



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0025897
(43) 공개일자 2017년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 209/04 (2006.01) B01J 27/26 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 209/04 (2013.01)
B01J 27/26 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0123000

(22) 출원일자 2015년08월31일

심사청구일자 2015년08월31일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

천철홍

서울특별시 광진구 영화사로 58, 401호 (중곡동, 삼성로얄아파트)

이성중

경기도 성남시 분당구 분당로201번길 17, 101동 1702호 (서현동, 효자촌현대아파트)

서홍안

서울특별시 구로구 개봉로11길 55-17, 201호 (개봉동, 우석쉐르빌)

(74) 대리인

특허법인충현

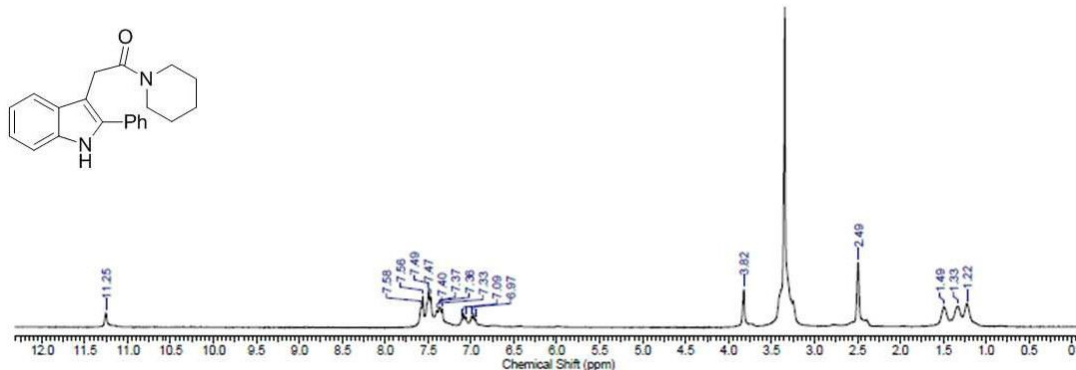
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 시아나이드를 이용한 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 시아나이드를 촉매로 사용하여 인돌-3-아세트산 유도체를 제조하는 신규한 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

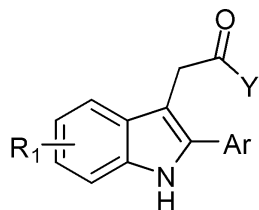
명세서

청구범위

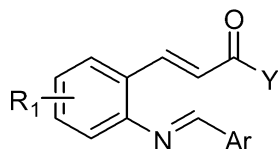
청구항 1

하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 알칼리금속 시아나이드와 반응시키는 단계를 포함하는 하기 [화학식 1]로 표시되는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에 있어서,

상기 R₁은 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 헤테로C₁₋₆알킬 중에서 선택되고,

상기 Ar은 페닐, 바이페닐 및 나프틸 중에서 선택될 수 있으며, 상기 Ar의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3 개는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

상기 Y는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 아릴, C₁₋₆알킬아릴, NH(CH₂)_n아릴 및 NR₂R₃ 중에서 선택되며, 상기 n은 1 내지 6의 정수이고, 상기 아릴은 페닐, 나프틸 및 바이페닐 중에서 선택되며, 상기 아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3개는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

상기 R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시 및 C₂₋₆알켄 중에서 선택될 수 있고, 서로 결합하여 환을 형성할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 알칼리금속 시아나이드 0.05 내지 3 몰비로 첨가되는 것을 특징으로 하는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 알칼리금속 시아나이드는 시안화나트륨, 시안화칼륨 및 시안화리튬 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

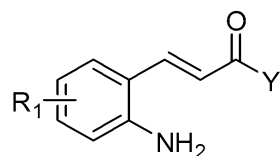
상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 알칼리금속 시아나이드 0.05 내지 0.15 몰비로 첨가되는 것을 특징으로 하는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법.

청구항 5

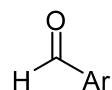
제1항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법:

[화학식 3]



[화학식 4]



청구항 6

제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은

(2-Phenyl-1H-indol-3-yl)-acetic acid piperidide;

[2-(2-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[2-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[2-(4-Methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[2-(4-Methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[2-(2-Naphthyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

Ethyl (2-phenyl-1H-indol-3-yl)-acetate;

Ethyl [2-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

Ethyl [2-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

Ethyl [2-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

Ethyl [2-(4-methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

Ethyl [2-(2-Naphthyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

N-benzyl-2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)acetamide 및

[2-(2-Bromophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid benzylamide 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법.

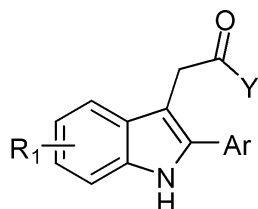
청구항 7

하기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시키는 단계;
 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 시안화나트륨과 반응시켜 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

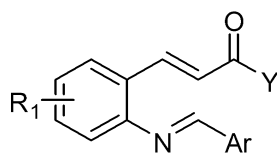
아마이드 고리를 생성시키는 단계; 및

환원시키는 단계;를 포함하는 파울론(paulone)의 제조방법:

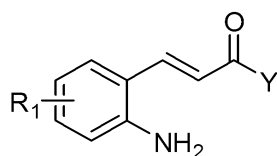
[화학식 1]



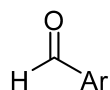
[화학식 2]



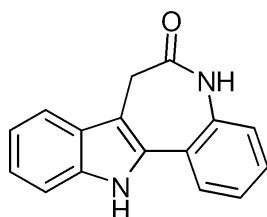
[화학식 3]



[화학식 4]



[파울론]



상기 [화학식 1] 내지 [화학식 4]에서,

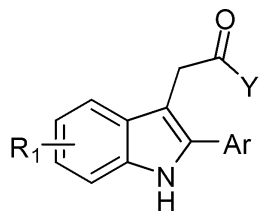
R은 수소이고, Y는 에틸옥시이며, Ar은 페닐이다.

청구항 8

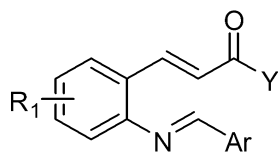
하기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시키는 단계;
 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 시안화나트륨과 반응시켜 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

NHR₄R₅로 표시되는 아민 화합물과 반응시키는 단계;를 포함하는 하기 [화학식 5]로 표시되는 인돌 아마이드 유도체의 제조방법:

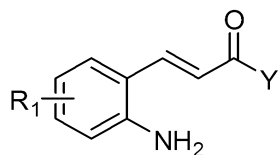
[화학식 1]



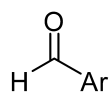
[화학식 2]



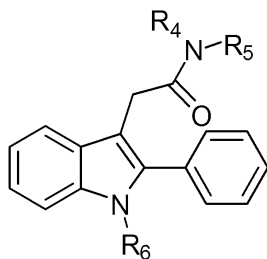
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



상기 [화학식 1] 내지 [화학식 5]에서,

상기 Ar은 페닐, 바이페닐 및 나프틸 중에서 선택될 수 있으며, 상기 Ar의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3 개는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로겐화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

Y는 에틸옥시이며,

상기 R₁ 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 헤테로C₁₋₆알킬 중에서 선택되고,

R₄ 및 R₅는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, NH(CH₂)_n아릴 및 NH(CH₂)_n헤테로아릴 중에서 선택되며,

R₆는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,

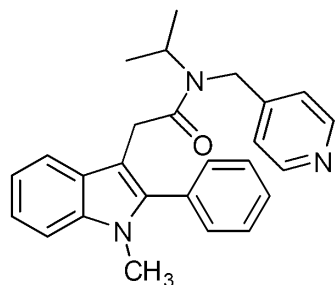
n은 1 내지 6의 정수이다.

청구항 9

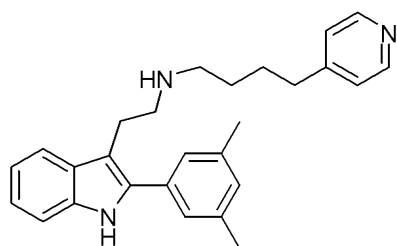
제8항에 있어서,

상기 인돌 아마이드 유도체는 FPTase 억제제 또는 GnRH 리셉터인 것을 특징으로 하는 인돌 아마이드 유도체의 제조방법:

[FPTase 억제제]



[GnRH 리셉터]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 시아나이드를 촉매로 사용하여 인돌-3-아세트산 유도체를 제조하는 신규한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 해테로 고리화합물은 생화학, 의약화학 뿐 아니라 재료화학을 비롯한 여러 분야에 걸쳐 매우 중요한 화합물로 간주되고 있다. 그 중에서도 인돌 화합물은 많은 천연물, 의약품 등에서 발견되는 매우 중요한 골격 중 하나로, 우수한 생리활성/의약화학적 특성으로 인해 지금까지 다양한 합성법이 개발되었다. 특히, 2-아릴인돌 유도체는 다양한 생리활성을 나타내는 것으로 알려져 의약화학 분야에서 많은 관심을 가지고 있다.

