



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월21일
(11) 등록번호 10-0908468
(24) 등록일자 2009년07월13일

(51) Int. Cl.
C07D 215/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7017088
(22) 출원일자 2002년06월25일
심사청구일자 2007년06월15일
(85) 번역문제출일자 2003년12월29일
(65) 공개번호 10-2004-0030714
(43) 공개일자 2004년04월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/007053
(87) 국제공개번호 WO 2003/004028
국제공개일자 2003년01월16일
(30) 우선권주장
01202531.8 2001년07월02일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
Chemical Abstract vol.79(no.9) (1973-09-03)
abstract no.53152
Chemical Abstract vol.77(no.25) (1972-12-18)
abstract no.164415
JP12143636 A

(73) 특허권자
엔.브이.오가는
네덜란드왕국 5349 에이비 오스 클루스터스트라아
트 6
(72) 발명자
반스트라덴니콜코린르네
네덜란드엔엘-5340비에이치오스포스트부스20엔.브
이.오르가는
반소머렌루돌프기즈스베르투스
네덜란드엔엘-5340비에이치오스포스트부스20엔.브
이.오르가는
술츠주르겐
영국스카틀랜드엔엘15에스에이치뉴하우스래날크셔
뉴에던버러로드오르가는래버러토리즈리미티드
(74) 대리인
강승욱, 김진희

전체 청구항 수 : 총 5 항

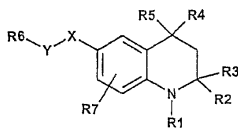
심사관 : 조경주

(54) 테트라히드로퀴놀린 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 테트라히드로퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적 허용염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 유도체를 포함하는 의약 조성물 및 수정을 조절하기 위한 상기 유도체의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



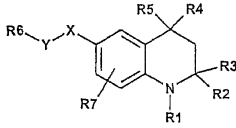
상기 화학식에서, R¹은 포르밀, (1-6C)알킬카르보닐 또는 (1-6C)알킬설포닐이고; R² 및 R³는 H 또는 (1-4C)알킬이며; R⁴는 페닐이고; R⁵는 (1-4C)알킬이며; Y-X는 C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, 결합-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, 결합-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂ 또는 O-S(O)₂이거나 또는, Y-X는 결합이고; R⁶는 H, 트리플루오로메틸, (1-6C)알킬, 1- 또는 2-아다만틸(1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (3-9C)헤테로아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬, (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬, (6-10C)아릴(1-4C)알킬, (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬, R⁸, R⁹-아미노카르보닐(1-4C)알킬, R⁸, R⁹-아미노(1-4C)알킬, R⁸-옥시카르보닐(1-4C)알킬, R⁸-옥시(1-4C)알킬, R⁸-카르보닐(1-4C)알킬 또는 (6-10C)아릴이고; R⁷은 H, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록실이며; R⁸ 및/또는 R⁹은 H, (1-4C)알킬, (2-4C)알케닐, (2-4C)알킬닐, (6-10C)아릴, (3-9C)헤테로아릴, (6-10C)아릴(1-4C)알킬, (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬, (1-4C)(디)알킬아미노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬, (1-4C)알킬카르보닐아미노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시카르보닐아미노(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬이거나 또는, R⁸ 및 R⁹는 (2-6C)헤테로시클로알킬 내에서 결합될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 테트라히드로퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적 허용 염:

[화학식 I]



상기 화학식에서,

R¹은 (1-6C)알킬카르보닐이고;

R² 및 R³가 (1-4C)알킬이며;

R⁴는 히드록시, 할로젠, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시로부터 선택된 1 이상의 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 페닐이고;

R⁵는 (1-4C)알킬이며;

Y-X는 C(O)-O, 결합-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, 결합-NH, NH-C(O), O-C(O)이거나, X-Y는 결합이고;

R⁶는 H(Y-X가 결합인 경우 제외), (1-6C)알킬, 1- 또는 2-아다만틸(1-4C)알킬, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴, (3-6C)시클로알킬, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (2-6C)헤테로시클로알킬, (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬, 페닐(1-4C)알킬, (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, 헤테로시클로알킬기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬, R⁸, R⁹-아미노카르보닐(1-4C)알킬, R⁸, R⁹-아미노(1-4C)알킬, R⁸-옥시(1-4C)알킬, R⁸-카르보닐(1-4C)알킬, 또는 히드록시, 아미노, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)(디)알킬아미노, 페닐, 페닐옥시, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴, (1-4C)알킬카르보닐아미노, (1-4C)알킬카르보닐옥시, (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬카르보닐옥시, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴카르보닐옥시, (1-4C)알킬설포닐옥시, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴설포닐옥시, (1-4C)(디)알킬카르바모일, 헤테로시클로알킬기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (2-6C)헤테로시클로알킬카르바모일 또는 페닐(디)아릴아미노에 의해 치환 또는 비치환된 페닐이고, R⁶에서의 모든 페닐 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된 1 이상의 치환체에 의해 치환되거나 비치환될 수 있으며;

R⁷은 H, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시이고;

R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 H, (1-4C)알킬, (6-10C)아릴(1-4C)알킬, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬, (1-4C)알킬카르보닐아미노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시카르보닐아미노(1-4C)알킬이거나, R⁸ 및 R⁹은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (2-6C)헤테로시클로알킬 고리내에서 결합될 수 있으며,

단, 유도체는 1-아세틸-6-벤조일아미노-4-(4-메틸페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-

4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6-테트라메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6,8-펜타메틸퀴놀린, 1-아세틸-6-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-(4-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6-테트라메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-(4-브로모페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6-테트라메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-(4-아미노페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸-6-퀴놀린아민, 1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸-1-(1-옥소프로필)-4-페닐-6-퀴놀린아민, 1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸-4-페닐-6-퀴놀린아민은 아님.

청구항 2

제1항에 있어서, Y-X는 C(O)-NH, OC(O)-NH 또는 C(O)-O인 것인 테트라히드로퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 3

제2항에 있어서, Y-X는 C(O)-NH인 것인 테트라히드로퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶는 페닐, (3-9C)헤테로아릴, 페닐(1-4C)알킬 또는 (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬이고, 페닐은 히드록시, 아미노, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)(디)알킬아미노, 페닐, 페닐옥시, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴, (1-4C)알킬카르보닐아미노, (1-4C)알킬카르보닐옥시, (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬카르보닐옥시, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴카르보닐옥시, (1-4C)알킬설포닐옥시, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (3-9C)헤테로아릴설포닐옥시, (1-4C)(디)알킬카르바모일, 헤테로아릴기가 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가진 (2-6C)헤테로시클로알킬카르바모일, 또는 페닐(디아릴아미노에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고, R⁶에서의 모든 페닐 및 헤테로아릴 기는 히드록시, 아미노, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된 1 이상의 치환체에 의해 치환되거나 비치환될 수 있는 것인 테트라히드로퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적 허용염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 적합한 보조제를 포함하는, 생식 능력을 조절하기 위한 약제.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

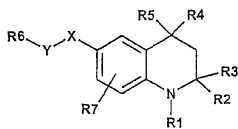
명세서

- <1> 본 발명은 FSH(난포 자극 호르몬) 조절 활성을 갖는 화합물, 특히 테트라히드로퀴놀린 유도체, 이를 포함하는 의약 조성물, 의약 치료에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <2> 고나도트로핀은 대사, 체온 조절 및 생식 과정을 비롯한 각종 체기능에 있어서 중요한 기능을 수행한다. 고나도트로핀은 난소 및 고환의 분화 및 스테로이드형성을 개시하기 위하여 특이성 생식샘 세포 유형에 작용한다. 뇌

하수체 고나도트로핀 FSH는 예를 들면 난포 형성 및 성숙을 자극하는 중추적인 역할을 하는 반면, LH (황체형성 호르몬)는 배란을 유도한다. [문헌: Sharp, R.M. *Clin Endocrinol.* 33:787-807, 1990; Dorrington and Armstrong, *Recent Prog. Horm. Res.* 35:301-342, 1979]. 통상적으로, FSH는 LH와 조합하여 불임 무배란 여성에게서의 난소 자극, 예컨대 난소 과다자극에, 시험관내 수정 (IVF) 및 배란 유도 [Insler, V., *Int. J. Fertility* 33:85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, *J. Vitro Fert. Embryo Transfer* 5:3-13, 1988] 뿐 아니라, 남성의 생식샘저하증 및 남성의 불임에 임상 적용된다.

- <3> 고나도트로핀 FSH는 고나도트로핀 방출 호르몬 및 에스트로겐의 영향하에서의 전방 뇌하수체로부터 그리고 임신 중 태반으로부터 방출된다. 여성의 경우, FSH는 난소에 작용하여 난포 형성을 자극하며, 에스트로겐의 분비를 조절하는 주요한 호르몬이다. 남성의 경우, FSH는 정세관의 통합을 초래하며, 이는 생식자발생을 지지하기 위하여 세르톨리 세포상에 작용하게 된다. 정제된 FSH는 여성의 경우에는 불임 치료, 남성의 경우에는 특성의 유형의 정자발생 실패에 임상 사용된다. 치료 목적으로 사용하는 고나도트로핀은 사람 소변 공급원으로부터 분리될 수 있으며, 이는 순도가 낮다. [Morse et al, *Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology* 17:143, 1988]. 또는, 이들은 재조합 고나도트로핀으로서 생성될 수 있다. 재조합 사람 FSH는 시판되며, 이는 생식을 돕는데 사용된다. [Olijve et al. *Mol. Hum. Reprod.* 2:371, 1996; Devroey et al. *Lancet* 339:1170, 1992].
- <4> FSH 호르몬의 작용은 G-단백질 커플링된 수용체의 커다란 계통의 일원인 특이성 플라즈마막 수용체에 의하여 조절된다. 이러한 수용체는 7 개의 경막 도메인을 갖는 단일 폴리펩티드로 이루어지고, Gs 단백질과 상호작용이 가능하여 아데닐레이트 시클라제의 활성화를 유도하게 된다.
- <5> FSH 수용체는 난소의 난포 성장 과정에서 특이성이 큰 표적이며, 난소에서만 발현된다. FSH 조절된 수용체 활성화 후 통상적으로 유도되는 이러한 수용체의 차단 또는 시그날의 억제는 난포 형성을 방해하게 되며, 그리하여 배란 및 수정을 방해하게 된다. 그리하여 저분자량 FSH 길항물질은 신규한 피임법의 기초를 이룰 수 있다. 이러한 FSH 길항물질은, 골 중량에 해로운 영향을 피하기 위하여 잔존하는 충분한 에스테르겐 생성을 갖는 감소된 난포 형성 (무배란)을 야기할 수 있다.
- <6> 본 발명은 FSH 수용체상에서 조절 활성을 선택적으로 갖는 저분자량 호르몬 유사체의 생성에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 FSH-수용체의 (부분) 작용물질 또는 (부분) 길항물질로서 사용될 수 있다.
- <7> 그래서, 하기 유형의 화학식 I의 테트라히드로퀴놀린 화합물 또는 이의 약학적 허용염은 FSH 조절 활성을 갖는다는 것을 발견하였다.

화학식 I



- <8>
- <9> 상기 화학식에서,
- <10> R¹은 포르밀, (1-6C)알킬카르보닐 또는 (1-6C)알킬설폰일이고;
- <11> R² 및 R³는 H 또는 (1-4C)알킬이며;
- <12> R⁴는 히드록시, 아미노, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, (1-4C)알킬, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐, (1-4C)알콕시, (1-4C)(디)알킬아미노의 기로부터 선택된 1 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 페닐이다. 치환은 파라-위치에서 이루어지는 것이 바람직하다.
- <13> R⁵는 (1-4C)알킬이고;
- <14> Y-X는 C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, 결합-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, 결합-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂ 또는 O-S(O)₂이거나 또는, X-Y는 결합이며;
- <15> R⁶는 H, 트리플루오로메틸, (1-6C)알킬, 1- 또는 2-아다만틸(1-4C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, (6-10C)아릴, (3-9C)헥테로아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-6C)헥테로시클로알킬, (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬, (6-

10C)아릴(1-4C)알킬, (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬, R^8, R^9 -아미노카르보닐(1-4C)알킬, R^8, R^9 -아미노(1-4C)알킬, R^8 -옥시카르보닐(1-4C)알킬, R^8 -옥시(1-4C)알킬, R^8 -카르보닐(1-4C)알킬이며;

