



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0140602
(43) 공개일자 2014년12월09일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/472 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7029863(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년12월21일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2012-7019166
원출원일자(국제) 2010년12월21일
심사청구일자 2012년07월20일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년10월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/070364</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/076786
국제공개일자 2011년06월30일</p> <p>(30) 우선권주장
61/288,992 2009년12월22일 미국(US)
PCT/CN2010/078927 2010년11월19일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자
베르그하우젠, 요에르크
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게
부쉬만, 니콜레
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 1 항

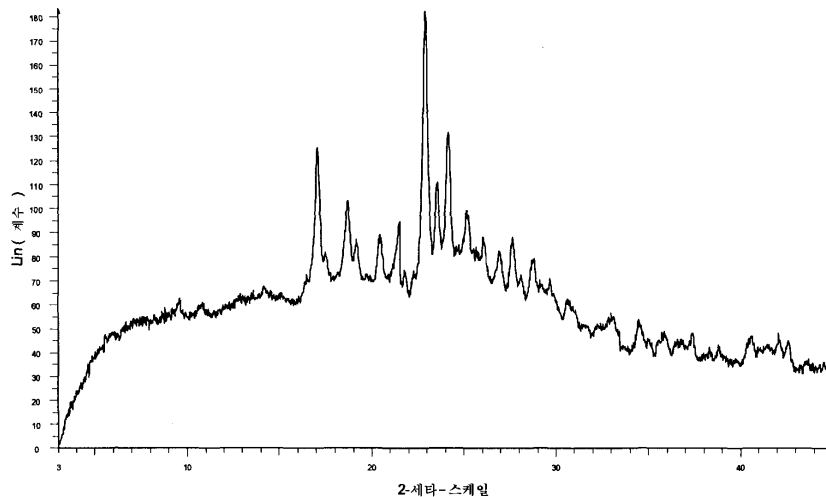
(54) 발명의 명칭 치환된 이소퀴놀린 및 퀴나졸린

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 치환된 질소 함유 비시클릭 헤테로사이클에 관한 것이다.

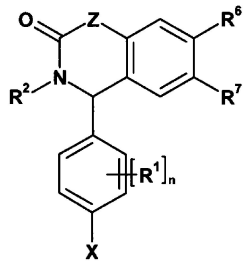
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



실시에 106 슬레이트 엽 결정질 형태 I에 대한 XRPD 데이터 (슬러리 방법)

<화학식 I>



상기 식에서, Z는 CH₂ 또는 N-R⁴이고, X, R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷ 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. 이러한 화합물은 MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 적합하다.

(72) 발명자

뤼레, 파스칼

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게

제씨에, 프랑수아

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

헤르고비치 리스츠완, 조안나

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게

홀처, 필리프

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게

야코비, 에드거

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

칼렌, 요에르크

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

마스야, 게이이찌

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게

피쑈 솔드만, 까를

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게

런, 하이샤

중국 201203 상하이 장지앙 하이-테크 파크 보원
로드 넘버 2 푸 루안 빌딩 룸 402 차이나 노바티스
인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 컴퍼니, 리미
티드

스투츠, 스테판

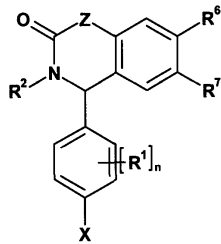
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
베크 노파르티스 파마 아게

특허청구의 범위

청구항 1

대상체에게 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, MDM2 및/또는 MDM4 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하기 위한 방법.

<화학식 I>



명세서

기술분야

[0001] 도입

[0002] 본 발명은 p53 또는 그의 변이체의, MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체 사이의 각각의 상호작용, 특히 MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체에의 결합을 억제할 수 있는 치환된 질소 함유 비시클릭 헤테로사이클, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 제약 제제, 치료 (요법 및/또는 예방 포함)에서 이러한 화합물의 용도 및 사용 방법, 및/또는 하기 구체화된 바와 같은 관련 사항에 관한 것이다. p53은 명칭 TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63의 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다. MDM2는 명칭 MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2의 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다. MDM4는 명칭 MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX의 모든 유전자 및 그의 코딩된 단백질을 지칭한다.