[0003] 종래의 대표적인 인돌-3-아세트산 유도체의 합성방법으로는 2-아미노시나믹산 유도체를 시안화칼륨(potassium cyanide) 존재 하에서 알데히드 화합물과 Strecker 반응을 수행한 뒤, 얻어진 Strecker 생성물을 당량 이상의 강염기 조건하에서 고리화 반응을 진행시키고, 순차적으로 시안화수소를 제거하는 반응을 통해서 인돌 화합물을 합성하였다[Opatz, T; Ferenc, D. Org. Lett. 2006, 8, 4493]. 그러나 상기와 같은 반응은 독성이 매우 높은 시안화칼륨을 당량 이상 사용하여야 하며, 반응 후 당량의 시안화수소가 발생되고, 수분이나 공기가 배제된 실험환경을 필요로 하므로 대량 생산을 요구하는 산업화 공정에서는 사용하기 안전하지 못하다는 문제점이 있다. 또한, 여러 단계를 거쳐야 합성이 이루어지고 있어 경제적이지 못하다.

[0004] 이러한 종래기술의 문제점들로 인해서, 새로운 인돌 합성법의 개발이 절실한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 다양한 천연물, 의약품의 제조를 위한 중간체로 사용될 수 있는 인돌-3-아세트산 유도체의 신규한 합성법을 제공하는 것이다.

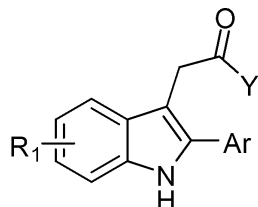
[0006] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 상기 인돌-3-아세트산 유도체의 신규한 합성법을 이용하여 다양한 천연

물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

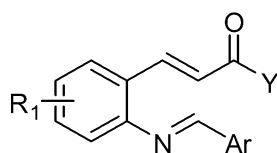
[0007] 상술한 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 하기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시켜 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 시안화나트륨과 반응시키는 단계;를 수행함으로써 하기 [화학식 1]로 표시되는 인돌 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0008] [화학식 1]



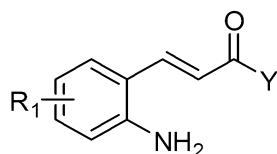
[0009]

[0010] [화학식 2]



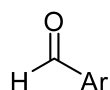
[0011]

[0012] [화학식 3]



[0013]

[0014] [화학식 4]



[0015]

[0016] 상기 [화학식 1] 내지 [화학식 4]에 있어서,

[0017] 상기 R₁은 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 헤테로C₁₋₆알킬 중에서 선택되고,

[0018] 상기 Ar은 페닐, 바이페닐 및 나프틸 중에서 선택될 수 있으며, 상기 Ar의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3 개는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

[0019] 상기 Y는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 아릴, C₁₋₆알킬아릴, NH(CH₂)_n아릴 및 NR₂R₃ 중에서 선택되며, 상기 n은 1 내지 6 의 정수이고, 상기 아릴은 페닐, 나프틸 및 바이페닐 중에서 선택되며, 상기 아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3개는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

[0020] 상기 R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시 및 C₂₋₆알켄 중에서 선택될 수 있고, 서로 결합하여 환을 형성할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명은 상기 인돌 유도체의 제조방법을 이용하여 인돌 구조를 포함하는 천연물을 합성하는 신규한 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따른 인돌 유도체의 제조방법은 시안화나트륨을 촉매량을 사용하면서도 높은 수율로 인돌 유도체를 합성할 수 있는 방법으로, 간편하고, 재현성이 높으며, 안전한 반응이므로 대량 생산을 요구하는 산업화 공정에서도 유용하게 적용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 실시예 1에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 2는 본 발명의 실시예 2에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 3은 본 발명의 실시예 3에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 4은 본 발명의 실시예 4에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 5은 본 발명의 실시예 5에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 6은 본 발명의 실시예 6에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 7은 본 발명의 실시예 7에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 8은 본 발명의 실시예 8에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 9은 본 발명의 실시예 9에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 10은 본 발명의 실시예 10에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 11은 본 발명의 실시예 11에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 12은 본 발명의 실시예 12에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 13은 본 발명의 실시예 13에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 14은 본 발명의 실시예 14에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 15은 본 발명의 실시예 15에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 16은 본 발명의 실시예 16의 1 단계에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 17은 본 발명의 실시예 16의 2 단계에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 18은 본 발명의 실시예 16의 3 단계 1)에 따른 화합물의 NMR 스펙트럼이다.
 도 19는 본 발명의 일 실시예에 따라 합성된 FPTase 억제제의 NMR 스펙트럼이다.

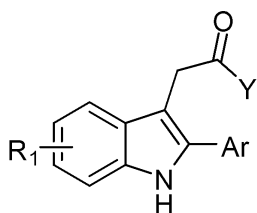
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0025] 본 발명은 인돌 구조를 가지는 다양한 천연물을 손쉽게 합성할 수 있는 인돌-3-아세트산 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

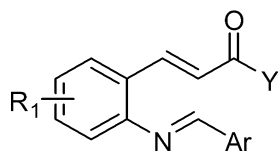
[0026] 이를 위해, 본 발명은 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 시안화나트륨과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 [화학식 1]로 표시되는 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0027] [화학식 1]



[0028]

[0029] [화학식 2]



[0030]

[0031] 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]에 있어서,

[0032] 상기 R₁은 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 헤테로C₁₋₆알킬 중에서 선택되고,

[0033] 상기 Ar은 페닐, 바이페닐 및 나프틸 중에서 선택될 수 있으며, 상기 Ar의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3 개는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

[0034] 상기 Y는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 아릴, C₁₋₆알킬아릴, NH(CH₂)_n아릴 및 NR₂R₃ 중에서 선택되며, 상기 n은 1 내지 6의 정수이고, 상기 아릴은 페닐, 나프틸 및 바이페닐 중에서 선택되며, 상기 아릴의 임의의 탄소에 연결된 수소 1 내지 3개는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 니트로 및 할로젠화C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고,

[0035] 상기 R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시 및 C₂₋₆알켄 중에서 선택될 수 있고, 서로 결합하여 환을 형성할 수 있다.

[0036] 본 발명에 있어서, 상기 C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실 중에서 선택될 수 있다.

[0037] 본 발명에 있어서, 상기 C₁₋₆알킬옥시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부틸옥시 및 펜틸옥시 중에서 선택될 수 있다.

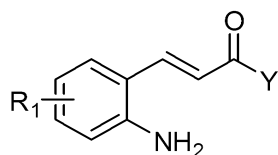
[0038] 본 발명에 있어서, 할로젠화C₁₋₆알킬은 예를 들어, 트리플루오로메틸일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0039] 본 발명에 의하면, 상기 반응은 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 몰에 대하여 시안화나트륨 0.05 내지 3 몰비로 첨가될 수 있으며, 바람직하게는 0.05 내지 0.15 몰비로 첨가될 수 있다. 시안화나트륨의 양이 상기 범위 미만이면 반응이 진행되지 않거나 또는 반응에 소요되는 시간이 너무 길어 경제적이지 않다. 또한, 상기 범위를 초과하면, 유독물질인 HCN가 당량 이상 발생하여 위험하고 무수 조건을 성립하기 위한 대량의 시약 및 실험환경을 필요로 하므로 경제적이지 못하다.

[0040] 본 발명에 의하면, 상기 반응은 유기 용매 하에서 수행될 수 있으며, 상기 유기 용매로는 디메틸포름아미드, 메틸렌클로라이드 또는 디메틸설폭사이드 등이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 디메틸포름아미드일 수 있다.

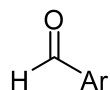
[0041] 본 발명에 의하면, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 하기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0042] [화학식 3]



[0043]

[0044] [화학식 4]



[0045]

[0046] 상기 [화학식 3] 또는 [화학식 4]에서, R₁, Y 및 Ar은 앞에서 정의한 바와 같다.

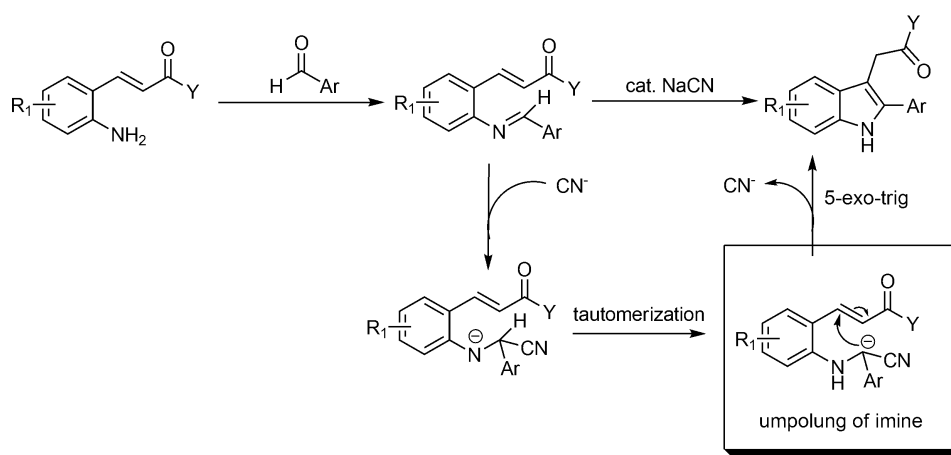
[0047] 상기 반응은 물이 생성되는 반응으로 반응 시 발생하는 물을 제거하면서 반응시키는 것이 바람직하다. 상기 물은 이민의 가수분해 반응을 발생시킴으로 목적하는 화합물의 수율을 감소시킬 수 있다. 따라서 반응이 무수조건에서 수행될 수 있도록 환경을 조성해주는 것이 바람직하다.