- <16> R^6 가 H인 경우, X-Y는 결합이 아닐 수도 있는 것에 유의한다.
- <17> R^6 가 페닐인 경우, 페닐은 본 명세서에서 언급한 바와 같은 (6-10C)아릴기에 대한 치환체 이외에, (6-10C)아릴, (6-10C)아릴옥시, (6-10C)아릴(1-4C)알콕시, (3-9C)헤테로아릴, (3-9C)헤테로아릴옥시, (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알콕시, (1-4C)알킬카르보닐아미노, (1-4C)알킬카르보닐옥시, (3-6C)시클로알킬카르보닐옥시, (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬카르보닐옥시, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬카르보닐옥시, (6-10C)아릴카르보닐옥시, (3-9C)헤테로아릴카르보닐옥시, (1-4C)알킬설포닐옥시, (6-10C)아릴설포닐옥시, (3-9C)헤테로아릴설포닐옥시, (1-4C)(디)알킬카르바모일, (6-10C)(디)아릴카르바모일, (2-6C)헤테로시클로알킬카르바모일, (6-10C)(디)아릴아미노, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬로 임의로 치환될 수 있다.
- <18> R^7 은 H, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록실이며;
- <19> R^8 및/또는 R^9 은 H, (1-4C)알킬, (2-4C)알케닐, (2-4C)알키닐, (6-10C)아릴, (3-9C)헤테로아릴, (6-10C)아릴(1-4C)알킬, (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬(1-4C)알킬, (1-4C)(디)알킬아미노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시(1-4C)알킬, (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬, (1-4C)알킬카르보닐아미노(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬, (1-4C)알콕시카르보닐아미노(1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (2-6C)헤테로시클로알킬이거나 또는, R^8 및 R^9 는 (2-6C)헤테로시클로알킬 고리내에서 결합될 수 있다.
- <20> 본 발명에 의한 화합물은 FSH 수용체 작용을 조절하며, 이들이 작용물질과 같이 작용할 경우에는 천연의 FSH와 동일한 임상 용도로 사용될 수 있으며, 이들은 변형된 안정성을 나타내며 여러가지로 투여될 수 있는 잇점을 갖는다. 이들이 FSH 수용체를 차단할 경우, 이는 예를 들면 피임제로서 사용될 수 있다.
- <21> 그래서, 본 발명의 FSH-수용체 조절제는 불임증 치료에, 피임에 그리고 호르몬 의존성 질환, 예컨대 유방암, 전립선암 및 자궁내막증의 치료에 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 FSH-수용체를 불활성화시키는데 사용되는 것이 바람직하다.
- <22> 본 명세서에서 사용한 용어 (1-4C)알킬은 1~4개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬기를 의미하며, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 및 t-부틸 등이 있다.
- <23> 본 명세서에서 사용한 용어 (1-6C)알킬은 1~6개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬기를 의미하며, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, t-부틸 및 헥실 등이 있다. (1-5C)알킬기가 바람직하고, (1-4C)알킬이 가장 바람직하다.
- <24> 용어 1- 또는 2-아다만틸(1-4C)알킬은 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기에 대하여 위치 1 또는 2에 결합된 아다만틸기를 의미한다.
- <25> 용어 (2-4C)알케닐은 2~4개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 비분지쇄 알케닐기를 의미하며, 예컨대 에테닐 및 2-부테닐 등이 있다.
- <26> 용어 (2-6C)알케닐은 2~6개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 비분지쇄 알케닐기를 의미하며, 예컨대 에테닐, 2-부테닐 및 n-펜테닐 등이 있다.
- <27> 용어 (2-4C)알키닐은 2~4개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 비분지쇄 알키닐기를 의미하며, 예컨대 에티닐 및 프로피닐 등이 있다.
- <28> 용어 (2-6C)알키닐은 2~6개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 비분지쇄 알키닐기를 의미하며, 예컨대 에티닐, 프로피닐 및 n-펜티닐 등이 있다.
- <29> 용어 (3-6C)시클로알킬은 3~6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 의미하며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 등이 있다.
- <30> 용어 (2-6C)헤테로시클로알킬은 2~6개의 탄소 원자, 바람직하게는 3~5개의 탄소 원자를 갖고, N, O 및/또는 S

로부터 선택된 1 이상의 이중원자를 포함하며, 이중원자, 가능할 경우 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수 있는 헥테로시클로알킬기를 의미한다. 이중원자로는 N 또는 O가 바람직하다. 피페리딘, 모르폴린 및 피롤리딘이 가장 바람직하다.

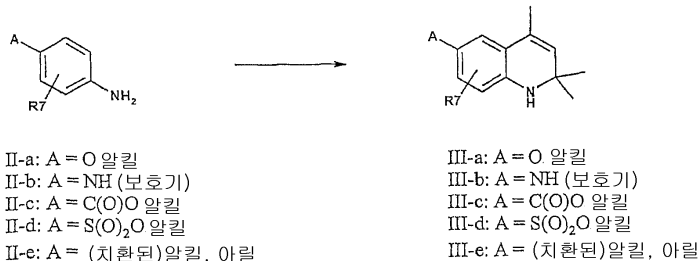
- <31> 용어 (1-4C)알콕시는 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기를 의미하며, 알킬 부분은 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. (1-2C)알콕시기가 바람직하다.
- <32> 용어 (6-10C)아틸은 6~10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소기를 의미하며, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸 또는 인데닐 등이 있고, 이는 히드록시, 아미노, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, (1-4C)알킬, (2-4C)알케닐, (2-4C)알킬닐, (1-4C)알콕시, (1-4C)(디)알킬아미노로부터 선택된 1 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며, 알킬 부분은 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. 방향족 탄화수소기는 페닐이 바람직하다.
- <33> 용어 (3-9C)헥테로아틸은 3~9개의 탄소 원자를 갖고, N, O 및/또는 S로부터 선택된 1 이상의 이중원자를 포함하는 치환 또는 비치환 방향족기를 의미하며, 이의 예로는 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, (벤즈)티에닐, (벤조)푸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 퀴놀살릴 또는 인돌릴 등이 있다. 헥테로아틸기의 치환체는 아틸기에 대하여 제시된 치환체의 기로부터 선택될 수 있다. 헥테로아틸기는 가능할 경우 탄소 원자 또는 이중원자를 통하여 결합될 수 있다. 헥테로아틸기는 티에닐, 푸릴 및 피리딜인 것이 바람직하다.
- <34> 용어 (6-10C)아틸옥시는 산소 원자에 결합된, 전술한 바와 같은 6~10개의 탄소 원자를 포함하는 아틸기를 의미한다. (3-9C)헥테로아틸옥시기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 이상의 이중원자를 포함하는 (6-10C)아틸옥시기의 유사체이다.
- <35> 용어 (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬은 알콕시카르보닐알킬기를 의미하며, 여기서 알콕시기는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 알킬기는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는 1~4개의 탄소 원자를 포함한다.
- <36> 용어 (1-4C)알콕시(1-4C)알킬은 알콕시알킬기를 의미하며, 상기 알콕시기는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 알킬기는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는 1~4개의 탄소 원자를 포함한다.
- <37> 용어 (3-6C)시클로알킬(1-4C)알킬은 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기에 결합된 3~6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 의미하며, 시클로알킬기는 상기 정의된 바와 같은 (3-6C)시클로알킬기이고, 알킬기는 상기 정의된 바와 같은 (1-4C)알킬기이다.
- <38> 용어 (2-6C)헥테로시클로알킬(1-4C)알킬은 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기에 결합된 2~6개의 탄소 원자를 갖는 헥테로시클로알킬기를 의미하며, 헥테로시클로알킬기는 상기 정의된 바와 같은 (2-6C)헥테로시클로알킬기이고, 알킬기는 상기 정의된 바와 같은 (1-4C)알킬기이다.
- <39> 용어 (1-4C)(디)알킬아미노는 (디)알킬아미노기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <40> 용어 (6-10C)(디)아틸아미노는 (디)아틸아미노기를 의미하며, 이의 아틸기는 상기 정의된 바와 같은 6~10개의 탄소 원자를 포함한다.
- <41> 용어 (1-4C)(디)알킬아미노(1-4C)알킬은 (디)알킬아미노알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <42> 용어 (1-4C)알킬티오(1-4C)알킬은 알킬티오알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 바와 같다.
- <43> R^8, R^9 -아미노카르보닐(1-4C)알킬의 정의에서 용어 아미노카르보닐(1-4C)알킬은 아미노카르보닐알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. 아미노카르보닐알킬기로는 아미노카르보닐메틸기가 바람직하다.
- <44> R^8, R^9 -아미노(1-4C)알킬의 정의에서 용어 아미노(1-4C)알킬은 아미노알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.

- <45> R^8 -옥시카르보닐(1-4C)알킬의 정의에서의 용어 옥시카르보닐(1-4C)알킬은 옥시카르보닐알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. 옥시카르보닐알킬기로는 옥시카르보닐메틸기가 바람직하다.
- <46> R^8 -옥시(1-4C)알킬의 정의에서의 용어 옥시(1-4C)알킬은 옥시알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 바와 같다.
- <47> R^8 -카르보닐(1-4C)알킬의 정의에서 용어 카르보닐(1-4C)알킬은 카르보닐알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 바와 같다.
- <48> 용어 (6-10C)아릴(1-4C)알킬은 7~14개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬기를 의미하며, 여기서 알킬기는 (1-4C)알킬기이고, 아릴기는 상기 정의된 바와 같은 (6-10C)아릴이다. 아릴알킬기로는 페닐(1-4C)알킬기, 예컨대 벤질이 바람직하다. (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬기는 N, O 및/또는 S로부터 선택된 1 이상의 이종원자를 포함하는 (6-10C)아릴(1-4C)알킬기의 유사체이며, 이의 헤테로아릴기는 가능한 경우 탄소 원자 또는 이종원자를 통하여 결합될 수 있다.
- <49> R^8 및 R^9 이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 고리를 형성하는 NR^8R^9 의 정의에서 용어 (2-6C)헤테로시클로알킬 고리내에서 결합된다는 것은 질소 원자를 포함하며 최대 2~6개의 탄소 원자를 더 포함하고, N, O 및/또는 S로부터 선택된 추가의 이종원자 1 이상을 포함할 수 있는 고리를 의미한다. 이러한 고리의 예로는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 (티오)모르폴린 등이 있다.
- <50> 용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- <51> 용어 (1-6C)알킬카르보닐은 알킬카르보닐기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~6개의 탄소 원자를 포함하며 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. (1-4C)알킬카르보닐기가 바람직하다.
- <52> 용어 (1-4C)알킬카르보닐아미노(1-4C)알킬은 알킬카르보닐아미노알킬기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <53> 용어 (6-10C)아릴(1-4C)알콕시는 상기 정의된 바와 같은 (1-4C)알콕시기에 결합된 상기 정의된 바와 같은 6~10개의 탄소 원자를 포함하는 아릴기를 의미한다. (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알콕시기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 이상의 이종원자를 포함하는 (6-10C)아릴(1-4C)알콕시기의 유사체이며, 이의 헤테로아릴기는 가능한 경우 탄소 원자 또는 이종원자에 의하여 결합될 수 있다.
- <54> 용어 (1-4C)알킬카르보닐옥시는 알킬카르보닐옥시기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함한다. 용어 (3-6C)시클로알킬카르보닐옥시는 시클로알킬카르보닐옥시기를 의미하며, 이의 시클로 알킬기는 3~6개의 탄소 원자를 포함하며, 이의 시클로알킬 부분은 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.
- <55> 용어 (1-4C)알콕시카르보닐(1-4C)알킬카르보닐옥시는 알킬카르보닐옥시기에 결합된 (1-4C)알콕시카르보닐기를 의미하며, 이의 알킬 부분은 1~4개의 탄소 원자를 포함하고, 이의 알콕시기는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.
- <56> 용어 (1-4C)알콕시(1-4C)알킬카르보닐옥시는 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알킬카르보닐옥시기에 결합된 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기를 의미하며, 알콕시 및 알킬기는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <57> 용어 (1-4C)알킬카르보닐아미노는 알킬카르보닐아미노기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함한다.
- <58> 용어 (1-4C)알콕시카르보닐아미노(1-4C)알킬은 아미노알킬기에 결합된 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <59> 용어 (6-10C)아릴카르보닐옥시는 아릴카르보닐옥시기를 의미하며, 이의 아릴기는 6~10개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴카르보닐옥시기로서 페닐카르보닐옥시기가 바람직하다. (3-9C)헤테로아릴카르보닐옥시기는 N, O 또는 S로부터 선택된 이종원자 1 이상을 포함하고, 가능한 경우 탄소 원자 또는 이종원자를 통하여 결합될 수 있는 (6-10C)아릴카르보닐옥시기의 유사체이다.
- <60> 용어 (1-4C)알킬설폰닐은 알킬설폰닐기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의

된 것과 동일한 의미를 갖는다.

