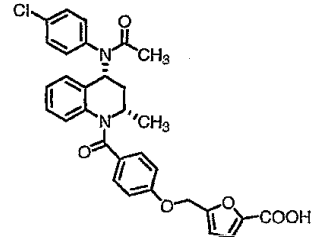
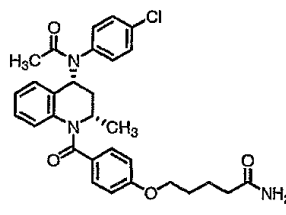
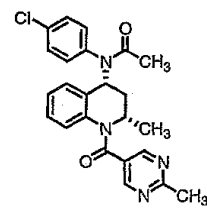
H-60

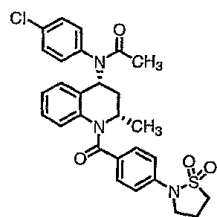


H-61

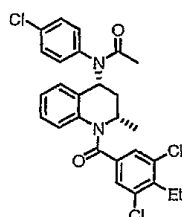


H-62

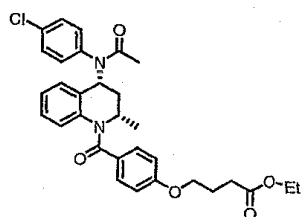
 H-63	 H-64
 H-65	 H-66
 H-67	 H-68



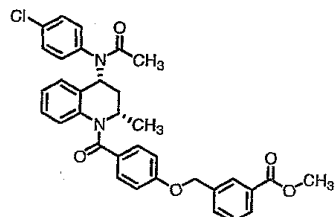
H-69



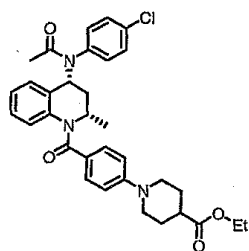
H-70



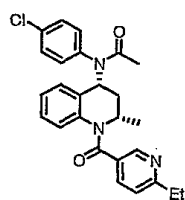
H-71



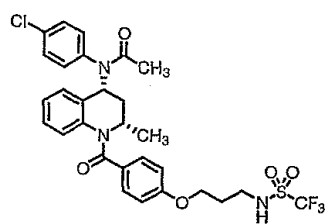
H-72



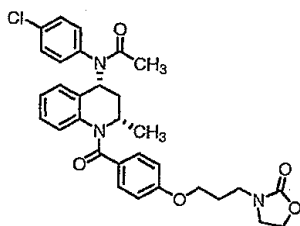
H-73



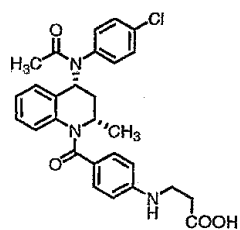
H-74



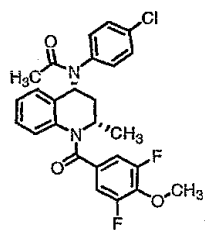
H-75



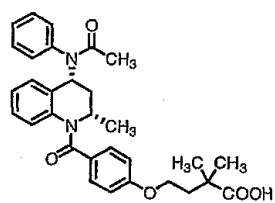
H-76



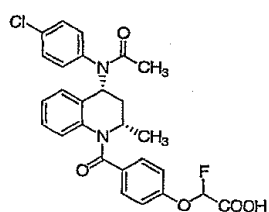
H-77



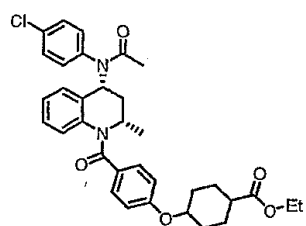
H-78



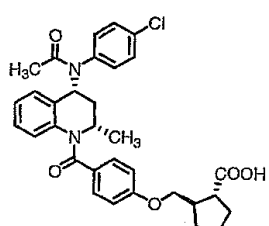
H-79



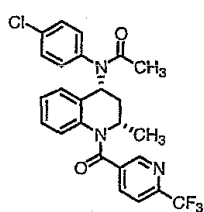
H-80



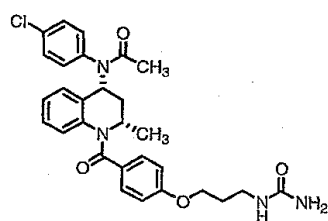
H-81



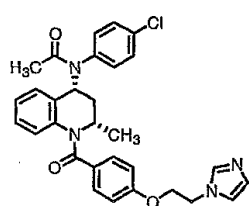
H-82



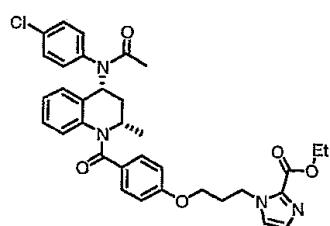
H-83



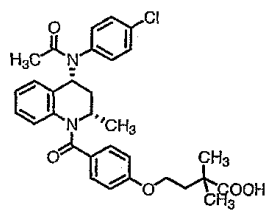
H-84



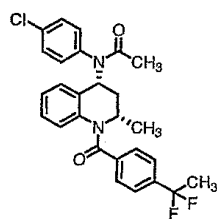
H-85



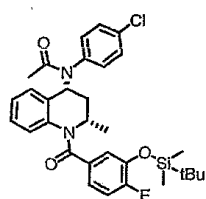
H-86



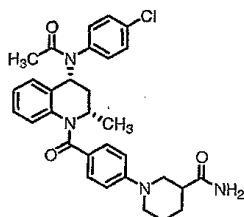
H-87



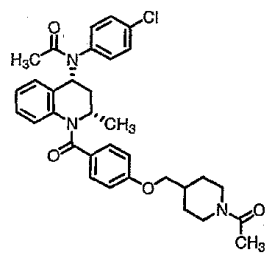
H-88



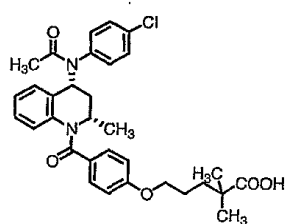
H-89



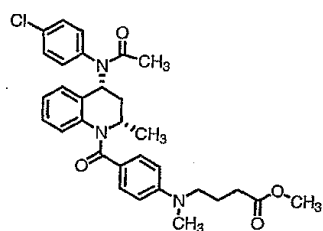
H-90



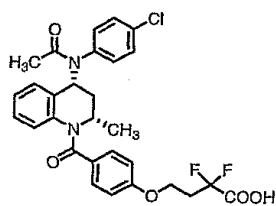
H-91



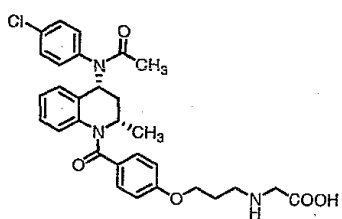
H-92



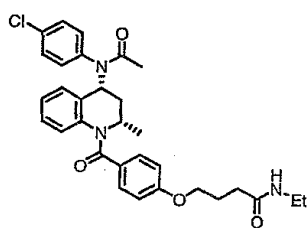
H-93