[0048] 상기 물의 제거는 통상의 제거방법을 이용할 수 있는데, 예를 들면, 딘 스타크(Dean-Stark) 증류 장치를 이용하거나 또는 분자체(Molecular Sieve)를 첨가하여 반응하거나 또는 두 방법을 동시에 사용하는 것일 수 있다. 그러나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] 본 발명에 의하면, 상기 반응은 유기 용매하에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 톨루엔 또는 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다.

[0050] 본 발명에 따른 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1을 통해 표현될 수 있다.

[0051] [반응식 1]



[0052]

[0053] 본 발명에 의하면, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 화합물 중에서 선택될 수 있다.

[0054] (2-Phenyl-1H-indol-3-yl)-acetic acid piperidide;

[0055] [2-(2-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[0056] [2-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[0057] [2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[0058] [2-(4-Methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[0059] [2-(4-Methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[0060] [2-(2-Naphthyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide;

[0061] Ethyl (2-phenyl-1H-indol-3-yl)-acetate;

[0062] Ethyl [2-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

[0063] Ethyl [2-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

[0064] Ethyl [2-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

[0065] Ethyl [2-(4-methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

[0066] Ethyl [2-(2-Naphthyl)-1H-indol-3-yl]-acetate;

[0067] N-benzyl-2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)acetamide; 및

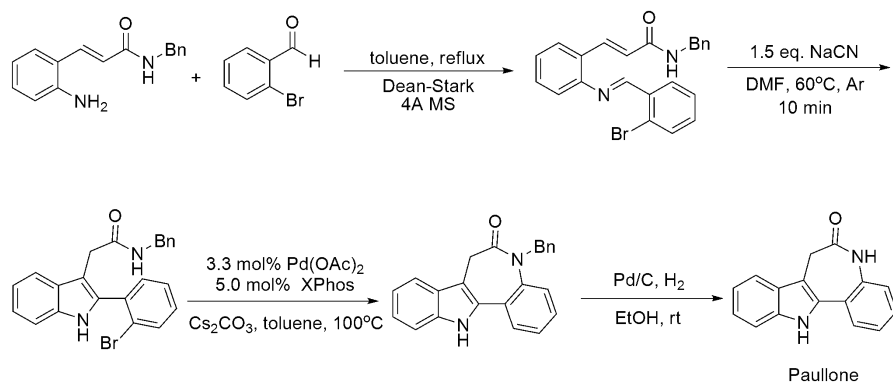
[0068] [2-(2-Bromophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid benzylamide.

[0069] 한편, 본 발명에 따른 상기 [화학식 1]로 표시되는 인돌-3-아세트산 유도체는 인돌 구조를 가지는 다양한 화합물들을 경제적으로 합성하는데 유용하다. 구체적으로 상기 [화학식 1]로 표시되는 인돌-3-아세트산 유도체를 출

발물질로 하여 알킬레이션을 하거나 상기 Y를 치환시킴으로써 새로운 구조의 인돌 화합물 또는 천연물을 만들 수 있다.

[0070] 본 발명에 의하면, 상기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시키는 단계; 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 시안화나트륨과 반응시켜 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 아마이드 고리를 생성시키는 단계; 및 환원시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 파울론(paullone)을 제조할 수 있다. 상기 파울론의 제조방법은 하기 반응식 2에 개략적으로 나타내었다.

[0071] [반응식 2]



[0072]

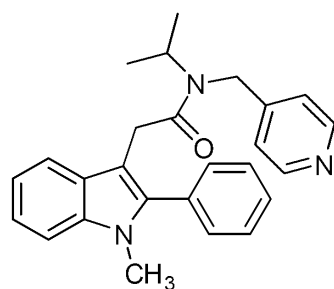
[0073] 또한, 본 발명은 상기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물을 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물과 무수조건에서 반응시키는 단계; 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 시안화나트륨과 반응시켜 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; NHR₄R₅로 표시되는 아민 화합물과 반응시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 하기 [화학식 5]로 표시되는 인돌 아마이드 유도체를 제조할 수 있다.

[0074] 본 발명에 의하면, 상기 인돌 아마이드 유도체의 제조방법에서 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 아민 화합물과 반응시키기 전에 아민보호기로 보호하거나 또는 알킬레이션 시킬 수도 있다.

[0075] 또한, 본 발명에 의하면, 상기 인돌 아마이드 유도체의 제조방법에서 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 아민 화합물과 반응시키기 전에 환원시키는 단계를 더 포함하여 수행할 수도 있다.

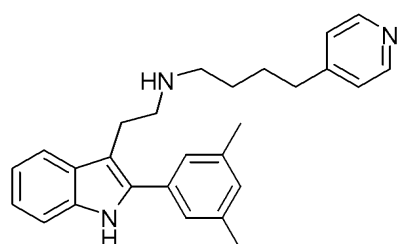
[0076] 상기 [화학식 5]로 표시되는 인돌 아마이드 유도체는 예를 들어 FPTase 인히비터 또는 GnRH 리셉터일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] [FPTase 인히비터]



[0078]

[0079] [GnRH 리셉터]

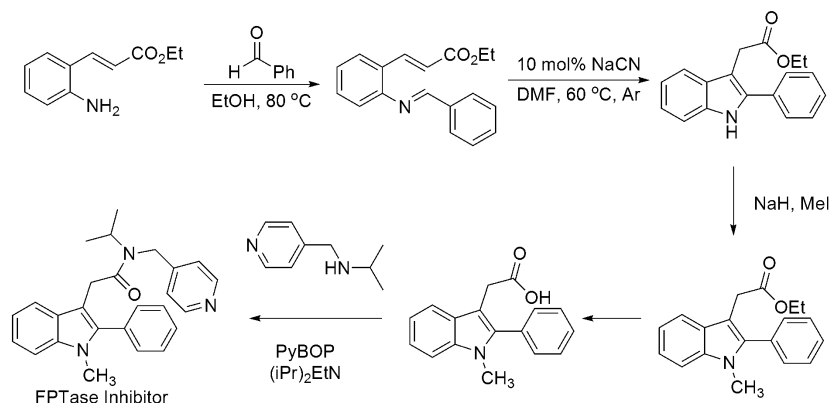


[0080]

[0081] 하기 반응식 3에는 인돌 아마이드 유도체의 구체적인 예로, FPTase 인히비터를 합성하는 방법을 개략적으로 나

타내었다.

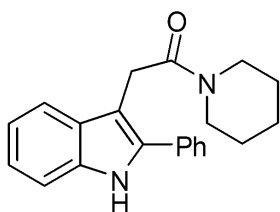
[반응식 3]



본 발명에 따르면, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 출발물질로 이용하고, 다양한 치환체를 첨가 또는 치환하여 반응함으로써 다양한 인돌 화합물을 경제적으로 합성할 수 있다.

이하, 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.

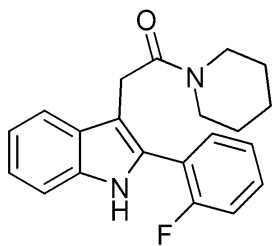
실시예 1. (2-Phenyl-1H-indol-3-yl)-acetic acid piperidide



플라스크에 toluene 20 mL, (E)-2-aminocinnamic acid piperidide(3.0 mmol), 방향족 aldehyde (3.0 mmol)을 4Å molecular sieves, magnetic bar와 함께 넣은 뒤, 플라스크에 Dean-Stark 관과 reflux condenser를 연결하여 120 °C로 환류교반하면서 이민이 만들어지는지 관찰하였다. (E)-2-aminocinnamic acid piperidide가 모두 소진되면 반응을 종료시키고 여과하여 molecular sieves를 제거한 뒤, 여액을 감압농축하고, diethyl ether에 녹여 재결정하여 이민화합물을 얻었다. 다음으로 합성한 이민 화합물(1.0 mmol)과 NaCN(0.10 mmol)을 디메틸포름아미드에 녹여 아르곤 기류하의 60 °C에서 교반하였다. 얇은 박막 크로마토그래피법으로 이민화합물 스팟이 사라지고, 인돌 특유의 푸른색 스팟이 생성되는 것을 확인한 뒤, 반응을 종료하고 용매를 제거한 뒤, diethyl ether에 의해 침전되는 고체 상태의 목적하는 인돌화합물을 얻었다. 용매 상에 남아있는 인돌화합물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피법을 이용하여 분리하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.22 (br, 2 H) 1.33 (br, 2 H) 1.49 (br, 2 H) 3.82 (s, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 1 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.37 (dd, J=11.69, 7.56 Hz, 2 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 11.25 (br, 1 H).

실시예 2. [2-(2-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide



[0091]

[0092]

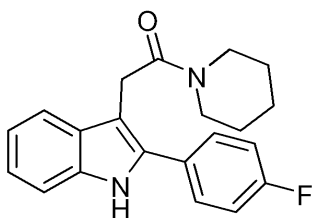
실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0093]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.10 (br, 2 H) 1.26 (br, 2 H) 1.42 (br, 2 H) 3.19 (br, 2 H) 3.32 (br, 2 H) 3.68 (s, 2 H) 6.97 (t, $J=6.65$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=7.83$ Hz, 3 H) 7.46 (br, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 2 H) 11.26 (br, 1 H).