[0003] 단백질 p53은 세포 완전성을 제어하는 것을 돕고, 다른 반응 중, 성장 정지 또는 아포토시스 (제어된 세포 사멸)를 개시함으로써 영구적으로 손상된 세포의 증식을 예방하는 종양 억제 단백질로서 공지되어 있다. p53은 예를 들어 세포 주기 및 아포토시스를 조절하는 수많은 유전자를 조절할 수 있는 전사 인자라는 점에서 그의 효과를 매개한다. 따라서, p53은 중요한 세포 주기 억제제이다. 이들 활성화는 p53 종양 억제인자의 중요한 음성 조절제인 MDM2에 의해 철저하게 제어된다. "MDM2" (본래 종양유전자 "뮤린 이중 미세염색체 2"로부터 유래됨)는 둘 다 유전자의 명칭 뿐만 아니라 이들 유전자에 의해 코딩된 단백질 모두를 지칭한다. MDM2 단백질은 p53 종양 억제인자의 N-말단 트랜스-활성화 도메인 (TAD)을 인지하고 이에 따라 p53의 유비퀴틴-의존성 분해를 매개하는 E3 유비퀴틴 리가제로서, 및 p53 전사 활성화의 억제제로서 둘 다로 작용한다.

[0004] MDM2 단백질을 코딩하는 최초의 마우스 종양유전자는 형질변환된 마우스 세포주로부터 최초로 클로닝되었다. 상기 단백질의 인간 상동체는 이후에 확인되었고, 또한 때때로 HDM2 ("인간 이중 미세염색체 2")로 지칭된다. 종양유전자로서의 MDM2의 역할을 추가로 지지하여, 특히 연조직 육종, 골암, 예를 들어 골육종, 유방 종양, 방광암, Li-프라우메니 증후군, 뇌 종양, 횡문근육종 및 부신피질 암종 등을 비롯한 몇몇 인간 종양 및 증식성 질환 유형은 MDM2의 수준이 증가된 것으로 나타났다. MDM2 패밀리에 속하는 또 다른 단백질은 MDMX로도 공지되어 있는 MDM4이다.

[0005] 따라서, 예를 들어 영향받는 세포에서의 돌연변이, 다형성 또는 분자 결함으로 인한 MDM2/p53 비율의 조절이상 이 다수의 증식성 질환에서 발견될 수 있다. 언급된 효과의 관점에서 MDM2는 종양 억제 단백질 p53의 활성을 억제할 수 있고, 따라서 p53의 종양 억제 활성의 손실을 야기하고, 제어되지 않는 증식으로부터 세포를 지연시키는 조절 메커니즘을 억제할 수 있다. 결론적으로, 종양, 백혈병 또는 기타 증식성 질환을 유발하는 제어되지 않는 증식이 발생할 수 있다.

[0006] 따라서, p53 및 MDM2 또는 특히 그의 종양원성 변이체 사이의 상호작용을 방해하여 이에 따라 p53을 예를 들어

축적시키고/거나, 세포 주기를 정지시키고/거나, 영향받은 세포의 아포토시스를 야기하도록 하는, 제어되지 않는 종양 성장에 대한 그의 유익한 효과를 발휘하도록 할 수 있는 신규 약물에 대한 필요가 존재한다.

배경 기술

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명자들은 신규 부류의 치환된 질소 함유 비시클릭 헤테로사이클이 MDM2/p53 상호작용 (이 용어는 본원에서 MDM2/p53 상호작용 및/또는 MDM4/p53 상호작용, 특히 Hdm2/p53 및/또는 Hdm4/p53 상호작용을 포함)의 강력한 억제제를 나타내고, 따라서 상응하는 화합물이 다수의 장애, 예컨대 증식성 질환의 치료에 유용한 신규 유형의 화합물을 나타낸다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 약물로서의 이들 화합물 뿐만 아니라 상기 및 하기 제시된 다른 본 발명의 실시양태에 관한 것이다.