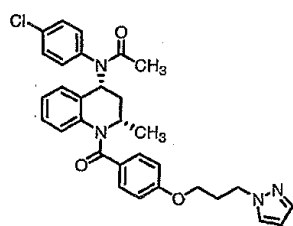
H-94



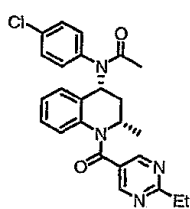
H-95



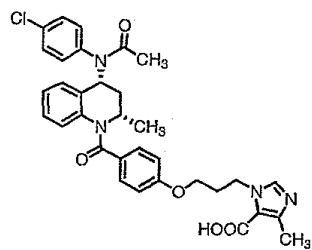
H-96



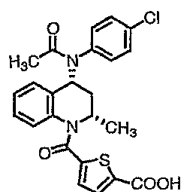
H-97



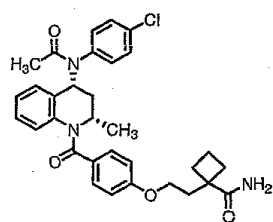
H-98



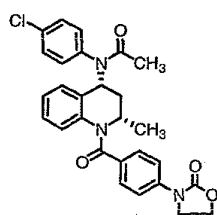
H-99



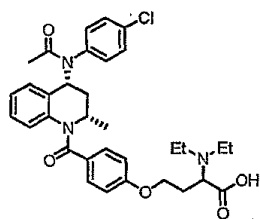
H-100



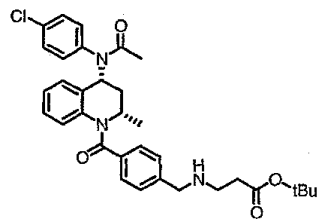
H-101



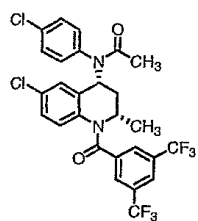
H-102



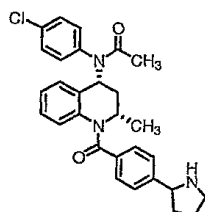
H-103



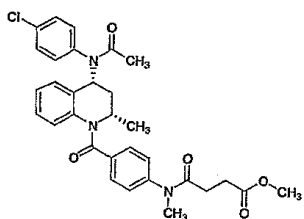
H-104



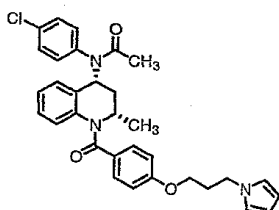
H-105



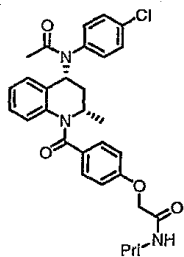
H-106



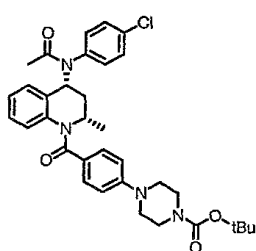
H-107



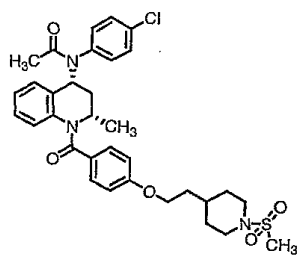
H-108



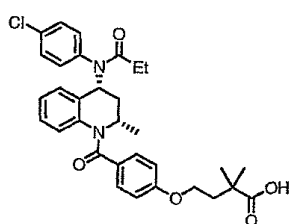
H-109



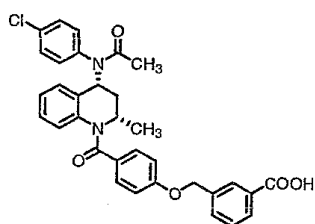
H-110



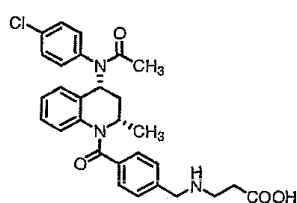
H-111



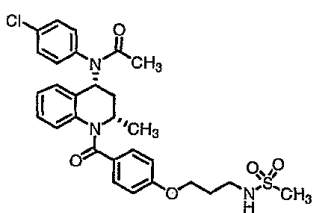
H-112



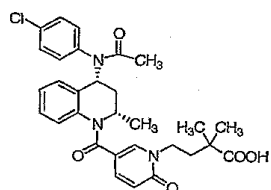
H-113



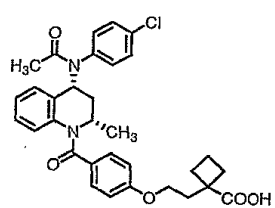
H-114



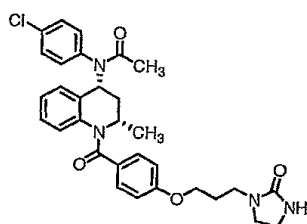
H-115



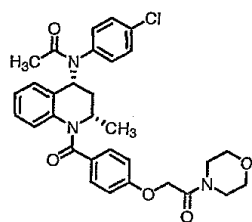
H-116



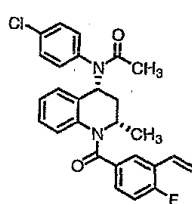
H-117



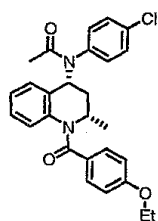
H-118



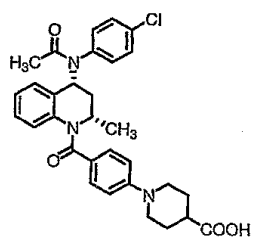
H-119



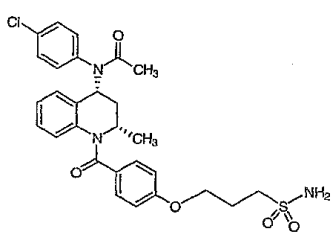
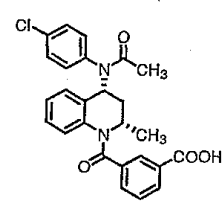
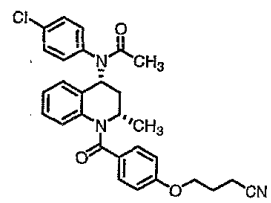
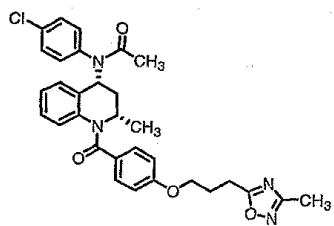
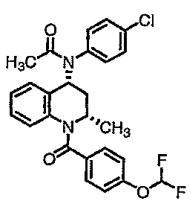
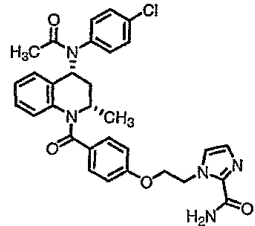
H-120