[0094]

실시예 3. [2-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide



[0095]

[0096]

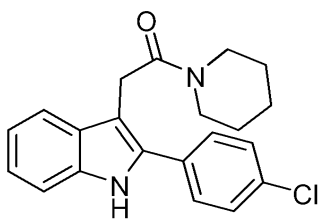
실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0097]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.24 (br, 2 H) 1.33 (br, 2 H) 1.48 (br, 2 H) 3.35 (br, 2 H) 3.38 (d, $J=3.58$ Hz, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 6.98 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 3 H) 7.48 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 11.28 (br, 1 H).

[0098]

실시예 4. [2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide



[0099]

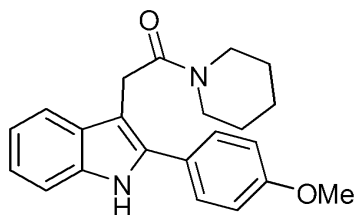
[0100]

실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0101]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.24 (br, 2 H) 1.33 (br, 2 H) 1.48 (br, 2 H) 3.35 (br, 2 H) 3.39 (br, 2 H) 3.80 (s, 2 H) 6.98 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 3 H) 7.48 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 2 H) 11.28 (br, 1 H).

[0102] 실시예 5. [2-(4-Methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide

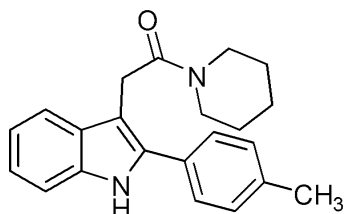


[0103]

[0104] 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0105] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 1.19 (br, 2 H) 1.32 (br, 2 H) 1.48 (br, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.38 (br, 2 H) 3.78 (br, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 7.06 (d, $J=7.98$ Hz, 3 H) 7.32 (d, $J=7.98$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 11.15 (br, 1 H).

[0106] 실시예 6. [2-(4-Methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide

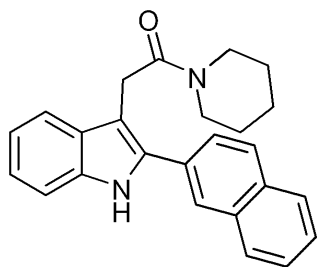


[0107]

[0108] 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0109] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 1.18 (br, 2 H) 1.30 (br, 2 H) 1.47 (br, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 3.31 (s, 2 H) 3.38 (br, 2 H) 3.78 (s, 2 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 7.05 (t, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 7.44 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 11.16 (br, 1 H).

[0110] 실시예 7. [2-(2-Naphthyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid piperidide

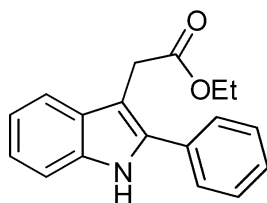


[0111]

[0112] 실시예 1의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0113] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 1.20 (br, 2 H) 1.34 (br, 2 H) 1.48 (d, $J=4.13$ Hz, 2 H) 3.33 (s, 2 H) 3.39 (br. s., 2 H) 3.92 (s, 2 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.11 (t, $J=7.56$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=7.98$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 3 H) 7.75 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 8.03 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 11.40 (br, 1 H).

[0114] 실시예 8. Ethyl (2-phenyl-1H-indol-3-yl)-acetate



[0115]

[0116]

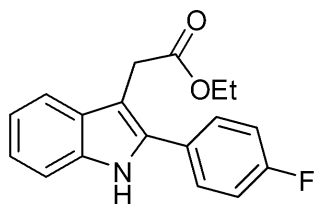
플라스크에 toluene 20 mL, ethyl-(E)-2-aminocinnamate(3.0 mmol), 방향족 aldehyde (3.0 mmol)을 4Å molecular sieves, magnetic bar와 함께 넣은 뒤, 플라스크에 Dean-Stark 관과 reflux condenser를 연결하여 120 °C로 환류교반하면서 이민이 만들어지는지 관찰하였다. ethyl-(E)-2-aminocinnamate가 모두 소진되면 반응을 종료시키고 여과하여 molecular sieves를 제거한 뒤, 여액을 감압농축하고, diethyl ether:hexane에 녹여 재결정하여 이민화합물을 얻었다. 다음으로 합성한 이민 화합물(1.0 mmol)과 NaCN(0.10 mmol)을 디메틸포름아미드에 녹여 아르곤 기류하의 60 °C에서 교반하였다. 얇은 박막 크로마토그래피법으로 이민화합물 스팟이 사라지고, 인돌 특유의 푸른색 스팟이 생성되는 것을 확인한 뒤, 반응을 종료하고 용매를 제거한 뒤, 실리카겔 컬럼크로마토그래피법(eluent; ethyl acetate:hexane)을 이용하여 분리하였다.

[0117]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.15 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 3.80 (s, 2 H) 4.07 (q, J=7.06 Hz, 2 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.12 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.40 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 3 H) 7.66 (d, J=7.43 Hz, 2 H) 11.35 (br, 1 H).

[0118]

실시예 9. Ethyl [2-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate



[0119]

[0120]

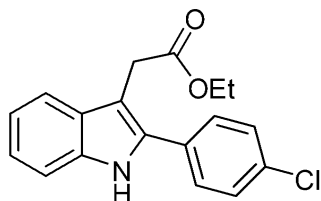
실시예 8의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0121]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.15 (t, J=6.88 Hz, 3 H) 3.78 (s, 2 H) 4.06 (q, J=6.97 Hz, 2 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.12 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.31 - 7.42 (m, 3 H) 7.52 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.66 - 7.75 (m, 2 H) 11.37 (br, 1 H).

[0122]

실시예 10. Ethyl [2-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate



[0123]

[0124]

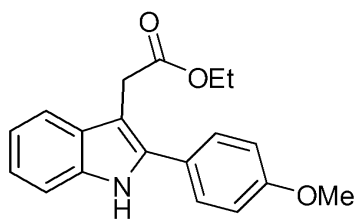
실시예 8의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0125]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.15 (t, J=7.01 Hz, 3 H) 3.80 (s, 2 H) 4.06 (q, J=6.79 Hz, 2 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 7.13 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=7.98 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.98 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 11.42 (br, 1 H).

[0126]

실시예 11. Ethyl [2-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate



[0127]

[0128]

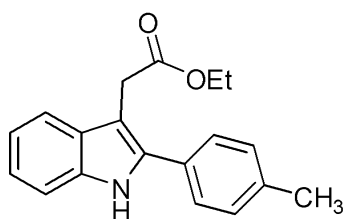
실시예 8의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0129]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.16 (t, J=6.88 Hz, 3 H) 3.76 (s., 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.07 (q, J=6.60 Hz, 2 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.08 (d, J=7.70 Hz, 3 H) 7.34 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 11.25 (br, 1 H).

[0130]

실시예 12. Ethyl [2-(4-methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate



[0131]

[0132]

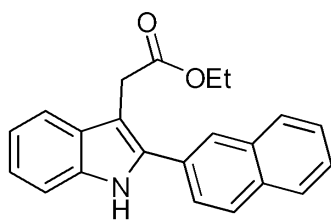
실시예 8의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0133]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.15 (t, J=7.01 Hz, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 3.78 (s, 2 H) 4.07 (q, J=7.06 Hz, 2 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 7.10 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=7.98 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=7.98 Hz, 2 H) 11.29 (br, 1 H).

[0134]

실시예 13. Ethyl [2-(2-Naphthyl)-1H-indol-3-yl]-acetate



[0135]

[0136]

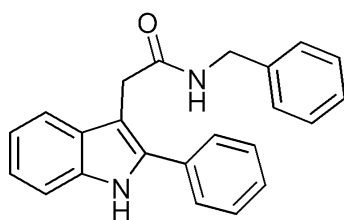
실시예 8의 방법으로 목적하는 화합물을 얻었다.

[0137]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.16 - 1.23 (m, 3 H) 3.93 (s, 2 H) 4.08 - 4.16 (m, 2 H) 7.07 (t, J=6.65 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.44 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.58 (m, 3 H) 7.86 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 8.07 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 11.53 (br, 1 H).

[0138]

실시예 14. N-benzyl-2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)acetamide



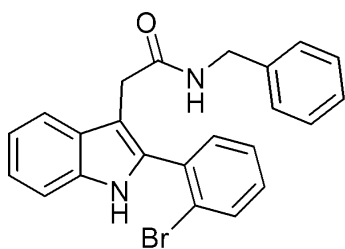
[0139]

[0140] 플라스크에 toluene 20 mL, (E)-2-aminocinnamic acid benzylamide(3.0 mmol), benzaldehyde (3.0 mmol)을 4 Å molecular sieves, magnetic bar와 함께 넣은 뒤, 플라스크에 Dean-Stark 관과 reflux condenser를 연결하여 120 °C로 환류교반하면서 이민이 만들어지는지 관찰하였다. (E)-2-aminocinnamic acid benzylamide가 모두 소진되면 반응을 종료시키고 여과하여 molecular sieves를 제거한 뒤, 여액을 감압농축하고, diethyl ether:hexane에 녹여 재결정하여 이민화합물을 얻었다. 다음으로 합성한 이민 화합물(1.0 mmol)과 NaCN(0.10 mmol)을 디메틸포름아미드에 녹여 아르곤 기류하의 60 °C에서 교반하였다. 얇은 박막 크로마토그래피법으로 이민화합물 스팟이 사라지고, 인돌 특유의 푸른색 스팟이 생성되는 것을 확인한 뒤, 반응을 종료하고 용매를 제거한 뒤, diethyl ether에 의해 침전되는 고체 상태의 목적하는 인돌화합물을 얻었다. 용매 상에 남아있는 인돌화합물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피법을 이용하여 분리하였다.