- <61> 용어 (1-6C)알킬설폰닐은 알킬설폰닐기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~6 개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. (1-3C)알킬설폰닐기가 바람직하다.
- <62> 용어 (1-4C)알킬설폰닐옥시는 알킬설폰닐옥시기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. (1-3C)알킬설폰닐옥시기가 바람직하다.
- <63> 용어 (6-10C)아릴설폰닐옥시는 아릴설폰닐옥시기를 의미하며, 이의 아릴기는 6~10개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. 페닐설폰닐옥시기가 바람직하다. (3-9C)헤테로아릴설폰닐옥시기는 가능한 경우 탄소 원자 또는 이종원자를 통해 결합될 수 있는 N, O 또는 S로부터 선택된 이종원자 1 이상을 포함하는 (6-10C)아릴설폰닐옥시기의 유사체이다.
- <64> 용어 (1-4C)(디)알킬카르바모일은 (디)알킬카르바모일기를 의미하며, 이의 알킬기는 1~4개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <65> 용어 (6-10C)(디)아릴카르바모일은 (디)아릴카르바모일기를 의미하며, 이의 아릴 부분은 6~10개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.
- <66> 용어 (2-6C)헤테로시클로알킬카르바모일은 헤테로시클로알킬카르바모일기를 의미하며, 이의 헤테로시클로알킬기는 2~6개의 탄소 원자를 포함하며, 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.
- <67> 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I의 화합물이며, 여기서 Y-X는 C(O)-NH, OC(O)-NH 또는 C(O)-O이다. Y-X는 C(O)-NH인 화합물이 더욱 바람직하다.
- <68> R¹은 (1-4C)알킬카르보닐, 바람직하게는 아세틸이거나 및/또는 R² 및/또는 R³ 및 R⁵는 독립적으로 (1-4C)알킬, 더욱 바람직하게는 메틸인 화합물이 더욱 바람직하다. R⁶은 부피가 큰 기인 것이 바람직하다. R⁶는 (6-10C)아릴, (3-9C)헤테로아릴, (6-10C)아릴(1-4C)알킬 또는 (3-9C)헤테로아릴(1-4C)알킬인 화합물이 바람직하다. R⁶는 (6-10C)아릴, 더욱 바람직하게는 페닐인 화합물이 가장 바람직하다. R⁷기는 H, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시인 것이 바람직하다. H 또는 (1-4C)알킬이 바람직하며, H 또는 메틸이 더욱 바람직하다. R⁷이 H인 화합물이 가장 바람직하다.
- <69> 본 발명에 의한 가장 바람직한 화합물에서, R¹은 (1-4C)알킬카르보닐이고, R², R³, R⁵는 독립적으로 (1-4C)알킬이며, R⁴는 페닐이고, Y-X는 C(O)-NH이고, R⁷은 H인 화합물이 가장 바람직하다. R¹은 아세틸, R², R³, R⁵는 독립적으로 메틸이고, R⁴는 페닐이고, Y-X는 C(O)-NH이며, R⁷은 H인 화합물이 더욱 바람직하다.
- <70> 전술한 바람직한 화합물에서, 치환은 기의 정의에 나타난 것을 따른다. R⁶에서의 페닐은 R⁶의 정의에서 나타난 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.
- <71> 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-에틸카르보닐-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-6-벤조일아미노-4-(4-메틸페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-6-아미노-4-(4-아미노페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6-테트라메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6,8-펜타메틸퀴놀린 및 1-아세틸-6-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린의 화합물은 본 발명으로부터 제외한다.
- <72> 이러한 표기는 문헌 [Ref. Zh., Khim. Abstr. No. 1Zh311, 1972; Khim. Geterosikl. Soedin. 7:795, 1971; Ambinter Screening Collection, order nrs 28020-A0839/0039328(CAS 310456-97-4) and -A0705/0032919(CAS 327981-38-4); ChemDiv. Inc. order nr 8005-9747(CAS 360760-14-1); ChemStar Product list, order nr CHS0065413(CAS 299418-67-0); Asinex Compound Collection, order nr BAS0068990(CAS 299970-20-0)]의 개시 내용에 의거한 것이다.

<73> 본 발명 화합물의 적절한 제조 방법은 하기와 같다.



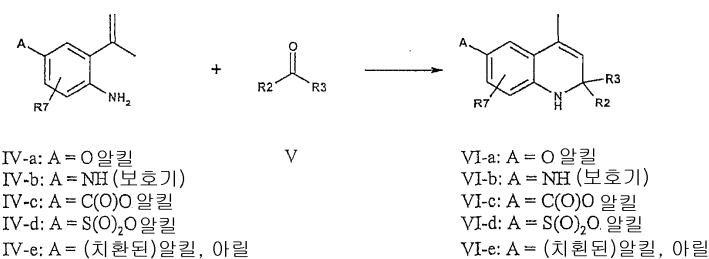
<74>

<75> R² 및 R³가 메틸인 본 발명의 화합물은 R⁷이 상기 정의된 것과 동일한 화학식 II-a-e의 (보호된) 아닐린을 출발 물질로 하여 문헌에 공지된 Skraup 반응에 의하여 화학식 III-a-e의 1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 유도체를 산출하여 생성될 수 있다.

<76> 관련된 Skraup 환화 반응은 문헌 [A. Knoevenagel, *Chem. Ber.* 54:1726, 1921; R.L. Atkins and D.E. Bliss, *J. Org. Chem.* 43:1975, 1978; J.V. Johnson, B.S. Rauckman, D.P. Baccanari and B. Roth, *J. Med. Chem.* 32:1942, 1989; W.C. Lin, S.-T. Huang and S.-T. Lin, *J. Chin. Chem. Soc.* 43:497, 1996; J.P. Edwards, S.J. West, K.B. Marschke, D.E. Mais, M.M. Gottardis and T.K. Jones, *J. Med. Chem.* 41:303, 1998]에 기재되어 있다.

<77> 전술한 반응은 통상적으로 고온에서 아세트, 메시틸 옥시드 또는 에틸아세토아세테이트중에서 요오드 또는 양성자산, 예컨대 염산, p-톨루엔설폰산 또는 수성 요오드화수소의 존재하에 수행한다. 또는, 화학식 III-a-e의 1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린은 MgSO₄, 4-t-부틸카테콜 및 요오드의 존재하에 화학식 II-a-e의 해당 아닐린을 아세트와 반응시켜 생성될 수 있다. 문헌 [L.G. Hamann, R.I. Higuchi, L. Zhi, J.P. Edwards and X.-N. Wang, *J. Med. Chem.* 41:623, 1998]. 출발 물질은 시판되는 공급원으로부터 직접 얻을 수 있거나 또는, 예를 들면 문헌 [H. Cerfontain, Y. Zou and B.H. Bakker, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 113:403, 1994; A. Coppock, *J. Org. Chem.* 22:325, 1957; M. Schlosser, J.H. Choi and S. Takagishi, *Tetrahedron*, 46:5633, 1990]에 기재된 바와 같은 공지의 방향족 고리 치환 반응에 의하여 생성할 수 있다.

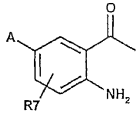
<78> 또한, R² 및 R³가 (2-4C)알킬이고, R⁷은 전술한 바와 같은 화학식 VI-a-e의 화합물은 일반적으로 화학식 V의 적절한 케톤을 사용하여 화학식 IV-a-e의 아닐린의 환화 반응에 의하여 합성할 수 있다.



<79>

<80> 전술한 반응은 고리화 반응을 촉진하기 위하여 양성자산 또는 루이스산, 예컨대, p-톨루엔설폰산 또는 삼불화붕소 (그러나, 이에 한정되지 않음)를 사용하여 통상적으로 불활성 용매, 예컨대 톨루엔중에서 고온에서 수행한다. 문헌 [H. Walter, H. Sauter and T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 75:1274, 1992; H. Walter, *Helv. Chim. Acta*, 77:608, 1994; H. Walter and J. Schneider, *Heterocycles*, 41:1251, 1995; J.P. Edwards, J.D. Ringgenberg and T.K. Jones, *TetrahedronLett.* 39:5139, 1998].

<81> 화학식 IV-a-e의 필수 빌딩 블록은 화학식 VII-a-e의 케톤의 Wittig 반응에 의하여 생성할 수 있다. 방향족 고리상의 치환체 A의 도입은 화학식 II의 화합물에 대하여 전술한 바와 같이 아닐린 단계에서 또는 1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 단계에서 공지의 방향족 고리 치환을 사용하여 수행할 수 있다.



- VII-a: A = O 알킬
- VII-b: A = NH (보호기)
- VII-c: A = C(O)O알킬
- VII-d: A = S(O)₂O 알킬
- VII-e: A = (치환된)알킬, 아릴

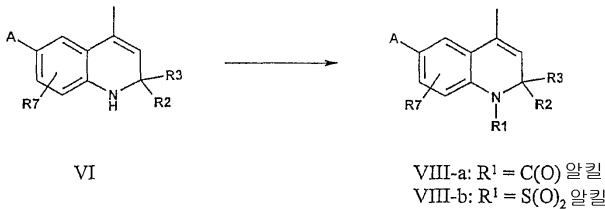
<82>

<83>

또다른 방법으로는, R² = R³ = H인 화학식 VI-a-e의 화합물은 상온 또는 고온에서 아세트니트릴중의 1-메틸스티렌 및 포름알데히드와의 반응에 의하여 화학식 II-a-e의 아닐린으로부터 생성될 수 있다. 관련된 환화 반응은 문헌 [J.M. Mellor and G.D. Merriman, *Tetrahedron*, 51:6115, 1995]에 기재되어 있다.

<84>

그후, R², R³, R⁷ 및 A이 상기 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물의 1-N-아실화 또는 1-N-설포닐화 반응은 당업자에게 주지되어 있는 표준 조건을 사용하여 수행할 수 있다. 통상의 구체예에서, 화학식 VI의 화합물은 용매, 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 톨루엔 또는 피리딘중에서 염기, 예컨대, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피페리딘 또는 수소화나트륨 (그러나 이에 한정되지는 않음)의 존재하에 아실 할로겐화물 또는 산 무수물 또는 설포닐클로라이드와 반응시켜 각각 화학식 VIII-a 및 VIII-b의 N-아실화 또는 N-설포닐화된 1,2-디히드로-4-메틸퀴놀린 유도체를 생성한다.



<85>

<86>

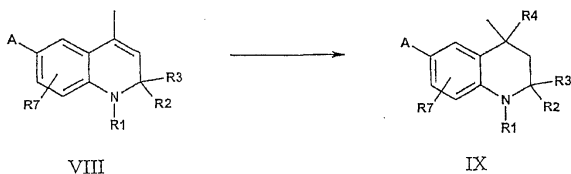
디히드로퀴놀린 스카폴드의 관련 N-아실화 반응은 문헌 [Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev and E.B. Shpanig, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* 31:45, 1988; Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev, L.P. Zalukaev, Y.A. Ivanov, Y.S. Ryabokobylko and I.E. Pokrovskaya, *Zh. Obshch. Khim.* 59:1391, 1989]에 기재되어 있다.

<87>

1-N-포르밀화 반응은 화학식 VI의 디히드로퀴놀린을, 트리플루오로아세트산의 존재하에 고온에서 포름산과 반응시키거나 [문헌: P. Bouyssou, C. Le Goff and J. Chenault, *J. Heterocycl. Chem.* 29:895, 1992] 또는, 문헌 [N. Atanes, S. Perez, E. Guitan, L. Castedo and J.M. Saa, *Tetrahedron*, 50:11257, 1994]에 기재된 바와 같이 아세트산나트륨의 존재하에 포름산 에틸 에스테르와 반응시켜 용이하게 수행될 수 있다.

<88>

디히드로퀴놀린 스카폴드의 4 위치에서 필수 페닐기의 도입은 R¹, R², R³, R⁷ 및 A가 상기 정의된 바와 같은 화학식 VIII의 화합물을 사용한 (치환된) 벤젠 유도체의 Friedel-Crafts 알킬화 반응에 의하여 달성될 수 있다.



<89>

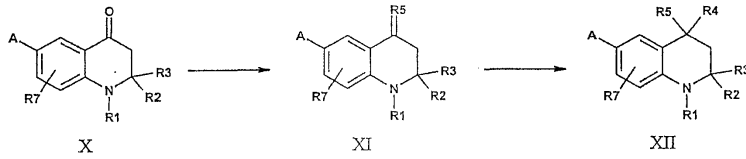
<90>

후자의 반응은 통상적으로 고온에서 니트 (치환된) 벤젠중에서 또는 적절한 불활성 용매, 예컨대 헥산 또는 헥산중에서 제제로서 (치환된) 벤젠을 사용하여 루이스산 (예, AlCl₃, AlBr₃, FeCl₃ 또는 SnCl₄)의 촉매 반응에 의하여 수행한다. 1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린을 사용한 Friedel-Crafts 알킬화 반응은 문헌 [B.A. Lugovik, L.G. Yudin and A.N. Kost, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 170:340, 1966; B.A. Lugovik, L.G. Yudin, S.M. Vinogradova and A.N. Kost, *Khim. Geterosikl. Soedin*, 7:795, 1971]에 기재되어 있다.

<91>

R⁵는 Me가 아니며, R¹, R², R³, R⁴, R⁷ 및 A가 상기 정의된 바와 같은 하기 화학식 XII의 본 발명의 화합물은 화학식 X의 테트라히드로퀴놀린 케톤을 출발 물질로 하여 합성될 수 있다. 그래서, 적절한 Wittig 제제를 사용한

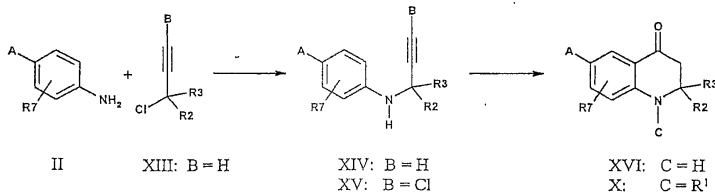
화학식 X의 케톤의 Wittig 반응은 화학식 XI의 불포화 유도체를 산출하며, 이는 화학식 IX의 화합물의 제조에 대하여 상기에서 설명한 것과 동일한 방법에 의하여 (치환된) 벤젠의 Friedel-Crafts 알킬화 반응에 대한 출발 물질이 된다.



<92>

<93> 진술한 Wittig 반응은 당업자에게 주지되어 있다.

<94> 화학식 X의 필수 케톤은 구리 분말 및 트리에틸아민의 존재하에 디에틸에테르/물중에서 화학식 II의 아닐린을 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (XIII)과 반응시켜 화학식 XIV의 알킨을 산출함으로써 생성될 수 있다. 수소-할로겐 교환은 50°C 이하의 온도에서 p-톨루엔설포닐클로라이드를 첨가하여 불활성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란중의 화학식 XIV의 화합물을 n-부틸리튬과 반응시키는 탈양성자화 반응을 수행하여 화학식 XV의 클로라이드를 산출할 수 있다. 마지막으로, 산 (예, 황산) 촉매화된 환화 반응은 고온에서 용매, 예컨대 폴리에틸렌글리콜중에서 수행하여 화학식 XVI의 화합물을 산출하며, 이는 화학식 VI의 유도체에 대하여 상기 정의된 바와 같이 아실화 또는 설포닐화 처리할 수 있다.