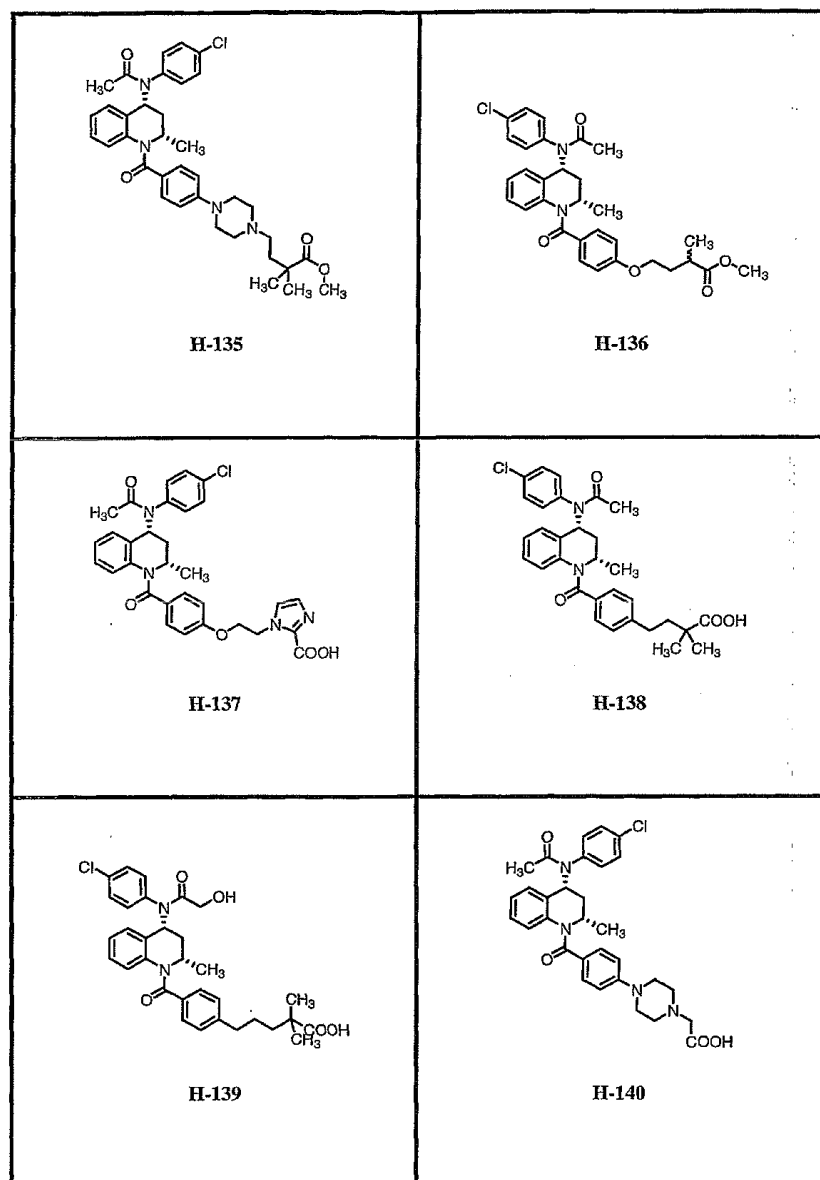


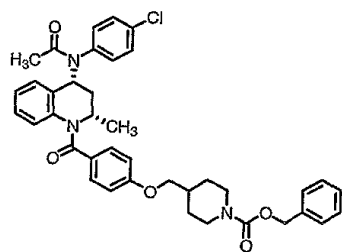
H-121



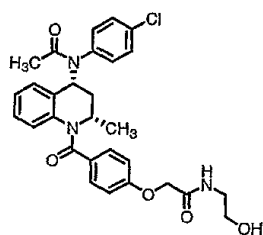
H-122

 H-123	 H-124
 H-125	 H-126
 H-127	 H-128

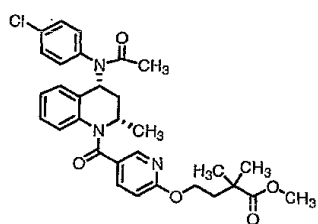




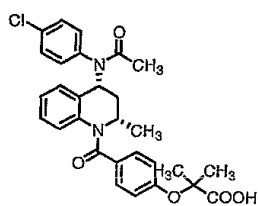
H-141



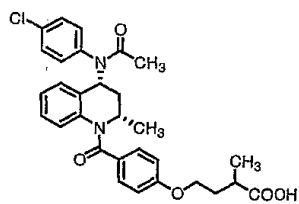
H-142



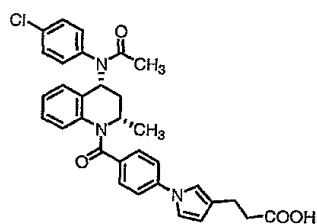
H-143



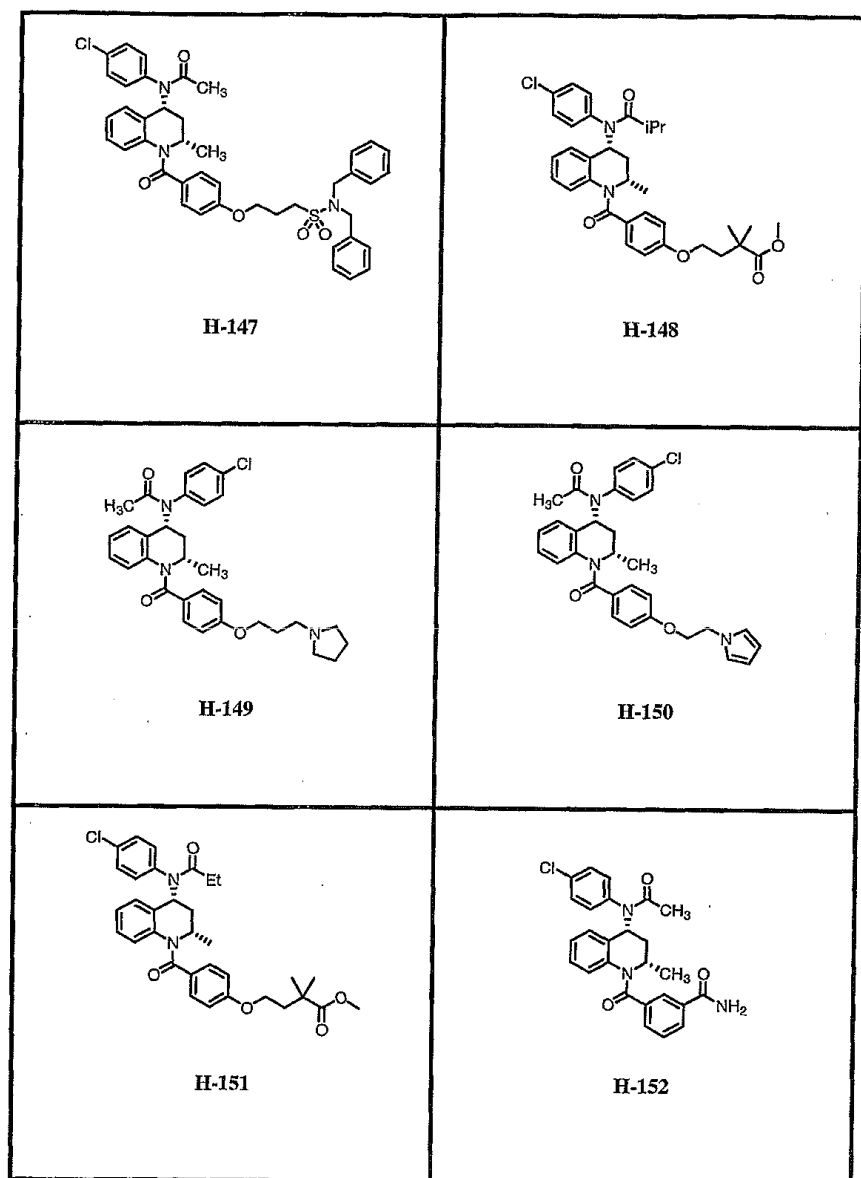
H-144

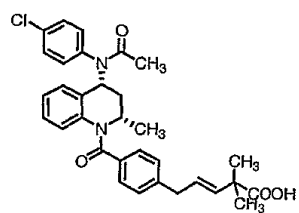


H-145

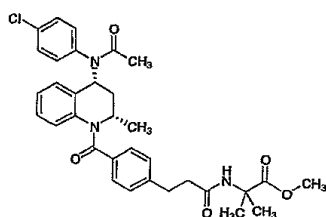


H-146

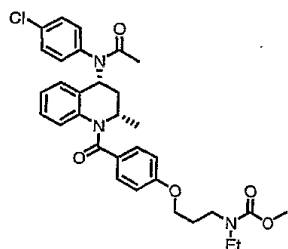




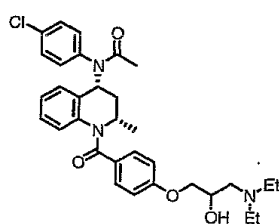
H-153



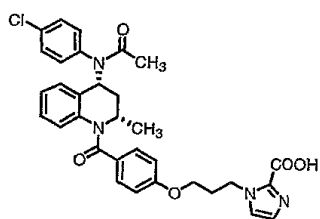
H-154



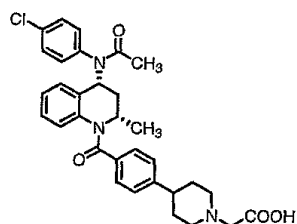
H-155



H-156



H-157



H-158

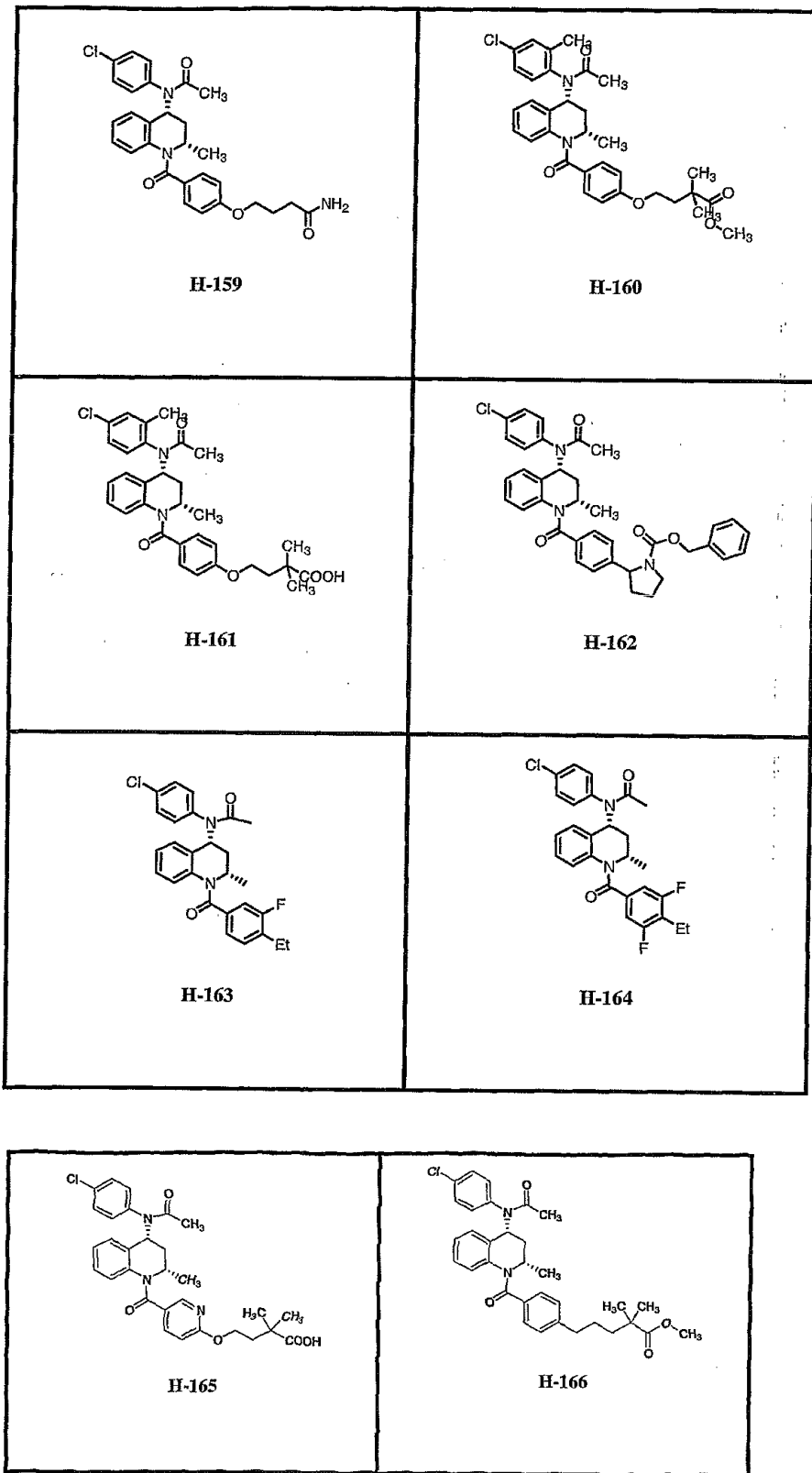


표 10: 상기 표 9에 표시된 화합물의 화합물 명:

H-1: 3-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)아미노]프로판아미드

- H-2: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-3: 에틸 (4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)(플루오로)아세테이트
- H-4: *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페라진-1-일]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-5: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(이소부틸릴)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-6: 2-{[3-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]아미노}-2-메틸프로판산
- H-7: *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-3차-부틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-8: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(3-히드록시-3-메틸부톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-9: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-요오도벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-10: *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[3-(아세틸아미노)프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-11: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)부톡시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-12: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)시클로헥산카르복사미드