[0141] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.23 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 4.32 (d, J = 5.87 Hz, 2 H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.25 (m, 4 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 11.28 (s, 1 H).

[0142] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) 171.6, 140.3, 136.6, 133.2, 129.6, 129.3, 128.9, 128.7, 128.2, 127.9, 127.3, 122.2, 119.6, 119.4, 111.8, 106.7, 43.0, 32.6, 29.7.

[0143] 실시예 15. [2-(2-Bromophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid benzylamide

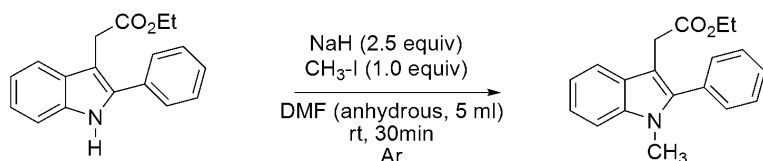


[0144]

[0145] ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d , ppm) δ 3.69 (s, 2 H) 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 2 H) 6.10 (t, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 4 H) 7.23 - 7.31 (m, 3 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H)

[0146] 실시예 16. FPTase inhibitor의 제조

[0147] 1 단계



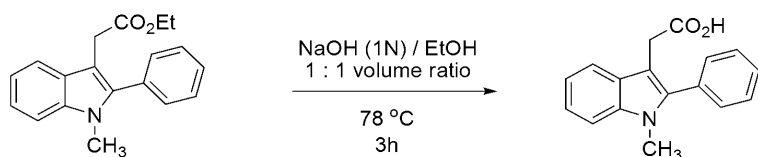
[0148]

[0149] 플라스크에 ethyl 2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)acetate (0.5 mmol, 139.7 mg)을 넣은 뒤, 아르곤 기류하에서 DMF (anhydrous, 5ml)를 첨가하였다. 다음으로 sodium hydride (1.25 mmol, 50mg), methyl iodide (0.5 mmol, 31.1 μ l)를 순차적으로 첨가하고, 아르곤 기류하의 상온에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 물과 에틸 아세테이트로 추출한 뒤, 유기층에 남아있는 수분을 제거하고, 컬럼크로마토그래피법(hexane:ethyl acetate=5:1)으로 분리하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0150] yellow oil (136mg, 93%)

[0151] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 5 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0152] 2 단계:



[0153]

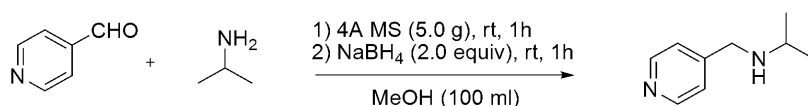
[0154] 플라스크에 1 단계의 화합물(0.5 mmol, 146.7 mg)을 넣은 뒤, 아르곤 기류하에서 NaOH (1N) / EtOH (1 : 1 volume ratio)용액 5 ml을 넣고 78 °C에서 3 시간동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 1N 염산을 첨가하여 pH를 3 부근으로 맞춘 뒤, 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층에 남아있는 수분을 제거하고, 컬럼크로마토그래피법(Methylene chloride:Methanol=15:1)으로 분리하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0155] yellow solid (260.0mg, 98%)

[0156] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.41 – 7.50 (m, 5 H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H) 3.61 (s, 3 H).

[0157] 3 단계

[0158] 1) 아민화합물 제조



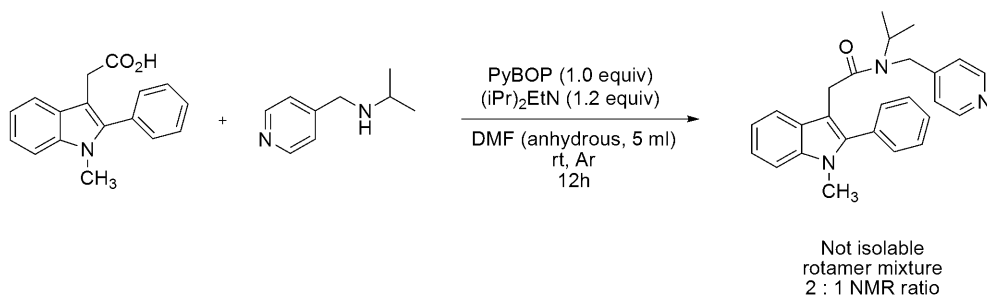
[0159]

[0160] 플라스크에 molecular sieves 4Å (5 g)을 넣은 뒤 아르곤 기류하에서 pyridine-4-carboxaldehyde (10.0 mmol, 942 μL)을 넣었다. 다음으로 MeOH (100 ml), isopropyl amine (13.0 mmol, 1064 μL)를 넣고 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 알데하이드가 모두 소진되고, 이민이 생성되면 반응을 종료시키고, sodium borohydride (15 mmol, 567.5 mg)을 넣고 상온에서 1 시간 동안 추가 반응시킨 뒤, 이어 0 °C에서 물로 쿨칭한다. 다음으로 물과 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층에 남아있는 수분을 제거하고, 컬럼크로마토그래피법(MC:MeOH:TEA=15:1:0.1)으로 분리하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0161] brown oil (1.32 g, 88%)

[0162] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.85 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1 H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 6 H).

[0163] 2) FPTase inhibitor의 합성



[0164]

[0165] 플라스크에 상기 2 단계에서 합성한 화합물 (0.5 mmol, 132.7 mg)과 PyBOP (0.5 mmol, 260.2 mg)을 넣고 아르곤 기류하에서 DMF (anhydrous, 5 ml) 및 diisopropylethyl amine (0.6 mmol, 101.2 μL)을 첨가하고 상온에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 물과 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층에 남아있는 수분을 제거하고, 컬럼크로마토그래피법(MC:MeOH:TEA=15:1:0.1)으로 분리하여 목적하는 화합물을 수득하였으며, 하기 도 1에

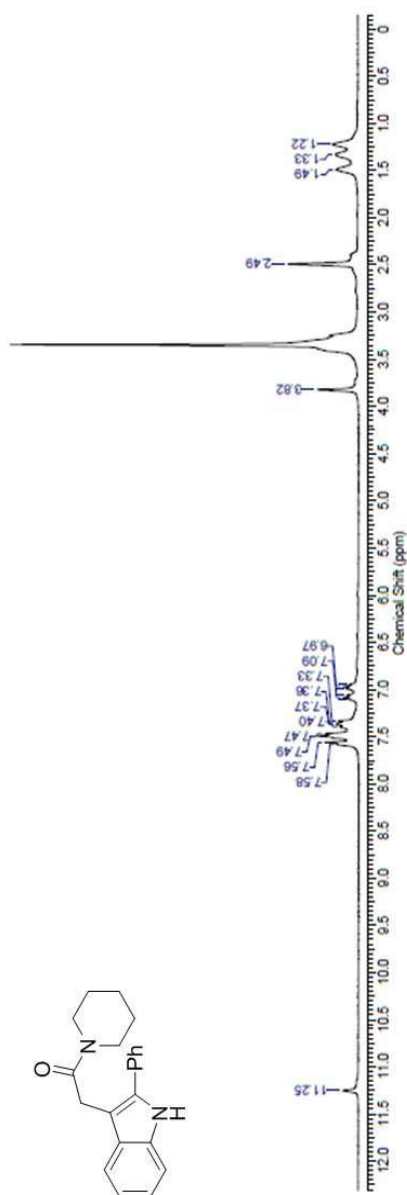
NMR 스펙트럼 결과를 나타내었다.