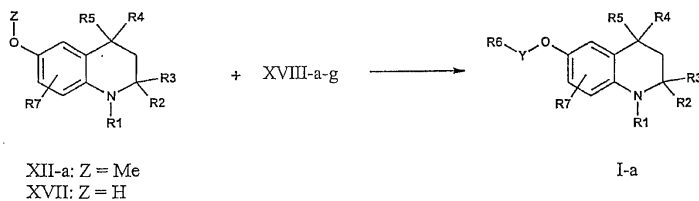


<95>

<96> 진술한 반응 순서는 문헌 [P. Barmettler and H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta*, 73:1515, 1990 (및 이에 참고로 인용됨)]에 기재되어 있다.

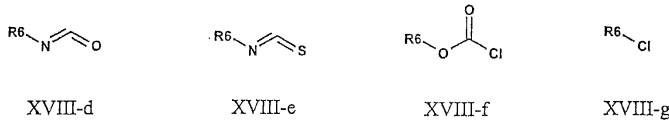
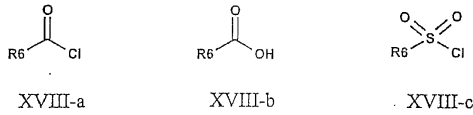
<97> 화학식 XII의 테트라히드로퀴놀린에서의 위치 6의 작용화는 공지의 탈보호-커플링 방법에 의하여 달성될 수 있다.

<98> 화학식 I-a (여기서 X = O 및 Y = C(O), S(O)₂, NHC(O), NHC(S), OC(O) 또는 결합임)의 화합물은 화학식 XII-a의 6-메톡시 함유 테트라히드로퀴놀린으로부터 생성될 수 있다. 탈메틸화 반응은 당업자에게 주지되어 있다.



<99>

<100> 통상의 실험에서, 탈메틸화 반응은 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 (그러나, 이에 한정되지 않음)중에서 저온에서 화학식 XII-a의 화합물을 BBr₃과 반응시켜 화학식 XVII의 탈보호된 화합물을 산출하여 수행한다. 또는, 탈메틸화 반응은 BBr₃를 사용한 탈메틸화 반응에 대하여 설명한 바와 같이 상온에서 불활성 용매중에서 화학식 XII-a의 화합물을 BF₃·Me₂S 착체와 반응시켜 수행된다.



<101>

<102>

또한, 화학식 XVII의 유도체에서 유리 OH기의 차후의 작용화 반응은 당업자에게 주지되어 있으며, 이는 화학식 XVIII-a-g의 제제를 사용하여 용이하게 수행될 수 있다.

<103>

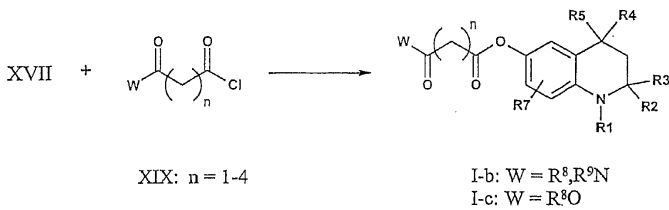
화학식 XVIII의 할로겐화물 함유 제제의 경우, 전술한 반응은 적절한 용매, 예컨대 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란중에서 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민 또는 수소화나트륨 (그러나, 이에 한정되지 않음)의 존재하에 실온에서 통상적으로 수행한다. 첨가제, 예컨대 N,N-디메틸아미노피리딘 또는 요오드화테트라부틸암모늄은 후자의 반응을 촉진할 수 있다. 또한, 화학식 XVIII-d 및 XVIII-e의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트의 사용은 불활성 용매중에서 상온 또는 고온에서 각각 Y = NHC(O) 또는 NHC(S)인 화학식 I-a의 화합물을 산출한다.

<104>

또한, Y = C(O)인 화합물은 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄중의 커플링제, 예컨대 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 브로모트리피롤로디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) 및 3차 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민을 사용하여 상온 또는 고온에서 화학식 XVIII-b의 카르복실산을 사용하여 얻을 수 있다.

<105>

각각 W = R⁸, R⁹N 또는 R⁸O인 화학식 I-b-c의 화합물은 화학식 XVII의 화합물을 화학식 XIX의 산 염화물과 표준의 조건을 사용하여 반응시켜 합성할 수 있다.



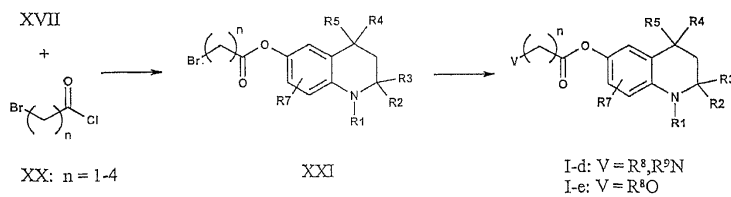
<106>

<107>

또는, 화학식 I-b-c의 화합물은 화학식 XVII의 유도체 및 화학식 XIX (여기서 W = OEt임)의 산 염화물로부터 제조한 후, 염기 매개 (예, NaOH) 비누화 반응 및, 그후 커플링제, 예컨대 전술한 TBTU, HATU 또는 PyBrOP 및 3차 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에 유리 카르복실산과 화학식 R⁸, R⁹NH의 아민 또는 화학식 R⁸OH의 알콜과의 축합 반응을 수행한다.

<108>

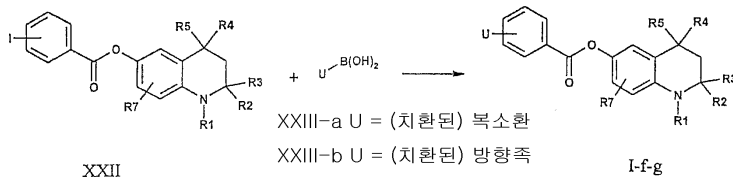
화학식 I-d-e (여기서 V는 각각 R⁸, R⁹N 또는 R⁸O임)인 화합물은 화학식 R⁸, R⁹NH의 아민 또는 화학식 R⁸OH의 알콜에 의하여 화학식 XXI의 화합물중에 존재하는 할로젠, 예컨대 Br의 친핵체 치환 반응에 의하여 얻을 수 있다. 또한, 화학식 XXI의 필수 테트라히드로퀴놀린은 공지의 합성 절차를 사용하여 화학식 XVII의 화합물 및 화학식 XX의 브로모아실클로라이드로부터 합성할 수 있다.



<109>

<110>

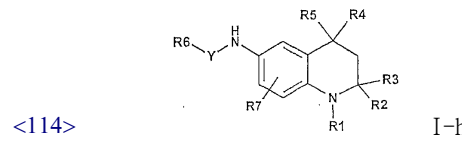
화학식 I-f-g [여기서, U는 각각 (치환된) 헤테로방향족 또는 (치환된) 페닐임]의 화합물은 화학식 XXII의 (치환된) 요오도벤조일 유도체를 화학식 XXIII-a-b의 보론산과 Suzuki 커플링 반응에 의하여 생성할 수 있다.



<111>

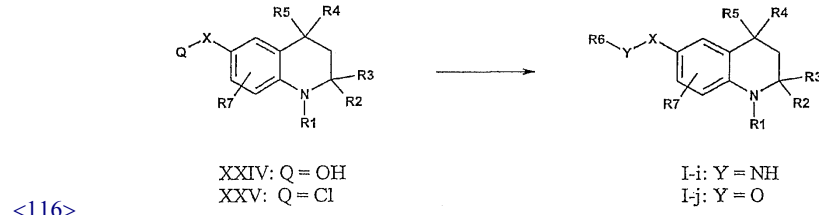
<112> 통상의 실험에서, 용매 혼합물, 예컨대 디메톡시에탄/에탄올중에서 불화세슘 및 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐테트라키스트리페닐포스핀 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐을 사용하여 고온에서 질소 대기하에서 화학식 XXII의 요오드화물을 화학식 XXIII-a-b의 보론산과 반응시킨다. 트리페닐포스핀을 첨가하여 반응을 촉진시킬 수 있으며, 수율을 개선시킬 수 있다. 전술한 반응은 문헌에 기재되어 있다. 참고 문헌 [A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 15:178, 1982; N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh and A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 111:314, 1989].

<113> 마찬가지로, 화학식 I-h (여기서 X는 NH, Y는 상기 정의된 바와 같음)의 화합물을 화학식 Ia-g (여기서 X는 O임)의 화합물에 대하여 기재된 것과 동일한 방법으로 합성할 수 있다.



<114>

<115> 화학식 I-i-j (여기서 X는 C(O) 또는 S(O)₂이고, Y는 NH 또는 O임)의 화합물은 화학식 I-a의 화합물의 제조에 대하여 상기 정의된 것과 동일한 방법으로 화학식 XXV의 해당 아실 또는 설폰일 클로라이드를 화학식 R⁶NH₂의 아민 또는 화학식 R⁶OH의 알콜과 반응시켜 얻을 수 있다.

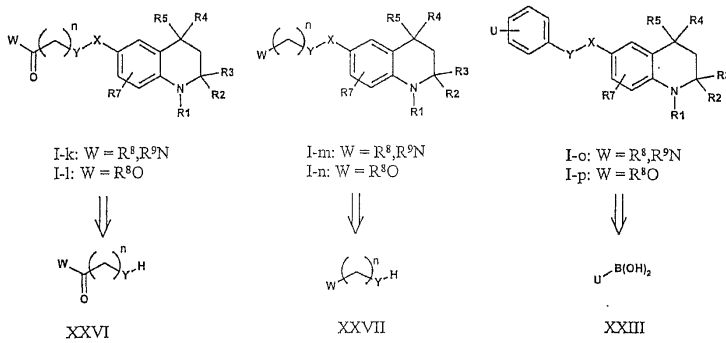


<116>

<117> 화학식 XXV의 필수 아실 또는 설폰일 클로라이드는 문헌에 기재된 바와 같이 용매, 예컨대 톨루엔, 아세토니트릴 또는 N,N-디메틸포름아미드중에서 예를 들어 POCl₃, PCl₅, 옥살릴클로라이드, 포스겐 또는 SOCl₂ 사용한 처리에 의하여 화학식 XXIV의 해당 화합물로부터 생성할 수 있다. 문헌 [M. Bonnat, M. Bradley and J.D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* 37:5409, 1996; J.G. Montana, G.M. Buckley, N. Cooper, H.J. Dyke and L. Gowers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:2635, 1998; J. Hayler, P.D. Kane, D. LeGrand, F. Lugin, K. Menear, R. Price, M. Allen, X. Cockcroft, J. Ambler, K. Butler and K. Durren, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10:1567, 2000].

<118> 또는, 화학식 XXIV (여기서 X는 C(O)임)의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 커플링제를 사용하여 화학식 I-i-j의 유도체의 제조에 대한 출발 물질로서 직접 사용할 수 있다.

<119> 화학식 I-k-p [여기서 X는 C(O) 또는 S(O)₂이고, Y는 NH 또는 O이며, n은 1~4임]의 화합물의 경우, 공지된 합성 기법을 하기와 같이 사용할 수 있다.



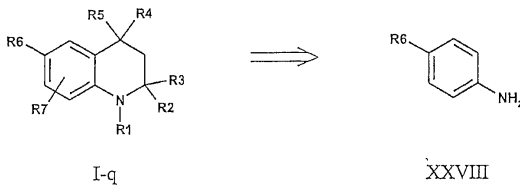
<120>

<121>

그래서, 화학식 I-k-l의 테트라히드로퀴놀린의 제조는 화학식 XXVI (Y는 각각 NH 또는 O임)의 해당 아민 또는 알콜을 화학식 XXV의 클로라이드로 표준의 방법을 사용하여 축합시킴으로써 수행될 수 있다. 유사한 방법으로, 화학식 XXVII의 아민 또는 알콜을 사용하여 화학식 I-m-n의 화합물을 생성할 수 있다. 마지막으로, 전술한 화학식 XXIII의 보론산을 사용하여 전술한 Suzuki 커플링 반응에 의하여 화학식 I-o-p의 화합물을 제조하게 된다.

<122>

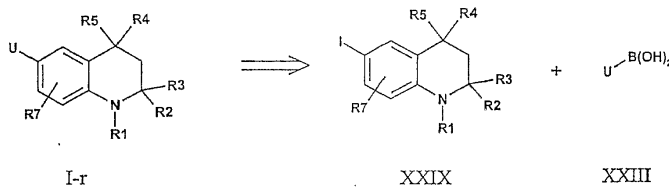
화학식 I-q의 X-Y가 결합인 본 발명의 화합물은 Skraup 반응 순서, 아실화 및 Friedel-Crafts 알킬화에 의하여 시판되거나 또는 제조가 용이한 화학식 XXVIII의 아닐린으로부터 직접 제조할 수도 있다.



<123>

<124>

또다른 방법으로, X-Y는 결합이고, U는 (치환된) 헤테로방향족 또는 (치환된) 페닐인 화학식 I-r의 화합물은 상기 정의된 바와 같이 화학식 XXIX의 해당 6-요오도 테트라히드로퀴놀린 유도체를 화학식 XXIII의 보론산으로 Suzuki 축합 반응시켜 생성할 수 있다.