발명의 내용

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1에는 슬라이드 방법을 이용하여 수득된 바와 같이, 실시예 106 술페이트 염 결정질 형태 I에 대한 X선 분말 회절 데이터가 개시되어 있다.

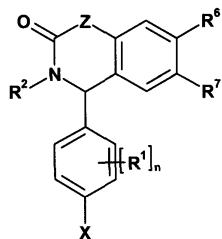
도 2에는 역용매 방법을 이용하여 수득된 바와 같이, 실시예 106 술페이트 염 결정질 형태 I에 대한 X선 분말 회절 데이터가 개시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 발명의 상세한 설명

[0011] 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 호변이성질체 및/또는 N-옥시드 및/또는 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물에 관한 것이다.

[0012] <화학식 I>



[0013] 상기 식에서,

[0014] Z는 CH₂ 또는 N-R⁴이고;

[0015] X는 할로젠이고;

[0016] R⁴는

[0017] H-

[0018] C₁-C₇-알킬-

[0019] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R⁶은

[0021] H-

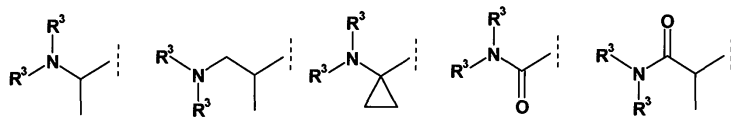
[0022] R'0-

- [0024] $(R')_2N-$
- [0025] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0026] R^7 은
- [0027] $R'O-$
- [0028] $(R')_2N-$
- [0029] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0030] 각각의 R' 는
- [0031] $H-$
- [0032] C_1-C_7 -알킬-
- [0033] C_1-C_7 -알케닐-
- [0034] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [0035] 할로- C_1-C_7 -알케닐-
- [0036] C_3-C_{12} -시클로알킬-
- [0037] 헤테로시클릴-
- [0038] 아릴-
- [0039] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-
- [0040] C_1-C_7 -알콕시- C_1-C_7 -알킬-
- [0041] 아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0042] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0043] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0044] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0045] 헤테로시클릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0046] 아릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0047] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0048] 할로- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0049] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0050] C_1-C_7 -알콕시- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0051] 아미노- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0052] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0053] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0054] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-

- [0055] 헤테로시클릴-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0056] 아릴-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0057] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0058] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0059] 아릴-카르보닐-
- [0060] C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0061] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0062] 히드록시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0063] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0064] 아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0065] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0066] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0067] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0068] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0069] 아릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0070] 카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0071] 히드록시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0072] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0073] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0074] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0075] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0076] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0077] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0078] 아릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0079] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0080] C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0081] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0082] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0083] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0084] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₁₂-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₇-알킬, 할로-C₁-C₇-알킬, 할로겐, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고;

- [0085] 각각의 R^1 은
- [0086] 할로젠-
- [0087] 시아노-
- [0088] 니트로-
- [0089] C_1-C_7 -알킬-
- [0090] C_1-C_7 -알케닐-
- [0091] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [0092] 히드록시-
- [0093] C_1-C_7 -알콕시-
- [0094] 아미노-
- [0095] N- C_1-C_7 -알킬-아미노-
- [0096] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-
- [0097] 아미노-카르보닐-아미노-
- [0098] N- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-아미노-
- [0099] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-아미노-
- [0100] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노-
- [0101] 아미노-카르보닐-
- [0102] N- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [0103] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [0104] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-
- [0105] 아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0106] N- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0107] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0108] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0109] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-N- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0110] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0111] n은 0, 1 또는 2이고;
- [0112] R^2 는
- [0113] (A) 이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해 파라-위치에서
- [0114] $(R^3)_2N-Y-$
- [0115] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는

[0116] $(R^3)_2N-Y$ -는



[0117] 로부터 선택됨)