[0166] Yellow Solid (149.1 mg, 75%)

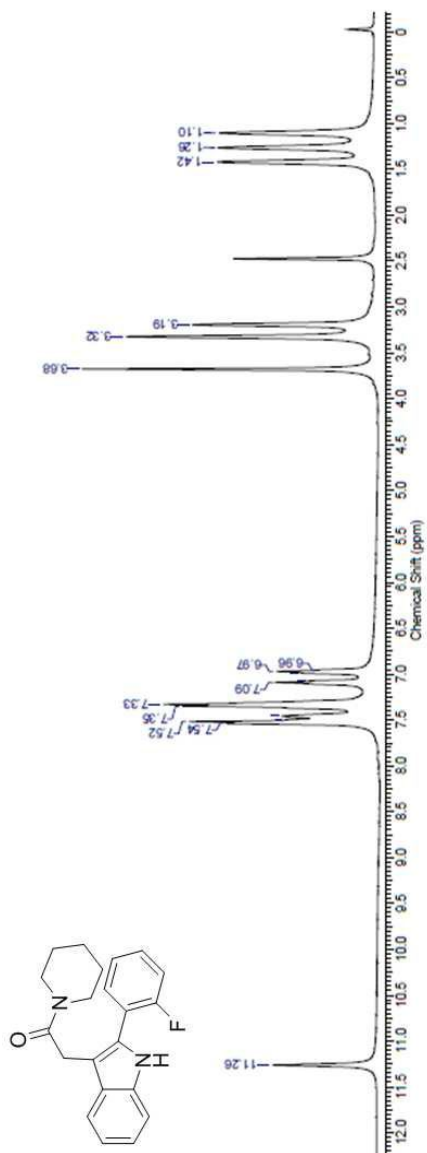
[0167] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.32 - 8.40 (m, 2 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.28 - 7.56 (m, 7 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 6.94 (d, $J=5.48$ Hz, 2 H, for major isomer) 6.76 (d, $J=5.09$ Hz, 2 H, for minor isomer) 4.77 (dt, $J=13.50$, 6.55 Hz, 1 H, for major isomer) 4.39 (s, 2 H, for major isomer) 4.18 (s, 2 H, for minor isomer) 3.92 - 4.01 (m, 1 H, for minor isomer) 3.91 (s, 2 H, for major isomer) 3.65 (s, 3 H) 3.54 (s, 1 H for minor isomer) 0.98 (d, $J=6.65$ Hz, 6 H, for minor) 0.80 (d, $J=6.65$ Hz, 6 H, for major isomer)