<125>

<126>

화학식 XXIX의 필수 요오드화물은 주지의 Sandmeijer 반응에 의하여 해당 아민으로부터 얻을 수 있다.

<127>

본 발명의 특정의 화합물은 유리 염기의 형태로 존재할 수 있는데, 이는 약학적 허용염 형태로 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다. 또한, 약학적 허용염은 화학식 I의 유리 염기를 유기산 또는 무기산, 예컨대 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소, 황산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 말레산, 말론산, 메탄설폰산, 푸마르산, 숙신산, 주석산, 구연산, 벤조산 및 아스코르브산으로 처리하여 얻을 수 있다.

<128>

본 발명의 화합물은 1 이상의 키랄 탄소 원자를 포함하며, 그리하여 순수한 거울상 이성체로서 또는 거울상 이성체의 혼합물로서 또는 부분입체 이성체의 혼합물로서 얻을 수 있다. 순수한 거울상 이성체를 얻기 위한 방법은 당업계에 주지되어 있는데, 예를 들면, 광학 활성 산 및 라세미 혼합물로부터 얻은 염의 결정화 또는, 키랄 컬럼을 사용한 크로마토그래피 등이 있다. 부분입체 이성체의 경우, 직상 또는 역상 컬럼을 사용할 수 있다.

<129>

본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물을 형성할 수 있다. 물을 사용한 동결건조시 하전 화합물은 수화된 종을 형성하거나 또는, 적절한 유기 용매를 사용하여 용액중에서의 농축시 용매화된 종을 형성할 수 있다는 것을 당업자는 숙지하고 있다. 본 발명의 화합물은 제시된 화합물의 수화물 또는 용매화물 등을 포함할 수 있다.

<130>

활성 화합물의 선택을 위하여, 10^{-5} M에서의 테스트에 의하면, FSH가 기준물질로서 사용되는 경우 최대 활성의 20% 이상의 활성이 산출된다. 또다른 기준은 EC_{50} 값이 $<10^{-5}$ M, 바람직하게는 $<10^{-7}$ M이 되어야만 한다는 점이다.

- <131> 당업자는 바람직한 EC₅₀값이 테스트한 화합물에 따라 달라진다는 것을 숙지하고 있을 것이다. 예를 들면, 10⁻⁵ M 미만인 EC₅₀을 갖는 화합물은 일반적으로 약물 선택의 후보로서 간주한다. 이러한 값은 10⁻⁷ M 미만인 것이 바람직하다. 그러나, EC₅₀값은 높지만 특성의 수용체에 대하여 선택성은 지니는 화합물은 보다 우수한 후보가 될 수 있을 것이다.
- <132> 고나도트로핀의 생물학적 활성을 측정하기 위한 시험관내 및 생체내 실험 분석 뿐 아니라, 수용체 결합력을 측정하는 방법은 주지되어 있다. 일반적으로, 발견된 수용체는 테스트하고자 하는 화합물과 접촉시키고, 작용성 반응의 결합 또는 자극 또는 억제를 측정한다.
- <133> 작용성 반응을 측정하기 위하여, FSH 수용체 유전자, 바람직하게는 사람 수용체를 암호화하는 분리된 DNA는 적절한 숙주 세포내에서 발현된다. 이러한 세포는 차이나이즈 햄스터 난소 세포가 될 수 있으나, 기타의 세포도 또한 적절하다. 세포는 포유동물 기원인 것이 바람직하다. 문헌 [Jia et al, *Mol. Endocrin.*, 5:759-776, 1991].
- <134> 세포주를 발현하는 재조합 FSH를 작제하는 방법은 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 최종편]에서 주지되어 있다. 수용체의 발현은 소정의 단백질을 암호화하는 DNA의 형질발현에 의하여 얻는다. 부위 유도 돌연변이, 추가의 서열의 결합, PCR 및 적절한 발현계의 작제의 기법 모두는 현재까지 당업계에서 주지되어 있다. 소정 단백질을 암호화하는 DNA의 일부 또는 모두는 표준의 고상 기법을 사용하여 합성 작제하여 바람직하게는 결합을 용이하게 하기 위한 제한 부위를 포함하도록 할 수 있다. 포함된 암호화 서열의 전사 및 번역에 적절한 제어 성분을 DNA 암호화 서열에 제공할 수 있다. 주지되어 있는 바와 같이, 원핵 숙주, 예컨대 박테리아 및 진핵 세포, 예컨대 효모, 식물 세포, 곤충 세포, 포유동물 세포, 조류 세포 등을 비롯한 광범위한 숙주와 적합성을 갖는 발현계를 사용할 수 있다.
- <135> 수용체를 발현시키는 세포를 테스트 화합물과 접촉시켜 작용성 반응의 결합 또는 자극 또는 억제를 관찰하게 된다.
- <136> 또는, 발견된 수용체를 포함하는 분리된 세포막을 사용하여 화합물의 결합을 측정할 수 있다.
- <137> 결합력을 측정하기 위하여, 방사성 표지 또는 형광 표지된 화합물을 사용할 수 있다. 기준 화합물로서, 사람 재조합 FSH를 사용할 수 있다. 또한, 경쟁 결합력 분석을 수행할 수 있다.
- <138> 또다른 분석법은 수용체 매개된 cAMP 축적의 자극을 측정함으로써 FSH 수용체 작용물질 화합물에 대한 스크리닝을 포함한다. 그래서, 이러한 방법은 숙주 세포의 세포면상에서 수용체의 발현 및 테스트 화합물로의 세포의 노출을 포함한다. 그후, cAMP의 함량을 측정한다. cAMP의 레벨은 수용체에 결합시 테스트 화합물의 억제 또는 자극 효과에 따라서 감소 또는 증가된다.
- <139> 노출된 세포에서의 cAMP 레벨과 같은 측정치를 측정하는 것 이외에, 수용체 암호화 DNA로의 형질감염 이외에 리포터 유전자를 암호화하는 제2의 DNA로 형질감염된 세포주를 사용할 수 있으며, 이의 발현은 cAMP의 레벨에 반응한다. 이러한 리포터 유전자는 cAMP 유발성이 될 수 있거나 또는, 신규한 cAMP 반응성 성분에 결합하는 방식으로 작제될 수도 있다. 일반적으로, 리포터 유전자 발현은 변화하는 cAMP 레벨에 반응하는 임의의 반응 성분에 의하여 제어될 수 있다. 적절한 리포터 유전자의 예로는 LacZ, 알칼리성 포스파타제, 반딧불이 루시페라제 및 녹색 형광 단백질 등이 있다. 이러한 트랜스활성화 분석의 원리는 당업계에서 주지되어 있으며, 문헌 [Stratowa, Ch., Himmler, A. and Czernilofsky, A.P., (1995) *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:574]에 기재되어 있다.
- <140> 본 발명은 약학적 허용 보조제 및 임의로 기타의 치료제와 혼합된 화학식 I의 테트라히드로퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 보조제는 조성물중의 기타의 성분과 적합성을 지녀야 하고 이의 수용체에 대하여 유해하지 않아야 한다는 점에서 "허용가능"하여야만 한다. 또한, 약학적 조성물은 테트라히드로퀴놀린 유도체인 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-에틸카르보닐-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-6-벤조일아미노-4-(4-메틸페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-6-아미노-4-(4-아미노페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6-테트라메틸퀴놀린, 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,6,8-펜타메틸퀴놀린 및 1-아세틸-6-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 등을 포함할 수 있다.
- <141> 조성물은 예를 들면, 모두 투여를 위한 단위 투여 제형의 형태의 경구, 설하, 피하, 정맥내, 근육내, 국소 또는

직장 투여에 적절한 것을 포함한다.

- <142> 경구 투여의 경우, 활성 성분은 불연속 단위로서 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액제, 현탁제 등으로서 제시될 수 있다.
- <143> 비경구 투여의 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 단위 투여 또는 다수 투여 용기, 예컨대 예를 들면 밀봉 바이알 및 앰플에 소정량의 주사액으로서 제시될 수 있으며, 또한, 사용전 물과 같은 살균액 담체의 첨가만을 요하는 동결 건조 상태로 저장될 수도 있을 것이다.
- <144> 예를 들면 표준 문헌 [Gennaro, A.R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 특히 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing)]에서 기재된 바와 같이 상기 약학적 허용 보조제와의 혼합되는 활성제는 고형 투여 단위, 예컨대 환약, 정제로 압축되거나 또는, 캡슐 또는 좌제로 가공될 수 있다. 약학적 허용액에 의하여, 활성제는 유체 조성물로서, 예컨대 주사 제제로서, 액제, 현탁제, 유탁제의 형태로 또는 스프레이, 예컨대 비강 스프레이로서 투여될 수 있다.
- <145> 고형 투여 단위의 경우, 통상의 첨가제, 예컨대 충전제, 착색제, 중합체 결합제 등을 사용하는 것을 고려할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물의 기능을 방해하지 않는 임의의 약학적 허용 첨가제를 사용할 수 있다. 본 발명의 활성제가 고형 조성물로서 투여될 수 있는 적절한 담체의 예로는 적량으로 사용된 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체 등 또는 이의 혼합물 등이 있다. 비경구 투여의 경우, 약학적 허용 분산제 및/또는 습윤화제, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜을 포함하는 수성 현탁제, 등장성 염수액, 살균 주사 가능액을 사용할 수 있다.
- <146> 추가로, 본 발명은 이러한 조성물에 적절한 포장재와 조합된 전술한 바와 같은 약학적 조성물을 포함하며, 이러한 포장재는 전술한 바와 같이 사용을 위한 조성물의 용도에 대한 지시 사항을 포함한다.
- <147> 또한, 본 발명의 테트라히드로퀴놀린 유도체는 방출 속도 조절막으로 포장된 활성 물질의 코어로 이루어진 이식 가능한 약학적 장치의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 임플란트는 피하 또는 국소 적용되며, 이는 비교적 장시간에 걸쳐, 예를 들면 수주 내지는 수년간 대략 일정한 속도로 활성 물질을 방출하게 된다. 이러한 이식 가능한 약학적 장치의 제조를 위한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 유럽 특허 제0,303,306호 (약조 노벨 엔.브이.)에 기재되어 있다.
- <148> 활성 성분 또는 이의 약학적 조성물의 투여의 정확한 투여량 및 섭생 달성하고자 하는 치료 효과 (불임 치료; 피임)에 따라 달라지며, 이는 특정의 화합물, 투여 경로, 약제를 투여하고자 하는 개개의 피험체의 연령 및 상태에 따라 달라질 수 있다.
- <149> 일반적으로, 비경구 투여는 흡수에 의존성이 더 큰 기타의 투여 방법보다 소량의 투여량을 요한다. 그러나, 사람의 경우의 투여량은 체중 1 kg당 0.0001~25 mg을 함유하는 것이 바람직하다. 소정의 투여량은 1일 적절한 간격으로 투여하게 되는 다수의 서브투여량으로서 또는 단일의 투여량으로서 제시될 수 있거나, 또는 여성 피험체의 경우, 월경 주기에 걸쳐 적절히 1일의 간격으로 투여하도록 하는 투여량으로 제시될 수 있을 것이다. 투여량과 투여 섭생은 여성과 남성 수용체에 따라 달라질 수 있다.
- <150> 그러므로, 본 발명에 의한 화합물은 치료에 사용될 수 있다.
- <151> 본 발명의 추가의 구체예는 FSH 수용체 매개 경로에 반응하는 질환의 치료에, 바람직하게는 생식 능력의 조절, 더욱 바람직하게는 불임 치료 또는 수정 방지를 위하여 사용하고자 하는 약제의 제조를 위하여 화학식 I의 테트라히드로퀴놀린 유도체 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명에 의한 화합물은 호르몬 의존성 질환, 예컨대 유방암, 전립선암 및 자궁내막증의 치료에 사용될 수 있다.

<152> 본 발명은 하기의 실시예에 의하여 예시된다.

<153> **실시예**

<154> 실시예 1

<155> 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<156> (a). 6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<157> 메시틸 옥시드 (25 ml)중의 N-Boc-1,4-페닐렌디아민 (5.0 g) 및 요오드 (1.3 g)의 혼합물을 100℃에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 Al₂O₃ (알루미나 B, act. III)상에서 용리액으

로서 헵탄/디클로로메탄 = 8/2으로 잔류물을 크로마토그래피하였다.

<158> 수율: 2.9 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 289.2

<159> (b). 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<160> 염화아세틸 (11.1 ml) 및 아세트산 무수물 (11.1 ml)을 피리딘 (22 ml) 및 디클로로메탄 (212 ml) 중의 6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (8.5 g)의 용액에 적가하였다. 18 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 2 M의 HCl 및 물로 세정하였다. 유기상을 건조(MgSO₄), 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 8/2 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<161> 수율: 6.7 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 331.2

<162> (c). 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<163> 벤젠 (150 ml)중의 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-2,2,4-트리메틸-1,2-디히드로퀴놀린 (2.4 g) 및 AlCl₃ (9.5 g)의 혼합물을 70°C에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각 (0°C)하고, 물로 반응을 종결시키고, 추가로 2 M의 NaOH 용액을 첨가하였다. 유기상을 분리, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 8/2 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<164> 수율: 1.6 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 309.2

<165> (d). 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<166> 테트라히드로푸란 (4 ml)중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg), (Boc)₂O (30 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 μl)의 혼합물을 60°C에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올 = 1/0 → 95/5 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<167> 수율: 8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 409.2

<168> 실시예 2

<169> 6-아미노-1-부티릴-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<170> (a). 6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1-부티릴-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<171> 부티릴 클로라이드 (185 μl)를 피리딘 (4 ml)중의 6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (50 mg) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 용액에 적가하였다. 18시간동안 교반후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세정하였다. 유기상을 분리, 건조 (MgSO₄) 및 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 7/3 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<172> 수율: 47 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 359.4

<173> (b). 6-아미노-1-부티릴-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<174> 벤젠 (2 ml)중의 1-부티릴-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-2,2,4-트리메틸-1,2-디히드로퀴놀린 (47 mg) 및 AlCl₃ (52 mg)의 혼합물을 60°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각 (0°C)시키고, 물로 반응을 종결시키고, 추가로 2 M의 NaOH의 용액을 첨가하였다. 유기상을 분리, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하였다.