[0118] 에 의해 치환되고,

[0119] 할로겐-

[0120] 시아노-

[0121] C_1-C_7 -알킬-

[0122] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[0123] 히드록시-

[0124] C_1-C_7 -알콕시-

[0125] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-

[0126] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

[0127] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;

[0128] 또는

[0129] (B) 이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해 파라-위치에서

[0130] 시아노-

[0131] 할로겐-

[0132] 니트로-

[0133] C_1-C_7 -알킬-

[0134] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[0135] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-

[0136] 히드록시-카르보닐-

[0137] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-

[0138] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-

[0139] C_1-C_7 -알콕시-

[0140] (C-결합된)-헤테로시클릴-

[0141] (여기서, (C-결합된)-헤테로시클릴은 비치환되거나 또는 C_1-C_7 -알킬, 할로- C_1-C_7 -알킬, 할로겐, 히드록시, C_1-C_7 -알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)

[0142] 로부터 선택된 치환기에 의해 치환되고;

[0143] 할로겐-

[0144] 시아노-

[0145] C_1-C_7 -알킬-

[0146] 할로-C₁-C₇-알킬-

[0147] 히드록시-

[0148] C₁-C₇-알콕시-

[0149] (C-결합된 또는 N-결합된)헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬- 및

[0150] 히드록시-C₁-C₇-알킬-

[0151] 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

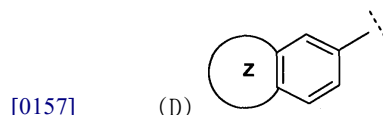
[0152] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;

[0153] 또는

[0154] (C) 이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해 오르토-위치에서 R³O-에 의해 치환되고,

[0155] 파라- 또는 메타-위치에서 메틸, 클로로, C₁-C₇-알킬-카르보닐- 또는 C₁-C₇-알콕시-카르보닐-로부터 선택된 치환기에 의해 치환된

[0156] 페닐;



[0158] (여기서, Z는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 파라 및 메타 위치에서 페닐에 환화된 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리임)

[0159] 로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클

[0160] (이는

[0161] 할로젠-

[0162] 시아노-

[0163] C₁-C₇-알킬-

[0164] 할로-C₁-C₇-알킬-

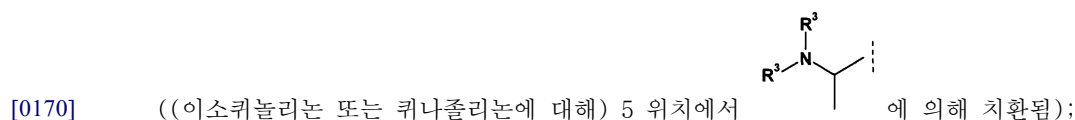
[0165] 히드록시-

[0166] C₁-C₇-알콕시-

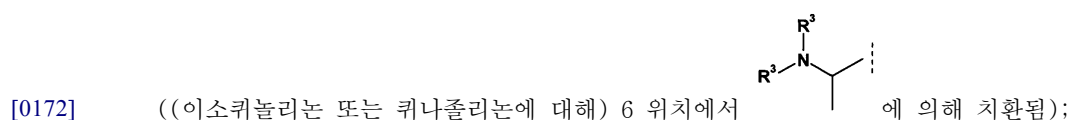
[0167] 히드록시-C₁-C₇-알킬-

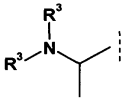
[0168] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0169] (E) 피라진-2-일



[0171] (F) 피리다진-3-일



- [0173] 또는
- [0174] (G) 피리미딘-2-일
- [0175] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 5 위치에서 에 의해 치환됨)
- [0176]로부터 선택되고,
- [0177] 여기서, 각각의 R³은
- [0178] H-
- [0179] C₁-C₇-알킬-
- [0180] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0181] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0182] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0183] 아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐
- [0184] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐
- [0185] N,N-디 C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐
- [0186] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0187] (R⁵)₂N-C₁-C₇-알킬-
- [0188] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0189] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [0190] R⁵O-C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0191] R⁵O-C₁-C₇-알킬-
- [0192] R⁵O-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0193] R⁵O-(C₁-C₇-알킬)-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0194] R⁵O-(히드록시-C₁-C₇-알킬)-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0195] (R⁵)₂N-CO-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0196] C₁-C₇-알콕시카르보닐-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0197] 히드록시카르보닐-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0198] 아미노-카르보닐-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0199] R⁵O-C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-