도면

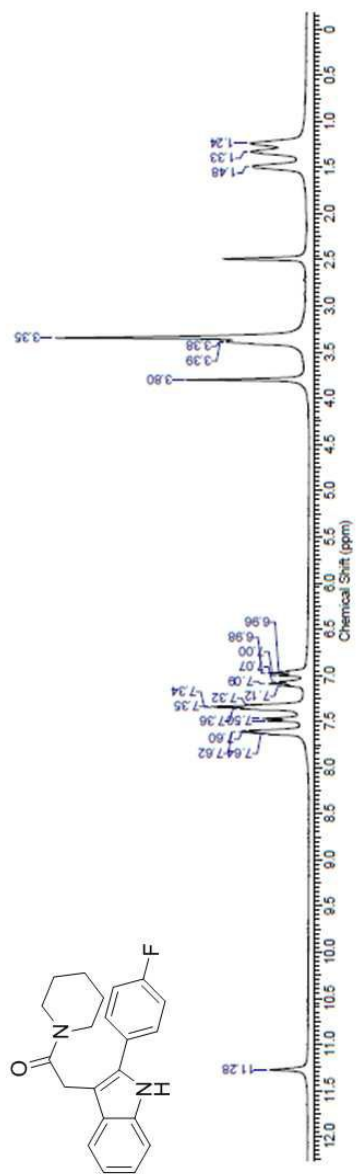
도면1



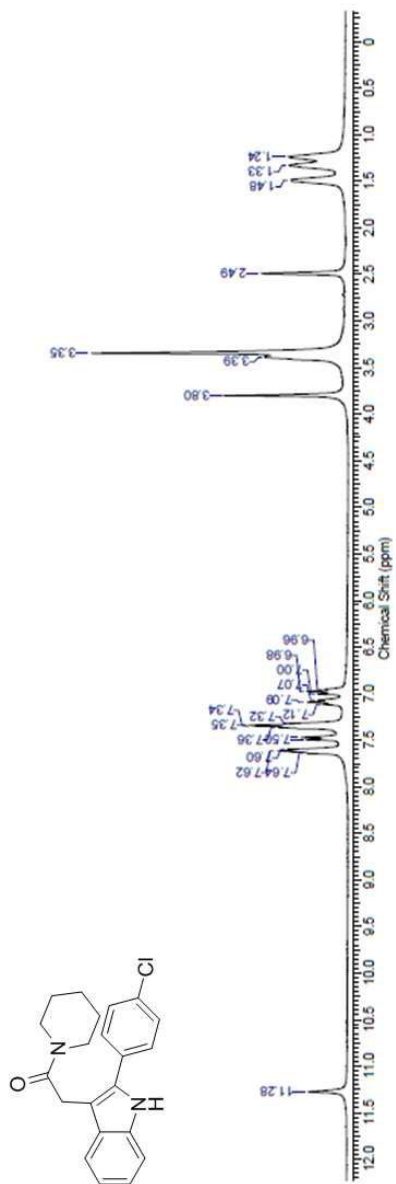
도면2



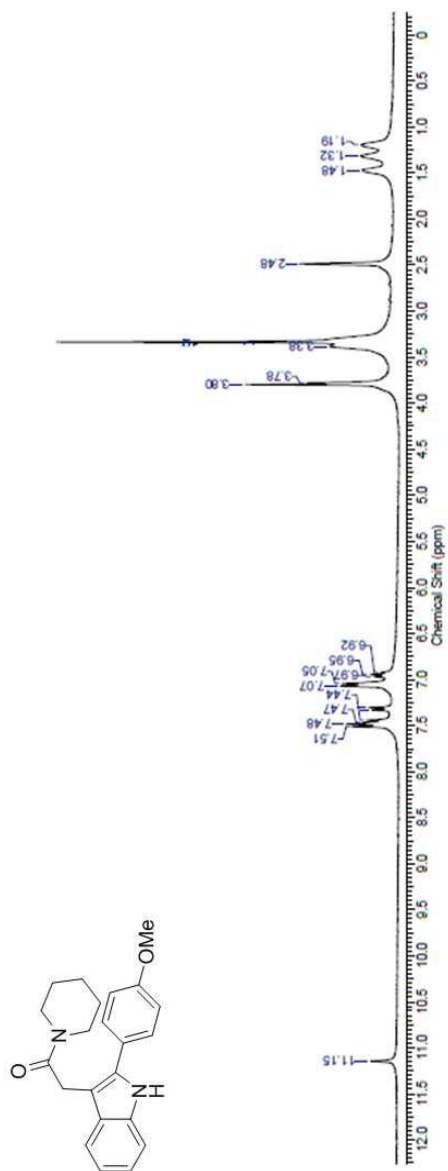
도면3



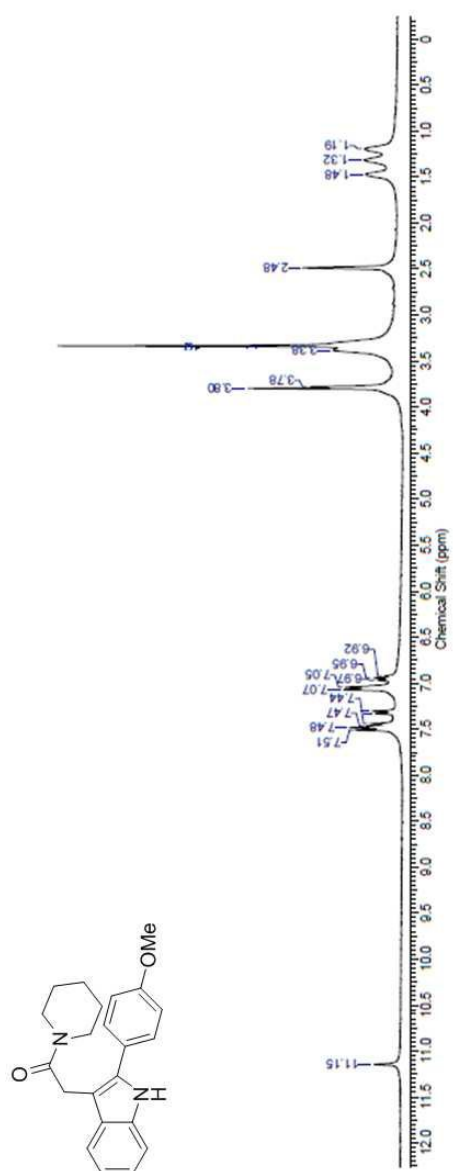
도면4



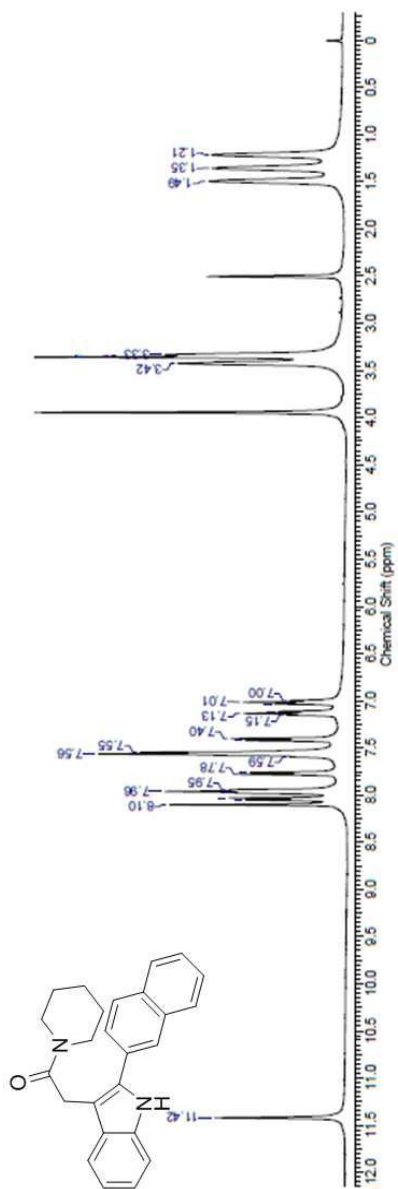
도면5



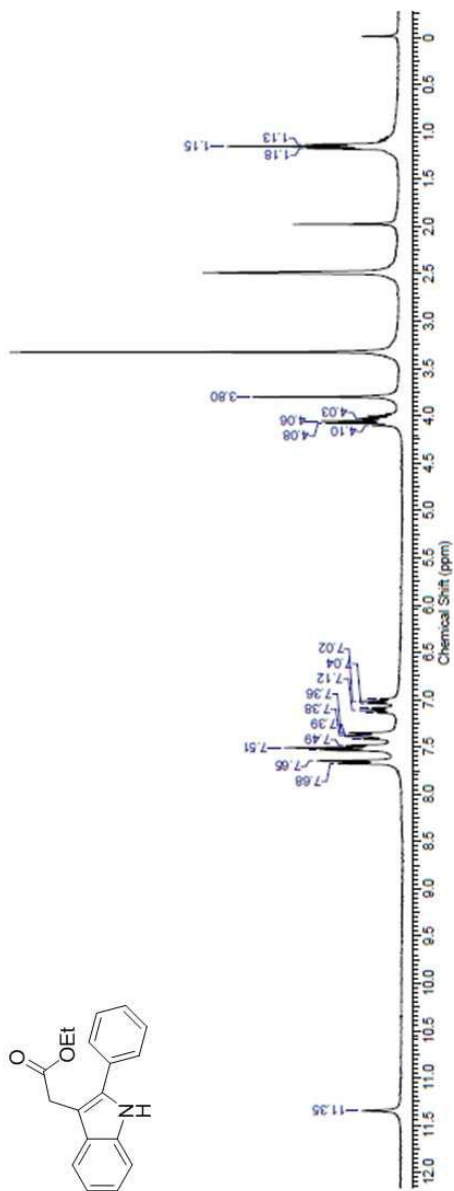
도면6



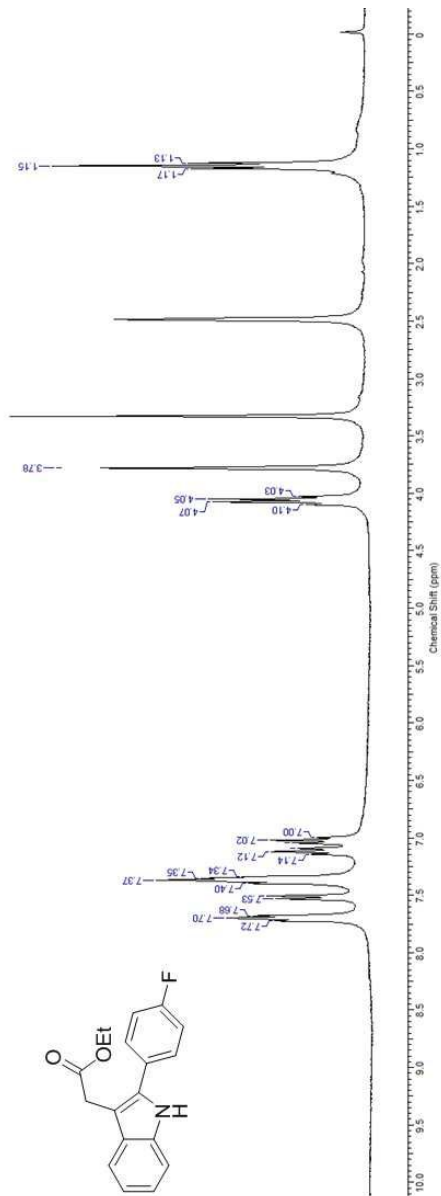
도면7



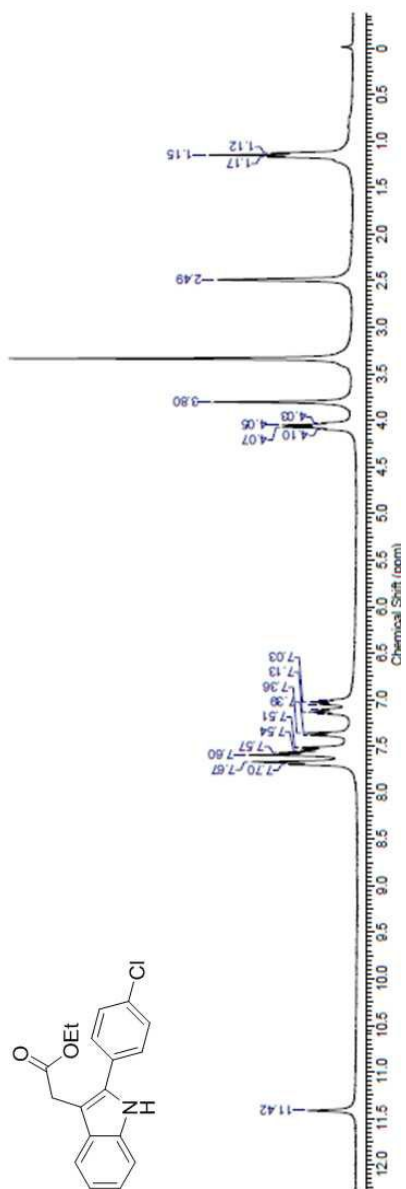
도면8