<175> 수율: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 337.2 ;HPLC: Rt = 6.97 분. (방법 1)

<176> 실시예 3

<177> 1-아세틸-6-아미노-4-(4-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

- <178> 클로로벤젠 (2 ml)중의 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-2,2,4-트리메틸-1,2-디히드로퀴놀린 (25 mg) 및 AlCl₃ (35 mg)의 혼합물을 1 시간동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응 혼합물의 반응을 종결시키고, 추가로 2 M의 NaOH 및 에틸 아세테이트의 용액을 첨가하였다. 유기상을 분리, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다.
- <179> 수율: 20 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 343.4; HPLC: Rt = 6.16 분. (방법 1)
- <180> 실시예 4
- <181> 1-아세틸-6-아미노-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <182> AlCl₃ (35 mg)의 존재하에서 플루오로벤젠 (2 ml)을 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-2,2,4-트리메틸-1,2-디히드로퀴놀린 (25 mg)으로 Friedel-Crafts 알킬화 반응을 실시예 3에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <183> 수율: 15 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 327.4; HPLC: Rt = 5.63 분. (방법 1)
- <184> 실시예 5
- <185> 1-아세틸-6-아미노-1,2,3,4-테트라히드로-4-(4-톨릴)-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <186> AlCl₃ (35 mg)의 존재하에 톨루엔 (2 ml)을 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-2,2,4-트리메틸-1,2-디히드로퀴놀린 (25 mg)으로 Friedel-Crafts 알킬화를 실시예 3에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <187> 수율: 22 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 323.2
- <188> 실시예 6
- <189> 1-아세틸-6-(4-클로로벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <190> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg), 4-클로로벤조일 클로라이드 (11 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μl)의 혼합물을 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.5 HCl, 물, 5% 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 분리, 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.
- <191> 수율: 9.5 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 447.4; HPLC: Rt = 10.87 분. (방법 1)
- <192> 실시예 7
- <193> 1-아세틸-6-벤조일아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <194> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 벤조일 클로라이드 (9.1 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μl)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린(10 mg)의 아실화 반응은 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <195> 수율: 1.2 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 413.4; HPLC: Rt = 10.01 분. (방법 1)
- <196> 실시예 8
- <197> 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-6-(4-[트리플루오로메틸]벤조일)아미노-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <198> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드 (14 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μl)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응은 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <199> 수율: 8.9 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 481.4; HPLC: Rt = 10.76 분. (방법 1)
- <200> 실시예 9
- <201> 1-아세틸-6-(4-니트로벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

- <202> 테트라히드로푸란 (1 ml) 중의 4-니트로벤조일 클로라이드 (12 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μ l) 을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg) 의 아실화 반응은 실시예 6 에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <203> 수율: 8.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 458.4; HPLC: Rt = 10.02 분. (방법 1)
- <204> 실시예 10
- <205> 1-아세틸-4-페닐-6-(4-n-프로필벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <206> 테트라히드로푸란 (1 ml) 중의 4-n-프로필벤조일 클로라이드 (12 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μ l) 을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg) 의 아실화 반응은 실시예 6 에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <207> 수율: 6.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 455.4; HPLC: Rt = 11.19 분. (방법 1)
- <208> 실시예 11
- <209> 1-아세틸-6-(3-브로모-2,6-디메톡시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <210> 디클로로메탄 (4 ml) 중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (25 mg), 3-브로모-2,6-디메톡시벤조산 (23 mg), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (HATU) (68 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (32 μ l) 의 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 이를 0.5 M HCl, 물, 5% 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v) 을 사용하여 크로마토그래피하였다.
- <211> 수율: 28 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 551.4; HPLC: Rt = 3.75 분. (방법 2)
- <212> 실시예 12
- <213> 1-아세틸-4-페닐-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <214> 테트라히드로푸란 (1 ml) 중의 4-비페닐카르보닐 클로라이드 (16 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μ l) 을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (11 mg) 의 아실화 반응은 실시예 6 에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <215> 수율: 1.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 489.4; HPLC: Rt = 11.62 분. (방법 1)
- <216> 실시예 13
- <217> 1-아세틸-6-(4-[4-클로로페닐]벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <218> (a). 1-아세틸-6-(4-요오도벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <219> 피리딘 (4 ml) 중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (300 mg), 4-요오도벤조일 클로라이드 (520 mg) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다.
- <220> 수율: 460 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 539.4; HPLC: Rt = 10.98 분. (방법 1)
- <221> (b). 1-아세틸-6-(4-[4-클로로페닐]벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <222> 디메톡시에탄/에탄올 4:1 (5 ml) 중의 1-아세틸-6-(4-요오도벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (25 mg), 4-클로로벤젠보론산 (22 mg), 불화세슘 (14 mg), 트리페닐포스핀 (5.0 mg) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4.3 mg) 의 혼합물을 15 분간 질소를 용액에 버블링 처리하면서 교반하였다. 80°C 에서 3 시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.5 M 의 HCl, 물, 5% 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을

실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

- <223> 수율: 16 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 523.4; HPLC: Rt = 4.40 분. (방법 2)
- <224> 실시예 14
- <225> 1-아세틸-4-페닐-6-(4-[3-피리딜]벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <226> 디메톡시에탄/에탄올 4:1 (v/v) (5 ml)중의 1-아세틸-6-(4-요오도벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (25 mg), 피리딘-3-보론산-1,3-프로판디올 시클릭 에스테르 (23 mg), 불소화세슘 (14 mg), 트리페닐포스핀 (5.0 mg) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (4.3 mg)의 Suzuki 교차 커플링 반응을 실시예 13에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <227> 수율: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 490.4; HPLC: Rt = 7.11 분. (방법 1)
- <228> 실시예 15
- <229> 1-아세틸-4-페닐-6-(2-페닐-5-메톡시벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <230> (a). 1-아세틸-6-(2-브로모-5-메톡시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <231> 디클로로메탄 (4 ml)중의 HATU (68 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(32 μ l)의 존재하에 2-브로모-5-메톡시벤조산 (21 mg)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (25 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <232> 수율: 31 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 521.4; HPLC: Rt = 3.74 분. (방법 2)
- <233> (b). 1-아세틸-4-페닐-6-(2-페닐-5-메톡시벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <234> 디메톡시에탄/에탄올 4:1 (v/v) (5 ml)중의 1-아세틸-4-페닐-6-(2-브로모-5-메톡시벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (30 mg), 벤젠보론산 (25 mg), 불소화세슘 (21 mg), 트리페닐포스핀 (7.0 mg) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (6.0 mg)의 Suzuki 교차 커플링 반응을 실시예 13에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <235> 수율: 23 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 519.4; HPLC: Rt = 10.87 분. (방법 1)
- <236> 실시예 16
- <237> 1-아세틸-4-페닐-6-(2-페닐-3-메틸벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <238> (a). 1-아세틸-4-페닐-6-(2-브로모-3-메틸벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <239> 디클로로메탄 (4 ml)중의 HATU (68 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(32 μ l)의 존재하에 2-브로모-3-메틸벤조산 (19 mg)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (25 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <240> 수율: 16.3 mg. MS ESI: $[M+H]^+$ = 505.2; HPLC: Rt = 3.80 분. (방법 2)
- <241> (b). 1-아세틸-4-페닐-6-(2-페닐-3-메틸벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로 - 2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <242> 디메톡시에탄/에탄올 4:1 (v/v) (5 ml)중의 1-아세틸-4-페닐-6-(2-브로모-3-메틸벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (16 mg), 벤젠보론산 (25 mg), 불소화세슘 (21 mg), 트리페닐포스핀 (7.0 mg) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (6.0 mg)의 Suzuki 교차 커플링 반응을 실시예 13에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <243> 수율: 4.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 503.3; HPLC: Rt = 4.61 분 (방법 2)
- <244> 실시예 17
- <245> 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-6-(α -톨루엔설폰닐)아미노-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <246> 테트라히드로푸란 (25 ml)중의 α -톨루엔설폰닐 클로라이드 (12 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사

용하여 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 설폰닐화 반응을 실시예 6에 기재된 아실화 방법에 의하여 수행하였다.

<247> 수율: 9.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 463.4; HPLC: Rt = 9.49 분. (방법 1)

<248> 실시예 18

<249> 1-아세틸-4-페닐-6-(페닐아미노카르보닐)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<250> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg), 페닐 이소시아네이트 (8.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)의 혼합물을 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.5 M HCl, 물, 5% 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<251> 수율: 3.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 428.4; HPLC: Rt = 10.39 분. (방법 1)

<252> 실시예 19

<253> 1-아세틸-6-(t-부틸아미노티오카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<254> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 t-부틸 이소티오시아네이트 (7.5 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)를 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 티오우레아 형성을 실시예 18에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<255> 수율: 0.50 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 424.4; HPLC: Rt = 5.90 분. (방법 1)

<256> 실시예 20

<257> 1-아세틸-6-(4-t-부틸벤질)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 · 트리플루오로아세트산

<258> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg), 4-(t-부틸)벤질클로라이드 (6.5 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(10 μ l)의 혼합물을 50°C에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.5 HCl, 물, 5% 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<259> 수율: 3.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 455.4; HPLC: Rt = 10.00 분. (방법 1)

<260> 실시예 21

<261> 1-아세틸-4-페닐-6-(3-페닐프로피오닐)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<262> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 3-페닐프로피오닐 클로라이드 (11 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<263> 수율: 1.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 441.4; HPLC: Rt = 10.25 분. (방법 1)

<264> 실시예 22

<265> 1-아세틸-6-(2-푸로일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<266> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 2-푸로일 클로라이드 (8.5 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)를 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<267> 수율: 7.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 403.4; HPLC: Rt = 8.91 분. (방법 1)

<268> 실시예 23

- <269> 1-아세틸-6-(이소발레릴)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <270> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 이소발레릴 클로라이드 (7.8 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μl)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응은 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <271> 수율: 5.3 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 393.4; HPLC: Rt = 9.35 분. (방법 1)
- <272> 실시예 24
- <273> 1-아세틸-6-(3-[아다만탄-1-일]프로피오닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <274> 디클로로메탄 (1 ml)중의 HATU (25 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μl)의 존재하에 3-(아다만탄-1-일)프로피온산 (10 mg)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <275> 수율: 6.7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 499.4; HPLC: Rt = 12.43 분. (방법 1)
- <276> 실시예 25
- <277> 1-아세틸-6-(에틸말로닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <278> 테트라히드로푸란 (8 ml)중의 에틸말로닐 클로라이드 (147 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(314 μl)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (150 mg)의 아실화 반응은 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <279> 수율: 163 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 423.2; HPLC: Rt = 8.48 분. (방법 1)
- <280> 실시예 26
- <281> 1-아세틸-6-([4-메톡시벤질아미노]카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <282> (a). 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <283> 디옥산/물 4:1 (v/v) (12 ml)중의 1-아세틸-6-(에틸말로닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (161 mg)의 교반된 용액에 pH가 14가 될 때까지 2 M의 NaOH 용액을 적가하였다. 3.5 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 이를 에틸 아세테이트로 pH 2에서 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세정하고, 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다.
- <284> 수율: 163 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 395.2; HPLC: Rt = 7.43 분. (방법 1)
- <285> (b). 1-아세틸-6-([4-메톡시벤질아미노]카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <286> 테트라히드로푸란 (2 ml)중의 HATU (19 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16 μl)의 존재하에 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)을 사용한 4-메톡시벤질아민 (5.2 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <287> 수율: 7.3 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 514.4; HPLC: Rt = 8.80 분. (방법 1)
- <288> 실시예 27
- <289> 1-아세틸-6-([에톡시카르보닐메틸아미노]카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <290> 테트라히드로푸란 (2 ml)중의 HATU (19 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16 μl)의 존재하에 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)을 사용한 글리신 에틸 에스테르·HCl (5.3 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <291> 수율: 4.6 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 480.6; HPLC: Rt = 7.94 분. (방법 1)