- H-13: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(1*H*-테트라졸-5-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-14: 메틸 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트
- H-15: 메틸 5-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트
- H-16: 3-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸프로판산
- H-17: 3-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로판-1-설폰산
- H-18: 메틸 4-(5-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트
- H-19: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-20: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-*N,N*-디에틸부탄아미드

H-21: *N*-{(2*S*,4*R*)-6-클로로-2-메틸-1-[(3-메틸이속사졸-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드

H-22: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)시클로헥산카르복실산

H-23: 메틸 5-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[(아세틸옥시)아세틸](4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트

H-24: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-1-메틸피롤리딘-2-카르복실산

H-25: 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄아미드

H-26: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(3-피리딘-3-일프로폭시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

H-27: 5-[(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]-2-푸라미드

H-28: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(3-피페라진-1-일프로폭시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

H-29: 메틸 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)-2,6-디플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트

H-30: 1-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-4-카르복사미드

H-31: *N*-{(2*S*,4*R*)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드

H-32: 2-{[3-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)프로파노일]아미노}-2-메틸프로판산

H-33: 메틸 4-[5-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부타노에이트

H-34: *N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(아미노메틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드

H-35: *N*-[3-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]-2,2-디메틸프로판아미드

H-36: 메틸 4-(4-([(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐)-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트

H-37: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

- H-38: 4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]부탄산
- H-39: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[(4-히드록시-4-메틸펜틸)옥시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-40: 1-[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]-1*H*-이미다졸-2-카르복사미드
- H-41: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)메톡시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-42: 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜탄산
- H-43: 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸부타노에이트
- H-44: 3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸프로판산
- H-45: *N*-(4-아미노페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-46: 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸-*N*-(메틸설포닐)부탄아미드
- H-47: 1-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-3-카르복실산
- H-48: *N*-{(2*S*,4*R*)-6-클로로-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-49: 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-50: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-에틸-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-51: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[3-(1*H*-이미다졸-1-일)-3-메틸부톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-52: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[(1-에틸피페리딘-4-일)메톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-53: 4-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)(메틸)아미노]부탄아미드
- H-54: (3*S*)-4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-3-히드록시부탄산
- H-55: 3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸프로판아미드