- [0200] $(R^5)_2N$ -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0201] R^5O -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0202] 아릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0203] 헤테로시클릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0204] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0205] 할로- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0206] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0207] 아릴-카르보닐-
- [0208] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [0209] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0210] 헤테로시클릴-
- [0211] 아릴-
- [0212] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [0213] 할로젠-
- [0214] C_1-C_7 -알킬-
- [0215] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [0216] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0217] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [0218] C_1-C_7 -알킬-술포닐-
- [0219] 아미노-술포닐-
- [0220] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노-술포닐-
- [0221] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노-술포닐-
- [0222] 아미노-카르보닐-
- [0223] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노-카르보닐-
- [0224] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [0225] 옥소=
- [0226]로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [0227]로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0228] 또는
- [0229] 2개의 R^3 은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [0230] 할로젠-

- [0231] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0232] C₁-C₇-알킬-
- [0233] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0234] 옥소=
- [0235] 히드록시-
- [0236] C₁-C₇-알콕시-
- [0237] 아미노-
- [0238] N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0239] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0240] 히드록시-카르보닐-
- [0241] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [0242] 아미노-카르보닐-
- [0243] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0244] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0245] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0246] C₁-C₇-알킬-술포닐-
- [0247] 헤테로시클릴-
- [0248] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-
- [0249] C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0250]로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0251] 각각의 R⁵는
- [0252] H-
- [0253] C₁-C₇-알킬-
- [0254] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0255] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0256] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0257] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0258] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0259] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0260] C₁-C₇-알킬-술포닐-
- [0261] 아미노-술포닐-

- [0262] N-C₁-C₇-알킬-아미노-술포닐-
- [0263] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-술포닐-
- [0264] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0265] 아미노-카르보닐-
- [0266] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0267] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0268] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [0269] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0270] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0271] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [0272] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0273] 히드록시-C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0274]로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0275] 또는
- [0276] 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, 0 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [0277] C₁-C₇-알킬-
- [0278] 옥소=
- [0279] C₁-C₇-알킬-카르보닐
- [0280] C₁-C₇-알킬-술포닐
- [0281] 히드록시-C₁-C₇-알킬
- [0282]로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0283] 단, Z가 CH₂이고, n이 0 또는 1이고, 존재하는 경우에 R¹이 오르토-클로로이고, R²가
- [0284] 파라-C₁-C₃-알킬-페닐-
- [0285] 파라-(할로-C₁-C₃-알킬)-페닐-
- [0286] 파라-C₁-C₃-알콕시-페닐-
- [0287] 파라-할로-페닐-
- [0288] 파라-니트로-페닐-
- [0289] 파라-(C₁-C₃-알콕시-카르보닐)-페닐-
- [0290] 파라-(히드록시-카르보닐)-페닐-
- [0291] (여기서, 페닐은 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 치환기는 할로 및 메틸로부터 독립

적으로 선택됨)