- <292> 실시예 28
- <293> 1-아세틸-6-([N-에틸-N-벤질아미노]카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <294> 테트라히드로푸란 (2 ml) 중의 HATU (19 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16 μ l)의 존재하에 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)을 사용한 N-에틸벤질아민 (5.2 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <295> 수율: 7.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 512.6; HPLC: Rt = 9.36 분. (방법 1)
- <296> 실시예 29
- <297> 1-아세틸-6-([2,4-디플루오로벤질아미노]메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <298> (a). 1-아세틸-6-(브로모아세틸)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <299> 디클로로메탄 (10 ml) 중의 염화브로모아세틸 (69 μ l) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(121 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (130 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <300> 수율: 151 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 431.2
- <301> (b). 1-아세틸-6-([2,4-디플루오로벤질아미노]메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <302> 디옥산 (2 ml) 중의 1-아세틸-6-(브로모아세틸)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg), 2,4-디플루오로벤질아민 (6.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(10 μ l)의 혼합물을 40°C에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올 = 1/0 \rightarrow 95/5 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.
- <303> 수율: 5.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 492.4; HPLC: Rt = 6.74 분. (방법 1)
- <304> 실시예 30
- <305> 1-아세틸-6-([4-{1-페닐}피페라지닐]메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <306> 디옥산 (2 ml) 중의 1-아세틸-6-(브로모아세틸)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(10 μ l)을 사용한 1-페닐피페라진(7.0 μ l)의 N-알킬화 반응을 실시예 29에 기재된 방법에 의하여 실시하였다.
- <307> 수율: 8.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 511.4; HPLC: Rt = 7.01 분. (방법 1)
- <308> 실시예 31
- <309> 1-아세틸-6-([N-모르폴리노]메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <310> 디클로로메탄 (2 ml) 중의 1-아세틸-6-(브로모아세틸)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (9.0 μ l)을 사용한 모르폴린(4.0 μ l)의 N-알킬화 반응을 실시예 29에 기재된 바와 같이 실시하였다.
- <311> 수율: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 436.4; HPLC: Rt = 5.64 분. (방법 1)
- <312> 실시예 32
- <313> 1-아세틸-6-(2-티오펜메틸아미노)카르보닐-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <314> (a). 1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르
- <315> 메시틸 옥시드 (25 ml) 중의 메틸 4-아미노벤조에이트 (5.0 g) 및 요오드 (1.7 g)의 Skraup 반응을 실시예 1에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

- <316> 수율: 2.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 232.2$
- <317> (b). 1-아세틸-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르
- <318> 아세트산 무수물 (60 ml)중의 1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르 (2.3 g) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 100℃에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/1 → 1/9 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.
- <319> 수율: 2.3 g.
- <320> (c). 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산메틸 에스테르
- <321> AlCl₃ (4.4 g)의 존재하에 1-아세틸-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르 (2.3 g)을 사용한 벤젠 (60 ml)의 Friedel-Crafts 알킬화 반응을 실시예 3에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <322> 수율: 1.2 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 352.4$; HPLC: Rt = 9.72 분. (방법 1)
- <323> (d). 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산
- <324> 디옥산/물 4:1 (v/v) (50 ml)중의 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르 (1.2 g)의 교반된 용액에 pH가 12가 될 때까지 2 M의 NaOH 용액을 적가하였다. 18 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 pH 2에서 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세정하고, 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다.
- <325> 수율: 891 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 338.2$
- <326> (e). 1-아세틸-6-(2-티오펜메틸아미노)카르보닐-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <327> 디클로로메탄 (2 ml)중의 HATU (23 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19 μl)의 존재하에 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산(10 mg)을 사용한 2-티오펜메틸아민 (5.0 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <328> 수율: 3.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 433.4$; HPLC: Rt = 9.28 분. (방법 1)
- <329> 실시예 33
- <330> 1-아세틸-6-(2-[4-메톡시페닐]에틸아미노)카르보닐-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <331> 디클로로메탄 (2 ml)중의 HATU (23 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19 μl)의 존재하에 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산(10 mg)를 사용한 2-(4-메톡시페닐)에틸아민 (6.1 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <332> 수율: 9.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 457.4$; HPLC: Rt = 9.34 분. (방법 1)
- <333> 실시예 34
- <334> 1-아세틸-6-(3-이소프로폭시프로필아미노)카르보닐-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <335> 디클로로메탄 (2 ml)중의 HATU (23 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19 μl)의 존재하에 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산(10 mg)을 사용한 3-이소프로폭시프로필아민 (5.2 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <336> 수율: 8.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 437.4$; HPLC: Rt = 8.80 분. (방법 1)
- <337> 실시예 35
- <338> 1-아세틸-6-(2-[메틸티오]에틸아미노)카르보닐-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <339> 디클로로메탄 (2 ml)중의 HATU (23 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19 μl)의 존재하에 1-아세틸-4-페닐-

1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 (10 mg)을 사용한 2-(메틸티오)에틸아민 (4.1 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

- <340> 수율: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 411.4; HPLC: Rt = 3.33 분. (방법 2)
- <341> 실시예 36
- <342> 1-아세틸-6-(4-메톡시벤질옥시)카르보닐-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <343> 디클로로메탄 (2 ml)중의 HATU (23 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19 μ l)의 존재하에 1-아세틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린-6-카르복실산 (10 mg)을 사용한 4-메톡시벤질알콜 (6.2 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <344> 수율: 7.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 458.4; HPLC: Rt = 3.90 분. (방법 2)
- <345> 실시예 37
- <346> 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)옥시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <347> (a). 1,2-디히드로-6-메톡시-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <348> 메시틸 옥시드 (25 ml)중의 4-아니시딘 (5.0 g) 및 요오드 (1.7 g)의 Skraup 반응을 실시예 1에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <349> 수율: 2.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 204.2
- <350> (b). 1-아세틸-1,2-디히드로-6-메톡시-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <351> 피리딘 (60 ml)중의 1,2-디히드로-6-메톡시-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (1.7 g) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘의 냉각된 (0°C) 용액에 염화아세틸 (8 ml)을 적가하였다. 18 시간동안 교반후, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 1 M의 HCl, 물, 5% 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 디클로로메탄을 사용하여 크로마토그래피하였다.
- <352> 수율: 1.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 246.2
- <353> (c). 1-아세틸-6-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <354> AlCl₃ (3.0 g)의 존재하에 1-아세틸-1,2-디히드로-6-메톡시-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (1.8 g)를 사용한 벤젠 (25 ml)의 Fiedel-Crafts 알킬화 반응을 실시예 3에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <355> 수율: 1.9 g. HPLC: Rt = 9.62 분. (방법 1)
- <356> (d). 1-아세틸-6-히드록시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <357> 디클로로메탄 (75 ml)중의 1-아세틸-6-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.9 g)의 냉각된 (0°C) 용액에 삼불화붕소 (1.30 ml)를 적가하였다. 18 시간동안 교반후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물, 5% 수성 NaHCO₃ 및 물로 세정하고, 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다.
- <358> 수율: 950 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 310.2; HPLC: Rt = 8.41 분. (방법 1)
- <359> (e). 1-아세틸-4-페닐-6-(4-페닐벤조일)옥시-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <360> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 4-비페닐카르보닐 클로라이드 (14 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(28 μ l)를 사용한 1-아세틸-6-히드록시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <361> 수율: 8.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 490.4; HPLC: Rt = 12.81 분. (방법 1)
- <362> 실시예 38

- <363> 1-아세틸-6-(t-부틸아세틸)옥시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <364> 테트라히드로푸란 (1 ml) 중의 염화t-부틸아세틸 (9.0 μ l) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(28 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-히드록시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <365> 수율: 3.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 408.4; HPLC: Rt = 11.28 분. (방법 1)
- <366> 실시예 39
- <367> 1-아세틸-6-(시클로프로필메틸)옥시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <368> 아세트니트릴 (1 ml) 중의 1-아세틸-6-히드록시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg), 탄산세슘 (63 mg), 브롬화테트라부틸암모늄 (29 mg) 및 클로로메틸시클로프로판(8.4 μ l)의 혼합물을 50°C에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸아세테이트 = 1/0 \rightarrow 6/4 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.
- <369> 수율: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 364.2; HPLC: Rt = 10.73 분. (방법 1)
- <370> 실시예 40
- <371> 1-아세틸-6-(3-피리딜메틸)옥시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <372> 아세트니트릴 (1 ml) 중의 3-피콜릴클로라이드·HCl (12 mg), 탄산세슘 (63 mg) 및 브롬화테트라부틸암모늄 (30 mg)을 사용한 1-아세틸-6-히드록시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg)의 알킬화 반응을 실시예 39에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <373> 수율: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 401.2; HPLC: Rt = 8.40 분. (방법 1)
- <374> 실시예 41
- <375> 1-아세틸-6-에틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <376> (a). 1,2-디히드로-6-에틸-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <377> 메시틸 옥시드 (5 ml) 중의 p-에틸아닐린 (1.0 g) 및 요오드 (0.34 g)의 Skraup 반응을 실시예 1에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <378> 수율: 800 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 202.2
- <379> (b). 1-아세틸-6-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <380> 피리딘 (25 ml) 중의 염화아세틸 (3.5 ml) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘을 사용한 1,2-디히드로-6-에틸-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (800 mg)의 아실화 반응을 실시예 37에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <381> 수율: 410 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 244.2
- <382> (c). 1-아세틸-6-에틸-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <383> AlCl₃ (710 mg)의 존재하에 1-아세틸-6-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (410 mg)을 사용한 벤젠 (10 ml)의 Friedel-Crafts 알킬화 반응을 실시예 3에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <384> 수율: 407 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 322.4
- <385> 실시예 42
- <386> 1-아세틸-6-(1,1'-비페닐)-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <387> (a). 1-아세틸-6-요오도-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <388> 질산나트륨 용액 (31 mg)을 물 (2 ml) 중의 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (128 mg) 및 황산 (82 mg)의 냉각된 (0°C) 용액에 적가하였다. 0°C에서 15 분간 교반후, 요오드화칼륨 용액 (105 mg)을 첨가하였다. 18 시간 동안 교반후, 반응 혼합물을 디클로로메탄에 부었다. 유기상을 분리하고, 5%

수성 티오황산나트륨 및 물로 세정하고, 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다.

<389> 수율: 160 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 420.0

<390> (b). 1-아세틸-6-(1,1'-비페닐-일)-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<391> 디메톡시에탄/에탄올 4:1 (v/v) (5 ml)중의 1-아세틸-6-요오도-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg), (1,1'-비페닐-4-일)보론산 (28 mg), 불화세슘 (15 mg), 트리페닐포스핀 (5 mg) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4.5 mg)의 Suzuki 교차 커플링 반응을 실시예 13에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<392> 수율: 16 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 446.4; HPLC: Rt = 6.84 분. (방법 2)

<393> 실시예 43

<394> 1-아세틸-6-(4-클로로페닐)-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<395> 디메톡시에탄/에탄올 4:1 (v/v) (5 ml)중의 1-아세틸-6-요오도-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg), 4-클로로페닐보론산 (22 mg), 불화세슘 (15 mg), 트리페닐포스핀 (5 mg) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4.5 mg)의 Suzuki 교차 커플링 반응을 실시예 13에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<396> 수율: 8.6 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 404.4; HPLC: Rt = 5.94 분. (방법 2)

<397> 실시예 44

<398> 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린

<399> (a). 1-아세틸-6-아미노-1,2-디히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린

<400> 아세톤 (15 ml)중의 N-Boc-2-메틸-1,4-페닐렌디아민 (2.3 g), 황산마그네슘 (6.3 g), 4-t-부틸카테콜 (100 mg) 및 요오드 (300 mg)의 혼합물을 20 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이를 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 SiO₂상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 3/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다. 생성물인 6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1,2-디히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린을 피리딘 (1.0 ml) 및 톨루엔 (10 ml)의 혼합물중의 염화아세틸 (1.0 ml)을 사용하여 아실화시켰다. 1 시간동안 교반후, 반응 혼합물을 3% 수성 구연산 및 물로 세정하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 3/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<401> 수율: 350 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 345.4

<402> (b). 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린

<403> 벤젠 (10 ml)중의 1-아세틸-6-아미노-1,2-디히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린 (100 mg)의 가열된 (70°C) 용액에 AlCl₃ (266 mg)를 첨가하였다. 3 시간후, 혼합물을 냉각시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세정하였다. 유기상을 분리, 건조 (MgSO₄), 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 3/1 (v/v)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

<404> 수율: 75 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 323.4

<405> 실시예 45

<406> 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린

<407> 테트라히드로푸란 (5 ml)중의 4-비페닐카르보닐 클로라이드 (100 mg) 및 피리딘 (100 μl)를 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4,7-테트라메틸퀴놀린 (20 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<408> 수율: 24 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 503.4

<409> 실시예 46

- <410> 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)아미노-8-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <411> (a). 1-아세틸-6-아미노-8-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <412> 아세톤 (10 ml)중의 N-Boc-3-메톡시-1,4-페닐렌디아민 (450 mg), 황산마그네슘 (1.0 g), 4-t-부틸카테콜 (10 mg) 및 요오드 (20 mg)의 Skraup 반응, 톨루엔 (10 ml)중의 염화아세틸(250 μ l) 및 피리딘 (250 μ l)을 사용한 생성물의 아실화 반응 그리고, AlCl₃ (266 mg)를 사용한 Friedel-Crafts 알킬화 반응을 실시예 44에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <413> 수율: 71 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 339.4
- <414> (b). 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)아미노-8-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <415> 테트라히드로푸란 (5 ml)중의 4-비페닐카르보닐 클로라이드 (100 mg) 및 피리딘(100 μ l) 을 사용한 1-아세틸-6-아미노-8-메톡시-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <416> 수율: 25 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 519.4
- <417> 실시예 47
- <418> 1-아세틸-6-(2-푸로일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-4-톨릴-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <419> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 2-푸로일 클로라이드 (8.1 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(20 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <420> 수율: 12 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 417.4; HPLC: Rt = 4.90 분. (방법 2)
- <421> 실시예 48
- <422> 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-4-톨릴-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <423> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 4-비페닐카르보닐 클로라이드 (14 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(20 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <424> 수율: 9.3 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 503.4; HPLC: Rt = 6.08 분. (방법 2)
- <425> 실시예 49
- <426> 1-아세틸-6-(에틸말로닐)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-4-톨릴-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <427> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 에틸말로닐 클로라이드 (9.4 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(20 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <428> 수율: 12 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 437.4; HPLC: Rt = 4.71 분. (방법 2)
- <429> 실시예 50
- <430> 1-아세틸-6-(3,5-디브로모벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <431> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 3,5-디브로모벤조산 (10 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <432> 수율: 15.9 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 470.9; HPLC: Rt = 10.11 분. (방법 1)
- <433> 실시예 51
- <434> 1-아세틸-6-(5-브로모-2-메틸아미노벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