- H-56: *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[2-(1-아세틸피페리딘-4-일)에톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-57: 4-(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-플루오로페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-58: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[(메틸설포닐)아미노]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-59: (2*S*)-*N*-[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]-1-메틸피롤리딘-2-카르복사미드
- H-60: 4-(4-{[(2*R*,4*S*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-61: *N*-[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]-*N*-에틸아세트아미드
- H-62: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(4-히드록시-4-메틸펜틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-63: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-히드록시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-64: 메틸 [3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]카르바메이트
- H-65: 메틸 5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}티오펜-2-카르복실레이트
- H-66: 5-{(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸}-2-푸론산
- H-67: 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)펜탄아미드
- H-68: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[(2-메틸피리미딘-5-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-69: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-70: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디클로로-4-에틸벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-71: 에틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)부타노에이트
- H-72: 메틸 3-{(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸}벤조에이트
- H-73: 에틸 1-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

- H-74: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(6-에틸피리딘-3-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-75: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(3-{[(트리플루오로메틸)설폰일]아미노}프로폭시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-76: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-77: 3-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)아미노]프로판산
- H-78: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-79: 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-80: (4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)(플루오로)아세트산
- H-81: 에틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)시클로헥산카르복실레이트
- H-82: (1*R*,2*R*)-2-[(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]시클로펜탄카르복실산
- H-83: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-84: *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-{3-[(아미노카르보닐)아미노]프로폭시}벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-85: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-{4-[2-(1*H*-이미다졸-1-일)에톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-86: 에틸 1-[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트
- H-87: 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산
- H-88: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(1,1-디플루오로에틸)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-89: *N*-[(2*S*,4*R*)-1-(3-{[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-90: 1-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-3-카르복사미드
- H-91: *N*-{(2*S*,4*R*)-1-{4-[(1-아세틸피페리딘-4-일)메톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드

- H-92: 5-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸펜탄산
- H-93: 메틸 4-[(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)(메틸)아미노]부타노에이트
- H-94: 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2,2-디플루오로부탄산
- H-95: {[3-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)프로필]아미노}아세트산
- H-96: 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-*N*-에틸부탄아미드
- H-97: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(1*H*-피라졸-1-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-98: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[(2-에틸피리미딘-5-일)카르보닐]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-99: 1-[3-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)프로필]-4-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실산
- H-100: 5-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}티오펜-2-카르복실산
- H-101: 1-[2-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)에틸]시클로부탄카르복사미드
- H-102: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드
- H-103 : 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2-(디에틸아미노)부탄산
- H-104: 3차-부틸 3-[(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}벤질)아미노]프로파노에이트
- H-105: *N*-{(2*S*,4*R*)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드
- H-106: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(4-피롤리딘-2-일벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드
- H-107 : 메틸 4-[(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)(메틸)아미노]-4-옥소부타노에이트
- H-108: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(1*H*-피롤-1-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드
- H-109 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소에톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-110 : 3차-부틸 4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페라진-1-카르복실레이트

H-111 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(4-{2-[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]에톡시}벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-112: 4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산

H-113: 3-[(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)메틸]벤조산

H-114 : 3-[(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤질)아미노]프로판산

H-115 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-(4-{3-[(메틸설포닐)아미노]프로폭시}벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-116 : 4-[5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일]-2,2-디메틸부탄산

H-117 : 1-[2-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)에틸]시클로부탄카르복실산

H-118 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-119 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에톡시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

H-120 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-플루오로-3-비닐벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-121 : *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-122: 1-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-4-카르복실산

H-123 : *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[3-(아미노설포닐)프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드

H-124: 3-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤조산

H-125: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(3-시아노프로폭시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

H-126: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-127: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-1-[4-(디플루오로메톡시)벤조일]-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

H-128: 1-[2-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복사미드

H-129: *N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-*N*-(4-클로로페닐)아세트아미드

H-130: 에틸 1-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)피페리딘-3-카르복실레이트

H-131: 5-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}-2-플루오로페닐)-2,2-디메틸펜탄산

H-132: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로폭시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-133: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[(3-에틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)메톡시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-134: 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산

H-135: 메틸 4-[4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)피페라진-1-일]-2,2-디메틸부타노에이트

H-136 : 메틸 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2-메틸부타노에이트

H-137: 1-[2-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산

H-138: 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)-2,2-디메틸부탄산

H-139: 5-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(글리콜로일)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜탄산

H-140: [4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페닐)피페라진-1-일]아세트산

H-141: 벤질 4-[4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트

H-142: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-{2-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-옥소에톡시}벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-143: 메틸 4-[(5-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부타노에이트

H-144: 2-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2-메틸프로판산

H-145: 4-(4-{{(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일}카르보닐}페녹시)-2-메틸부탄산

H-146: 3-[1-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-1*H*-피롤-3-일]프로판산

H-147: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-{3-[(디벤질아미노)설포닐]프로폭시}벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-148: 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(이소부티릴)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트

H-149: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-{(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-[4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아세트아미드

H-150: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸-1-{4-[2-(1*H*-피롤-1-일)에톡시]벤조일}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-151: 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로페닐)(프로피오닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트

H-152: 3-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}벤즈아미드

H-153: (3*E*)-5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜트-3-에논산

H-154: 메틸 2-{[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)프로파노일]아미노}-2-메틸프로파노에이트

H-155: 메틸 [3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]에틸카르바메이트

H-156: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[3-(디에틸아미노)-2-히드록시프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

H-157: 1-[3-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)프로필]-1*H*-이미다졸-2-카르복실산

H-158: [4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피페리딘-1-일]아세트산

H-159: 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)부탄아미드

H-160: 메틸 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트

H-161: 4-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로-2-메틸페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산

H-162: 벤질 2-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트

H-163: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3-플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-164: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-에틸-3,5-디플루오로벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

H-165: 4-[(5-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}피리딘-2-일)옥시]-2,2-디메틸부탄산

H-166: 메틸 5-(4-{[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페닐)-2,2-디메틸펜타노에이트

H-167: *N*-(4-클로로페닐)-*N*-((2*S*,4*R*)-1-{4-[3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로폭시]벤조일}-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드

일반 과정 J:

N-시클로펜틸-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

4-플루오로벤조일 클로라이드 대신에 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기한 과정 G에 따라 (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민을 수득하였다. 나머지 과정도 일반 과정 G에 기술된 대로 실시하여, (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민을 적정 수율로 수득하였다.