- [0292]로부터 선택된 것인 경우에,
- [0293] R^6 및 R^7 은 둘 다 에톡시 또는 메톡시는 아니다.
- [0294] 화학식 I의 화합물 또는 화합물들이 언급되는 어떠한 경우든, 이것은 또한 추가로 이러한 화합물의 N-옥시드, 그의 호변이성질체 및/또는 그의 (바람직하게는 제약상 허용되는) 염을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0295] 본 명세서를 이해하기 위한 목적으로, 하기 정의가 적용될 것이고 적절한 경우에는 언제라도 단수형으로 사용된 용어는 또한 복수형도 포함할 것이고, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.
- [0296] 본원에 사용된 "화학식 (I)"은 또한 "화학식 I"을 의미한다. 이러한 용어는 교환 가능하게 사용된다.
- [0297] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 20개 이하의 탄소 원자를 갖는, 완전 포화된, 단일 또는 다수 분지화를 포함하는 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 알킬은 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전형적으로, 알킬 기는 1 내지 7개, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소를 갖는다.
- [0298] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소 탄소 이중 결합을 함유하는 20개 이하의 탄소 원자를 갖는, 단일 또는 다중 분지화를 포함하는 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 알케닐은 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 모이어티를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 에테닐, 프로페닐, 프로페닐렌, 알릴 및 1,4-부타디에닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0299] 본원에 사용된 용어 "할로-알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로젠 기에 의해 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 할로-알킬은 모노-할로-알킬, 디-할로-알킬, 또는 퍼-할로-알킬을 포함하는 폴리-할로-알킬일 수 있다. 모노-할로-알킬은 알킬 기 내에 1개의 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가지고 있을 수 있다. 디-할로-알킬 및 폴리-할로-알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자, 또는 상이한 할로 기의 조합을 가지고 있을 수 있다. 전형적으로 폴리-할로-알킬은 최대 12개 또는 10개 또는 8개 또는 6개 또는 4개 또는 3개 또는 2개의 할로 기를 함유한다. 할로-알킬의 비제한적 예는 플루오로-메틸, 디-플루오로-메틸, 트리-플루오로-메틸, 클로로-메틸, 디-클로로-메틸, 트리-클로로-메틸, 펜타-플루오로-에틸, 헵타-플루오로-프로필, 디-플루오로-클로로-메틸, 디-클로로-플루오로-메틸, 디-플루오로-에틸, 디-플루오로-프로필, 디-클로로-에틸 및 디클로로-프로필을 포함한다. 퍼-할로-알킬은 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 알킬을 지칭한다.
- [0300] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬", 또는 "히드록시에틸", "히드록시프로필" 등은 1개 이상, 바람직하게는 1개의 히드록시기에 의해 치환된, 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다.
- [0301] 본원에 사용된 용어 "할로젠" (또는 "할로")은 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 지칭한다. X와 관련하여, 할로젠은 바람직하게는 클로로 또는 브로모, 보다 바람직하게는 클로로이다. (B)와 관련하여, 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜의 치환기로서의 할로젠은 바람직하게는 아이오도이다.
- [0302] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전형적으로, 알콕시 기는 1 내지 7개, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소를 갖는다.
- [0303] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 또는 부분 포화된, 모노시클릭, 융합된 폴리시클릭, 또는 스피로 폴리시클릭, 카르보사이클 당 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 카르보사이클을 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 시클로알킬은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 또는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 시클로알킬은 "아릴"을 포함하지 않는다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 비시클릭 탄화수소 기는 옥타히드로인딜, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실,

비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸 또는 비시클로[2.2.2]옥틸을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소 기는 아다만틸을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 지칭한다.

[0304] 용어 "아릴"은 고리 부분에서 6 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 전형적으로, 아릴은 6 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 아릴이다. 또한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단일 방향족 고리 또는 함께 융합된 다중 방향족 고리일 수 있는 방향족 치환기를 지칭한다. 비제한적 예는 페닐 또는 나프틸을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "아릴"은 바람직하게는 페닐을 지칭한다.

[0305] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 불포화 (고리(들) 중에 가능한 가장 높은 수의 공액 이중 결합을 가지며, 이에 따라 또한 헤테로아릴로도 불림), 포화 (또한 포화 헤테로시클릴로도 불림) 또는 부분 포화 고리 또는 고리계, 예를 들어 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14 또는 15-원 트리시클릭 고리계를 지칭하고, N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴은 융합되거나 가교된 고리 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다.