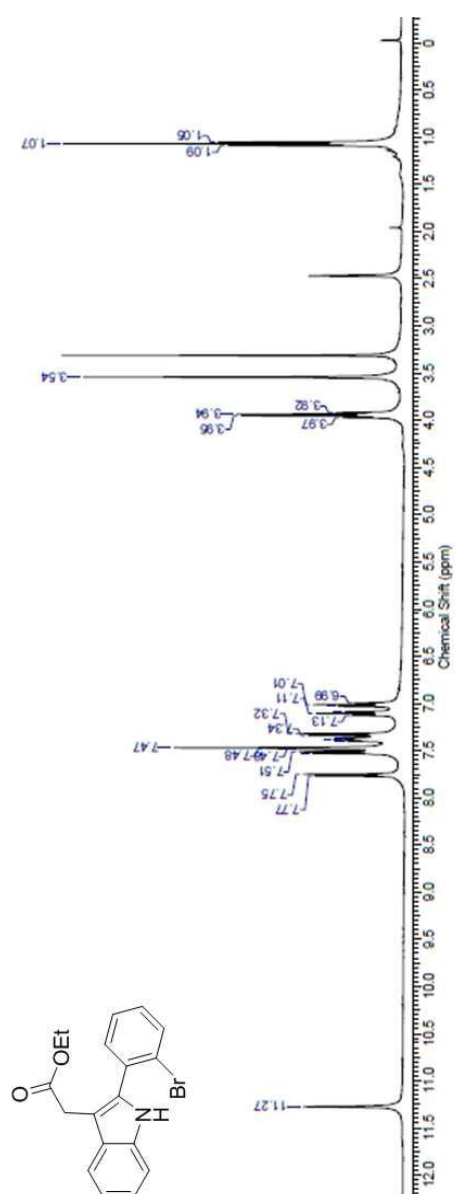
도면9



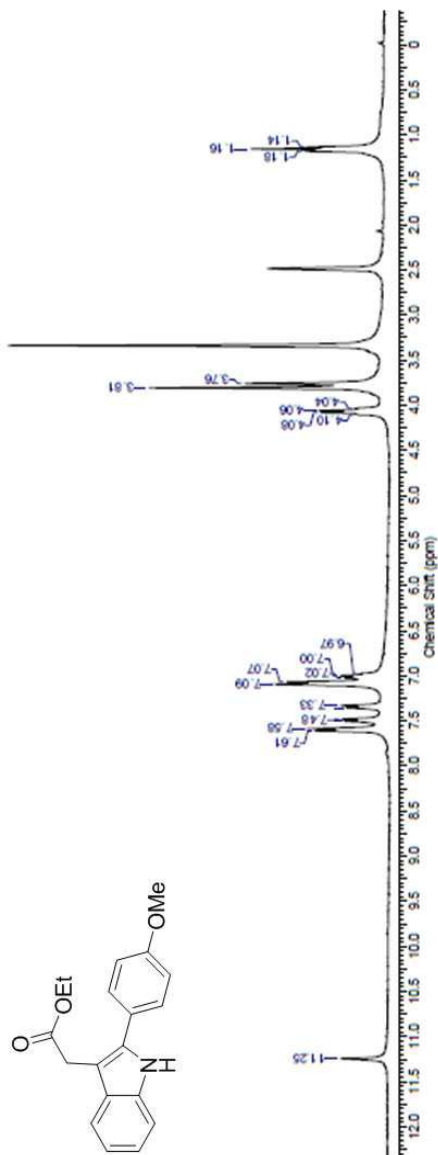
도면10



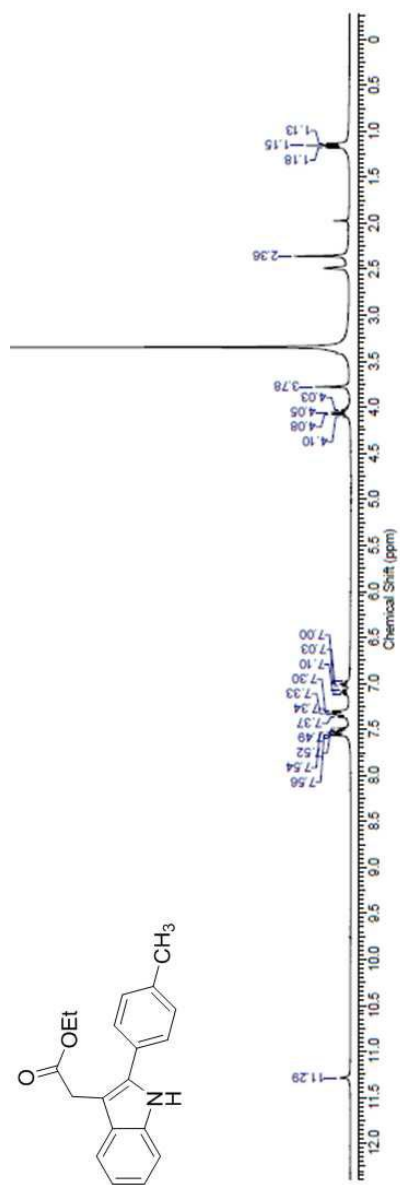
도면11



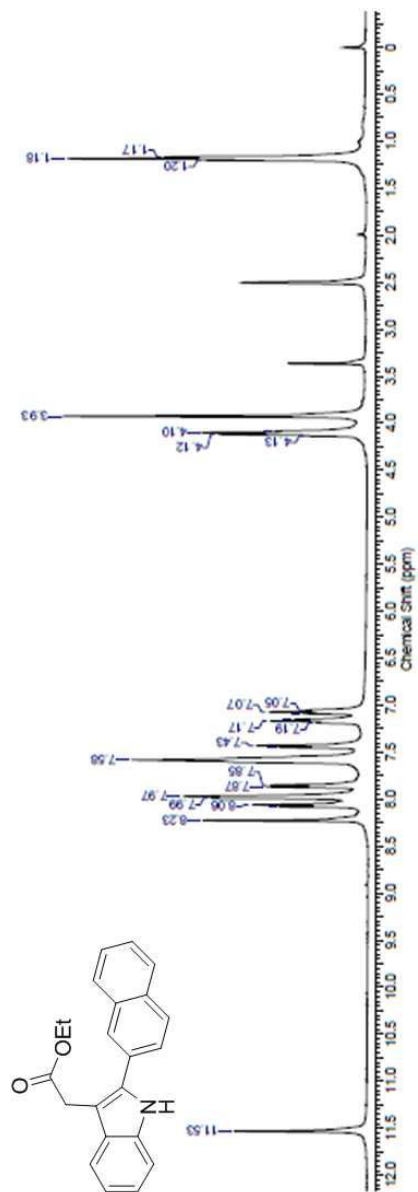
도면12



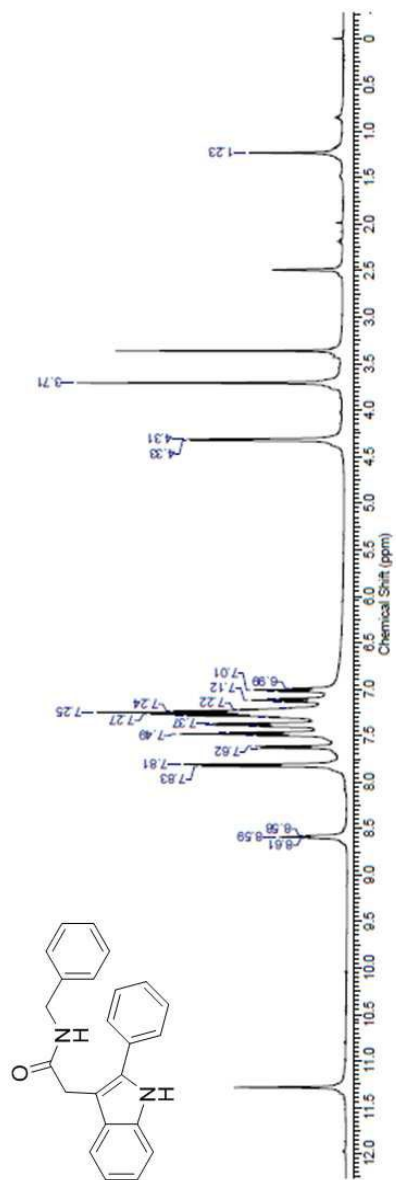
도면13



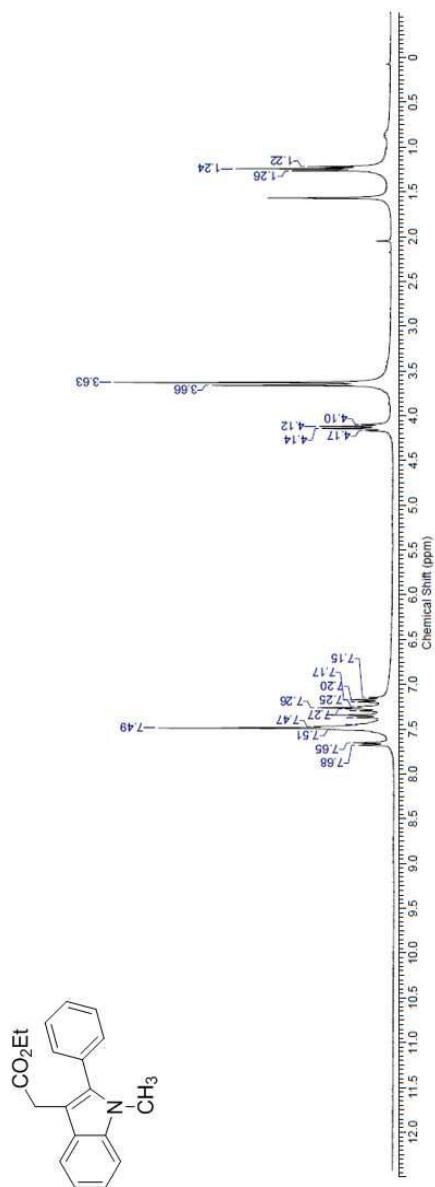
도면14



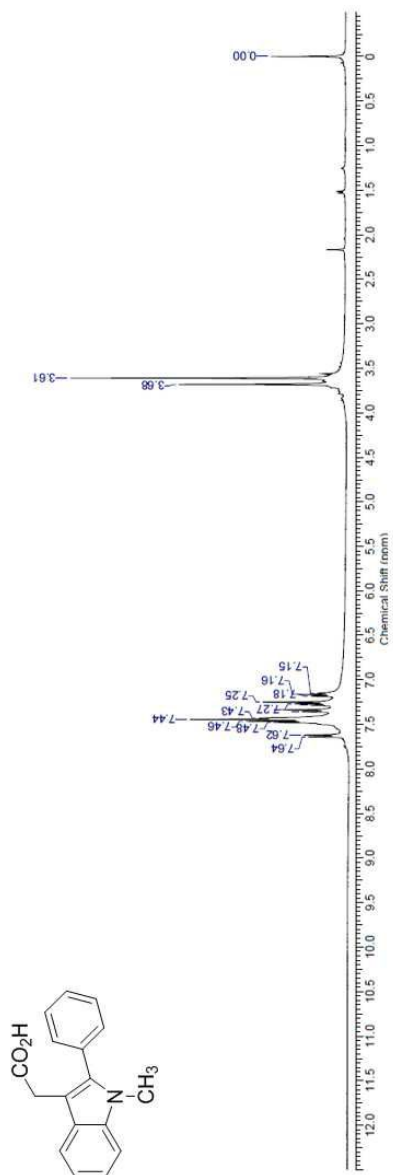
도면15



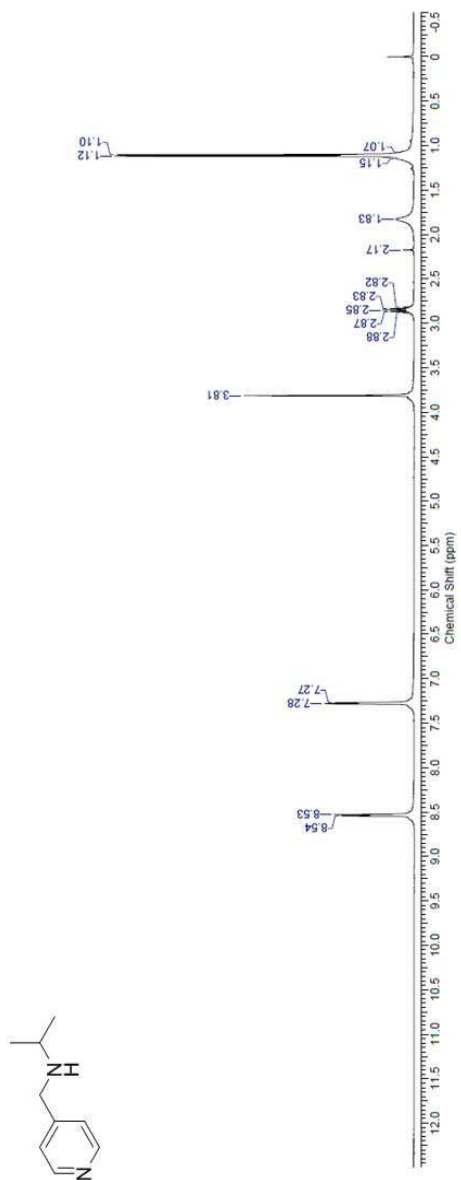
도면16



도면17



도면18



도면19