MeOH 중의 (2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (200 mg, 0.67 mmol)에 시클로펜타논 (0.073 mL, 0.74 mmol)에 이어 Na(OAc)₃BH (284 mg, 1.34 mmol), 및 촉매량의 HOAc을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 물을 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 그런 다음, 유기 층을 합치고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여, (2*S*,4*R*)-*N*-시클로펜틸-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민을 적정 수율로 수득하였다.

메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 (2*S*,4*R*)-*N*-시클로펜틸-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-아민 (100 mg, 0.27 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (120 μ L, 0.70 mmol)에 이어 아세틸 클로라이드 (90 μ L, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여 순수한 *N*-시클로펜틸-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드 (100 mg, 91%)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 1.24-1.34 (m, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 2H), 2.26-2.30 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 6.65-6.68 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 5H), 7.24-7.28 (m, 2H).

MS *m/z*: 407 (M+1).

N-시클로프로필-*N*-[2-메틸-1-(피리딘-3-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

-5°C에서, DCM 중의 벤질 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카복실레이트 (1 g, 3.39 mmol)의 용액에 TEA (3.76 mL, 27.09 mmol)에 이어 시클로프로필 아민 (0.24 mL, 3.39 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, TiCl₄ (2.4 mL, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 부산물이 침전되어 나왔다. 여과시켜 여액을 농축시키고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

전 단계로부터의 미정제 생성물 (895.1 mg, 3.48 mmol)을 아세트산 (10 mL) 중에 용해시켰다. NaBH(OAc)₃ (2.27 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네

습 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여 벤질 4-(시클로프로필아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트를 수득하였다.

0℃에서, 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 벤질 4-(시클로프로필아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트 (492.1 mg, 1.32 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.11 mL, 1.57 mmol)를 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.27 mL, 1.57 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 이 과정에서 침전물이 형성되었다. 추가량의 DCM을 첨가하여 모든 침전물이 완전히 용해되도록 하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 0℃로 냉각시키면서 에틸 아세테이트와 1*N* 수산화나트륨 사이에서 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시킨 다음 감압하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

벤질 4-[아세텔(시클로프로필아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트를 MeOH에 용해시키고, 촉매량의 탄소상 팔라듐 (10%)을 첨가하였다. 생성된 용액이 담겨 있는 둥근 바닥 플라스크를 비우고, 이것을 수소로 재충전시켰다. 반응물을 수소 분위기 하에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 조심스럽게 여과시킨 다음 농축시켜서 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여, *N*-시클로프로필-*N*-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드를 수득하였다.

DCM (5 mL) 중의 *N*-시클로프로필-*N*-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (82 mg, 0.34 mmol)의 용액에 니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드 (71 mg, 0.40 mmol)에 이어 DIPEA (104 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척시켰다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여, 담황색 고체 생성물 (81 mg, 68%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.70-0.81 (m, 4H), 1.24-1.26 (m, 3H), 1.31-1.37 (m, 1H), 1.75-2.05 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.67-2.89 (m, 1H), 4.84-4.86 (m, 1H), 5.50 (b, 1H), 6.42-6.46 (d, 1H), 6.82 (b, 1H), 6.84-6.87 (t, 1H), 7.00-7.06 (t, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 8.65 (b, 1H).

MS m/z: 350 (M+1).

N-시클로프로필-*N*-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

-5℃에서, DCM 중의 벤질 2-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트 (1 g, 3.39 mmol)에 TEA (3.76 mL, 27.09 mmol)에 이어 시클로프로필 아민 (0.24 mL, 3.39 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, TiCl₄ (2.4 mL, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 부산물이 침전되어 나왔다. 여과시킨 후에 여액을 농축시켰다. 이것을 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

전 단계로부터의 미정제 생성물 (895.1 mg, 3.48 mmol)을 아세트산 (10 mL)에 용해시켰다. NaBH(OAc)₃ (2.27 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여 벤질 4-(시클로프로필아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트를 수득하였다.

0℃에서, 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 벤질 4-(시클로프로필아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트 (492.1 mg, 1.32 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.11 mL, 1.57 mmol)를 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.27 mL, 1.57 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 이 과정에서 침전물이 형성되었다. 추가량의 메틸렌 클로라이드를 첨가하여 모든 침전물이 완전히 용해되도록 하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 0℃로 냉각시키면서 에틸 아세테이트와 1*N* 수산화나트륨 사이에서 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

벤질 4-[아세틸(시클로프로필)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-카르복실레이트를 MeOH 중에 용해시키고, 촉매량의 탄소상 팔라듐 (10%)을 첨가하였다. 생성된 용액이 담겨 있는 둥근 바닥 플라스크를 비우고, 이것을 수소로 재충전시켰다. 반응물을 수소 분위기 하에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 조심스럽게 여과시킨 다음 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여, *N*-시클로프로필-*N*-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드를 수득하였다.

DCM (5 mL) 중의 *N*-시클로프로필-*N*-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아세트아미드 (82 mg, 0.34 mmol)의 용액에 4-메톡시벤조일 클로라이드 (68 mg, 0.40 mmol)에 이어 DIPEA (104 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척시켰다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 시스템)로 정제하여, 담황색 고체 생성물 (81 mg, 68%)로서 시스 이성질체만을 수득하였다. 2개의 거울상 이성질체의 혼합물을 OD 컬럼을 사용하는 키랄 HPLC로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 수득하였다:

N-시클로프로필-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.75-0.86 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.68-2.69 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.50 (b, 1H), 6.47-6.50 (d, 1 H), 6.63-6.73 (d, 2H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H).

MS m/z: 379 (M+ 1).