- <435> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 5-브로모-2-메틸아미노벤조산 (8.4 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <436> 수율: 13.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 522.1; HPLC: Rt = 8.95 분. (방법 1)
- <437> 실시예 52
- <438> 1-아세틸-6-(3,4,5-트리메톡시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <439> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (12 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <440> 수율: 14.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 503.2; HPLC: Rt = 11.26 분. (방법 1)
- <441> 실시예 53
- <442> 1-아세틸-6-(3,5-디클로로-2,6-디메톡시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <443> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 3,5-디클로로-2,6-디메톡시벤조산 (9.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <444> 수율: 15.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 541.1; HPLC: Rt = 10.92 분. (방법 1)
- <445> 실시예 54
- <446> 1-아세틸-6-(2-아세틸옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <447> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 2-아세틸옥시벤조산 (6.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <448> 수율: 1.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 471.2; HPLC: Rt = 14.35 분. (방법 1)
- <449> 실시예 55
- <450> 1-아세틸-6-(2-아세트아미도-5-브로모벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <451> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 2-아세트아미도-5-브로모벤조산 (6.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <452> 수율: 2.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 530.2; HPLC: Rt = 12.01 분. (방법 1)
- <453> 실시예 56
- <454> 1-아세틸-6-(5-브로모-2-N,N-디메틸카르바모일벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <455> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 5-브로모살리실산 (8.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <456> 수율: 3.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 580.2; HPLC: Rt = 12.53 분. (방법 1)
- <457> 실시예 57
- <458> 1-아세틸-6-(2-[4-톨릴옥시]벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <459> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 2-[4-톨릴옥시]벤조산 (8.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(22 μ l)을 사용한 1-

아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<460> 수율: 8.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 519.4; HPLC: Rt = 13.11 분. (방법 1)

<461> 실시예 58

<462> 1-아세틸-6-(2-메틸설포닐옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<463> (a). 1-아세틸-6-(2-메톡시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<464> 테트라히드로푸란 (60 ml)중의 2-메톡시벤조일 클로라이드 (1.0 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.7 ml)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.60 g)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<465> 수율: 0.65 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 443.4

<466> (b). 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<467> 디클로로메탄 (40 ml)중의 1-아세틸-6-(2-메톡시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.64 g) 용액에 BBr_3 (0.69 ml)를 적가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, TLC에 의하면 반응이 완료된 것으로 나타났다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 15 분간 교반을 지속하였다. 혼합물을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 물로 세정하였다. 유기상을 건조 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축시켰다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<468> 수율: 0.62 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 429.4

<469> (c). 1-아세틸-6-(2-메틸설포닐옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<470> 메틸설포닐 클로라이드(6.5 μl)를 사용한 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (12 mg)의 설포닐화 반응을 피리딘 (1 ml)중에서 수행하였다. 16 시간동안 교반후 TLC 분석에 의하면, 유동성이 큰 생성물로 전환된 것을 알 수 있었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세정하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4), 진공하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 = 8/2 (v/v).

<471> 수율: 8.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 507.4; HPLC: Rt = 5.03 분. (방법 2)

<472> 실시예 59

<473> 1-아세틸-6-(2-[3,5-디메틸이속사졸-4-설포닐]옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<474> 피리딘 (2 ml)중의 3,5-디메틸이속사졸-4-설포닐 클로라이드 (27 mg)를 사용한 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg)의 설포닐화 반응은 실시예 58에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<475> 수율: 14 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 588.4; HPLC: Rt = 14.46 분. (방법 1)

<476> 실시예 60

<477> 1-아세틸-6-(2-메톡시카르보닐에틸카르보닐옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린

<478> 테트라히드로푸란 (2 ml)중의 3-카르보메톡시프로피오닐 클로라이드 (14 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (40 μl)을 사용한 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.

<479> 수율: 21.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 543.6; HPLC: Rt = 6.98 분. (방법 1)

<480> 실시예 61

- <481> 1-아세틸-6-(2-[5-메틸이속사졸-3-카르보닐]옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <482> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 5-메틸이속사졸-3-카르보닐 클로라이드 (10 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 μ l)를 사용한 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (15 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <483> 수율: 4.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 538.4; HPLC: Rt = 9.84 분. (방법 1)
- <484> 실시예 62
- <485> 1-아세틸-6-(2-[2-옥사졸리디논-5-메틸]옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <486> 아세토니트릴 (1 ml)중의 5-클로로메틸-2-옥사졸리디논 (7 mg), 탄산세슘 (63 mg) 및 브롬화테트라부틸암모늄 (30 mg)을 사용한 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (20 mg)의 알킬화 반응을 실시예 39에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <487> 수율: 25 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 542.4; HPLC: Rt = 8.21 분. (방법 1)
- <488> 실시예 63
- <489> 1-아세틸-6-(2-[모르폴리노-4-카르보닐]옥시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <490> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 모르폴리노-4-카르보닐 클로라이드 (12 μ l) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-(2-히드록시벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (15 mg)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <491> 수율: 5.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 542.4; HPLC: Rt = 10.02 분. (방법 1)
- <492> 실시예 64
- <493> 1-아세틸-6-(2-페닐아미노벤조일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <494> 테트라히드로푸란 (1 ml)중의 N-페닐안트라닐산 (21 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(33 μ l)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (15 mg)의 HATU 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <495> 수율: 5.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 504.4; HPLC: Rt = 13.42 분. (방법 1)
- <496> 실시예 65
- <497> 1-아세틸-6-(2-피롤리돈-N-에틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <498> (a). 1-아세틸-6-아크릴로일아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <499> 테트라히드로푸란 (10 ml)중의 아크릴로일 클로라이드 (39 μ l) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.21 ml)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.12 g)의 아실화 반응을 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <500> 수율: 0.13 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 363.2
- <501> (b). 1-아세틸-6-(2-피롤리돈-N-에틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <502> THF (1 ml)중의 2-피롤리돈 (19 mg) 및 NaH (18 mg, 오일중 60%)의 혼합물에 THF (1 ml)중의 1-아세틸-6-아크릴로일아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (8 mg)을 첨가하였다. 18 시간동안 교반후, TLC 분석에 의하면 유동성이 큰 생성물로 전환된 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 0.5 N HCl 및 물로 세정하였다. 유기상을 건조 (Na_2SO_4), 진공하에서 농축시켰다. 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 8/2→1/1 (v/v)를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제를 수행하였다.
- <503> 수율: 4.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 448.4; HPLC: Rt = 4.51 분. (방법 2)

- <504> 실시예 66
- <505> 1-아세틸-6-(에톡시에톡시에틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <506> THF (1 ml) 중의 2-에톡시에탄올 (19 mg) 및 1-아세틸-6-아크릴로일아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (8 mg)의 Michael 첨가 반응을 실시예 65에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <507> 수율: 1.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 453.4; HPLC: Rt = 5.03 분. (방법 2)
- <508> 실시예 67
- <509> 1-아세틸-6-(2-피롤리돈-N-메톡시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <510> 테트라히드로푸란 (2 ml) 중의 HATU (29 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(33 μ l)의 존재하에 N-히드록시메틸-2-피롤리돈 (22 mg) 및 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (15 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <511> 수율: 4.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 478.4; HPLC: Rt = 5.53 분. (방법 2)
- <512> 실시예 68
- <513> 1-아세틸-6-(t-부틸카르바모일-N-[2-에톡시]카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <514> 테트라히드로푸란 (2 ml) 중의 HATU (29 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(33 μ l)의 존재하에 t-부틸-N-(2-히드록시에틸)카르바메이트 (29 μ l) 및 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (15 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <515> 수율: 11 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 538.4; HPLC: Rt = 5.32 분. (방법 2)
- <516> 실시예 69
- <517> 1-아세틸-6-(2-푸릴메톡시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <518> 테트라히드로푸란 (2 ml) 중의 HATU (29 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(33 μ l)의 존재하에 푸르푸릴 알콜 (17 μ l) 및 1-아세틸-6-(히드록시카르보닐메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (15 mg)의 축합 반응을 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <519> 수율: 7.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 475.4; HPLC: Rt = 5.30 분. (방법 2)
- <520> 실시예 70
- <521> 1-아세틸-6-([시클로프로필메틸아미노메틸카르보닐)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <522> 디클로로메탄 (1 ml) 중의 1-아세틸-6-(브로모아세틸)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (10 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(13 μ l)을 사용한 시클로프로필메틸아민 (4 μ l)의 알킬화 반응을 실시예 29에 기재된 바와 같이 실시하였다.
- <523> 수율: 6.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 535.6; HPLC: Rt = 6.29 분. (방법 2)
- <524> 실시예 71
- <525> 1-아세틸-4-(2-메톡시페닐)-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <526> (a). 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <527> 1-아세틸-6-(t-부톡시카르보닐)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (1.0 g)을 트리플루오로아세트산/CH₂Cl₂ (1/1, v/v, 25 ml)의 혼합물에 용해시키고, 이를 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 5% 수성 NaHCO₃로 세정하였다. 유기층을 분리하고, 건조(MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (25 ml)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (5.2 ml) 및 염화4-페닐벤조일

(2.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이를 실리카 겔상에서 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v)를 사용하여 크로마토그래피하였다.

- <528> 수율: 0.63 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 411.2$
- <529> (b). 1-아세틸-4-(2-메톡시페닐)-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 및 1-아세틸-4-(4-메톡시페닐)-6-(페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <530> AlCl₃ (0.50 g)의 존재하에 1-아세틸-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.50 g)을 사용하여 아니솔 (25 ml, 분자체 3 Å상에서 보관함)의 Friedel-Crafts 아실화 반응을 실시예 3에 기재되어 있는 방법에 의하여 수행하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액 : 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1, v,v)의 정제에 의하여 소량의 생성물로서 2-메톡시페닐-치환된 유도체 그리고 다량의 생성물로서 4-메톡시페닐-치환된 유도체를 얻었다.
- <531> 수율 : 46 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 518.0$ (2-메톡시페닐)
- <532> 수율: 0.20 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 518.1$ (4-메톡시페닐)
- <533> 실시예 72
- <534> 1-아세틸-4-(4-히드록시페닐)-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린
- <535> CH₂Cl₂ 중의 1-아세틸-4-(4-메톡시페닐)-6-(4-페닐벤조일)아미노-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.46 g)의 냉각된 (0°C) 용액에 질소 대기하에서 BBr₃를 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반후 전환 반응을 완료하였다. 혼합물을 냉각시키고, 염기성 pH를 얻을 때까지 1 M의 NaOH를 첨가한 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 1 M의 HCl를 사용하여 혼합물을 산성으로 만들었다. 유기층을 분리하고, 건조(MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 = 1/0 → 0/1 (v/v)를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다.
- <536> 수율: 0.13 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 504.0$
- <537> 실시예 73
- <538> 1-아세틸-6-(5-메틸니코티노일)아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4- 트리메틸퀴놀린
- <539> 디클로로메탄 (2 ml)중의 HATU (0.18 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.28 ml)의 존재하에 5-메틸 니코틴산 (0.13 g)을 사용한 1-아세틸-6-아미노-4-페닐-1,2,3,4-테트라히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린 (0.10 g)의 축합 반응은 실시예 11에 기재된 방법에 의하여 수행하였다.
- <540> 수율: 0.12 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 427.0$
- <541> 실시예 74
- <542> CHO-FSH 시험관내 생활성
- <543> 화합물의 FSH 활성은 사람 FSH 수용체로 안정하게 전달감염되고 반딧불이 루시페라제 리포터 유전자의 형질 발현을 지시하는 cAMP 반응성 성분 (CRE)/프로모터로 교차전달감염된 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포로 테스트 하였다. Gs-커플링 FSH 수용체로의 리간드의 결합에 의하면 cAMP가 증가되며, 이는 차례로 루시페라제 리포터 작제물의 트랜스활성화 증가를 유발하게 된다. 루시페라지 시그날은 발광 계수기를 사용하여 정량화하였다. 테스트 화합물의 경우, EC₅₀값 [최대값의 절반(50%)의 자극을 유발하는 테스트 화합물의 농도]를 계산하였다. 이를 위하여 소프트웨어 프로그램 GraphPad PRISM, 버전 3.0 (미국 샌디에고에 소재하는 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 사용하였다.
- <544> 모든 실시예의 화합물은 활성 (EC₅₀)이 10⁻⁵ M 미만이었다. 실시예 1, 6~13, 15, 16, 21~24, 30, 36, 37, 45, 46, 48, 50~53, 55, 57, 58, 61, 63 및 64의 화합물은 EC₅₀값이 10⁻⁷ M 미만인 것으로 나타났다.