N-시클로프로필-*N*-[(2*R*,4*S*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.75-0.86 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.68-2.69 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.50 (b, 1H), 6.47-6.50 (d, 1 H), 6.63-6.73 (d, 2H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H).

MS m/z: 379 (M+ 1).

4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(시클로프로필)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산

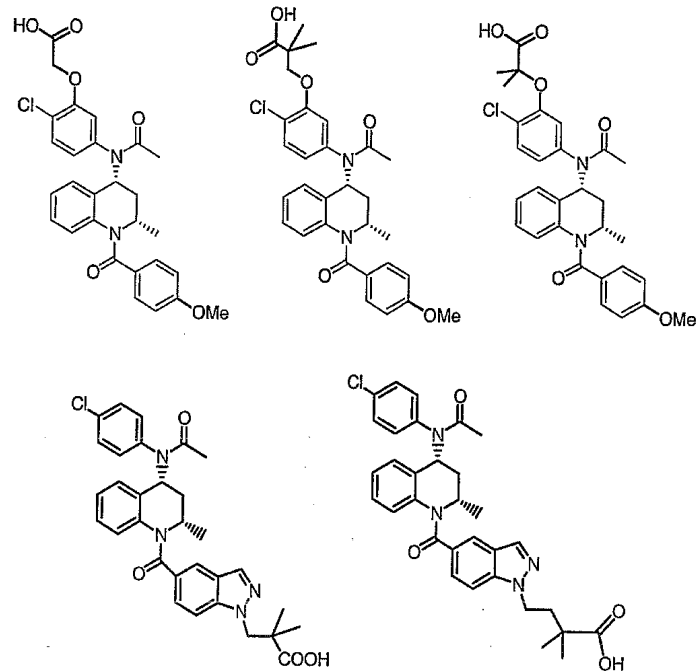
N-(4-클로로페닐)-*N*-[(2*S*,4*R*)-1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드를 *N*-시클로프로필-*N*-[1-(4-메톡시벤조일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아세트아미드로 대체하고, 에틸 4-브로모아세테이트를 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트로 대체하여 상기한 일반 과정 I에 따라 4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(시클로프로필)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산을 합성하였다. 상기한 일반 과정 I중 나머지 과정을 수행하여 메틸 4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(시클로프로필)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다.

그런 다음, 이 물질을 메탄올/테트라히드로푸란/물 (2/1/1)에 용해시키고, 수산화나트륨 (3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 교반시켰다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켜, 4-(4-[(2*S*,4*R*)-4-[아세틸(시클로프로필)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일]카르보닐}페녹시)-2,2-디메틸부탄산을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO) δ: 0.44-0.96 (br m, 4H), 1.01 (s, 6H), 1.14-1.22 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 1.76 (t, 2H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.29 (br s, 3H), 2.69-2.84 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.77-6.92 (m, 3H), 6.98 (d, 2H).

MS m/z: 479 (M+ 1).

표 11. 상술된 일반적인 방법에 따라 제조된 부가적인 예시 화합물



CRTH2에 대한 PGD₂의 결합을 억제하는 기술된 화합물

본 방사성리간드 막 결합 검정에 의해, 섬광 근접 검정을 이용하여 HEK-293 세포 (바이오시그널 컴퍼니로부터 제조된, 사람 CRTh2 수용체 및 α-서브유닛 또는 불균질삼단위성 G 단백질 16을 발현하는)에서 안정하게 발현된 클론화된 사람 CRTH2 수용체으로의 [³H] 프로스타글란딘 D₂ (PGD₂) 결합을 억제하는 화합물의 능력을 평가하였다.

50mM Tris-HCl (pH 7.5), 5mM MgCl₂ 및 1mM EDTA를 함유하는 결합 완충액을 검정을 수행하기 직전에 제조하였다. 결합된 CRTH2 수용체를 발현하도록 클로닝된 HEK-293 세포로부터의 막 (바이오시그널 사로부터 구입된 막)을 포함하는 제 2회째 최종 검정 농도의 비드/막 용액, 및 제 2회째 최종 검정 농도에서의 [³H] PGD₂를 제조하고, 웰에 첨가하기 전에 얼음 위에서 보관하였다. 제 12회째 최종 검정 농도의 냉 PGD₂를 제조하고, 이것을 본 검정에 사용된 비특이적 결합 (NSB) 코닝 플레이트 #3653을 형성하는 웰에 첨가하기 전에 얼음 위에서 보관하였다.

100% DMSO 중의 10mM 표준 농도의 화합물을 제조하고 실온에서 보관하였다. 그런 다음, 10μM (최종 검정 농도)에서 출발하는 10 포인트의 농도 반응 곡선을 각 화합물에 대해 작성하였다. 이 화합물을, 9개의 연속적인 3배 희석점을 갖는 40회째의 최종 검정 농도에서 제조하였다.

0.1μl의 각 농도의 화합물을 384 플레이트의 적당한 웰에 첨가하고, 2μl의 냉 PGD₂를 NSB를 형성하는 웰에 첨가하였다. 20μl의 [³H] PGD₂에 이어 20μl의 2배 비드/막 용액을 각각의 웰에 첨가하였다.

플레이트를 약 2시간 동안 실온에서 인큐베이션시킨 다음, SPA 삼중수소 프로토콜을 이용하여 1분/웰 동안 패커드 탑카운트(Packard Topcount) 상에서 계수하였다.

PGD₂ (K_D 값 이하에서 사용된 PGD₂)의 HEK-293 세포 막으로의 결합을 억제하는 비율(%)을 측정하고, 검정을 항상 총 n=2에 대해서 n=1을 2회 수행하였다.

화합물 G-1 내지 G-34, H-1-H-22, H-24-35, H-37-H-63, H-65-H-89, H-91-H-106, H-105-H-167의 K_i는 1μM 미만이다.

본 발명을 이의 바람직한 구체예를 참조로 구체적으로 예시하고 설명하였지만, 첨부된 특허청구범위에 의해 포함되는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 여기에 형태 및 세부사항에 있어서의 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.