[0306] 본원의 한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 고리 원자를 포함하고 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 불포화, 포화 또는 부분 포화 고리 또는 고리계를 의미하고, 여기서 N 및 S는 여기서 달리 언급되지 않는 한, 또한 임의로 산화될 수 있고, 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 N 원자 및/또는 1개의 S 원자 및/또는 1개의 O 원자를 함유할 수 있다.

[0307] 헤테로사이클의 예는 옥시라닐, 아지리닐, 아지리디닐, 1,2-옥사티올라닐, 티에닐, 푸라닐, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조이속사졸릴, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리다지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 인돌리지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 특히 1,4-디아제파닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 쿠마릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 옥타히드로이소퀴놀릴, 디벤조푸라닐, 벤조티오펜, 디벤조티오펜, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살릴 (= 퀴녹살리닐), 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 푸라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 크로마닐, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥산-6-일, 티오크로메닐 및 이소티오크로메닐을 포함한다.

[0308] R'와 관련하여, 용어 "헤테로시클릴-"은 바람직하게는 5 내지 6-원 모노시클릭 불포화, 부분 포화 또는 포화 고리계를 지칭한다. 예는 피리딜, 이미다졸리디닐, 피롤린디일, 피리미디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 및 모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0309] (B)와 관련하여, 용어 "(C-결합된)-헤테로시클릴-"은 바람직하게는 5- 내지 6-원 모노시클릭 불포화 또는 부분 포화 고리계를 지칭한다. 예는 피라졸릴, 이미다졸, 트리아졸 및 테트라졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0310] (D)와 관련하여, 용어 "(C-결합된)-헤테로시클릴-"은 바람직하게는 불포화된 9- 내지 11-원 비시클릭 또는 부분 포화 고리계를 지칭한다. 예는 인다졸릴, 인돌릴, 벤조이속사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티오펜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0311] R³과 관련하여, 용어 "헤테로시클릴-"은 바람직하게는 불포화된 5 내지 6-원 모노시클릭, 부분 포화 또는 포화 고리계를 지칭한다. 예는 피리딜, 피리미디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤린디일, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 푸라닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티오모르폴리닐 및 모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0312] R³과 관련하여, 2개의 R³은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 용어 "헤테로시클릴-"은 바람직하게는 불포화된 4, 5 또는 6-원 모노시클릭, 부분 포화 또는 포화 고리계를 지칭

한다. 예는 아제티디닐, 피라졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤린디일, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티오모르폴리닐 및 모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0313] R^5 와 관련하여, 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 용어 "헤테로시클릭-"은 바람직하게는 5, 6 또는 7-원 모노시클릭 부분 포화 또는 포화 고리계를 지칭한다. 예는 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤린디일, 이미다졸리디닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 및 디-아제파닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0314] 본원에 사용된 용어 "옥시"는 -O- 연결 기를 지칭한다.

[0315] 본원에 사용된 모든 치환기는 이들이 구성된 관능기 (관능기들)의 순서를 보여주는 방식으로 나타내어진다. 관능기는 상기 본원에 정의되어 있다. 그의 부착 지점은 하이픈 (-)으로 표시되며, 여기서 상기 하이픈은 단일 결합 또는 등호 (=)를 나타내고, 상기 등호는 적절하게는 이중 결합을 나타낸다.

[0316] "C-결합된"은 예를 들어 (C-결합된)-헤테로시클릭-에서 탄소 원자를 통해 부착되는 것을 의미한다.

[0317] "N-결합된"은 예를 들어 (N-결합된)-헤테로시클릭-에서 질소 원자를 통해 부착되는 것을 의미한다.

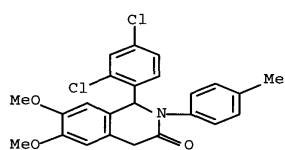
[0318] 달리 언급되지 않는 한, *는 부착 지점을 나타낸다.

[0319] 본원에 사용된 용어 "보호된 히드록시"는 "보호기"를 보유하는 히드록시 관능기를 지칭한다. 본원의 범주 내에서, 본원에서 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 목적하는 특정한 최종 생성물의 구성성분이 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"로 명시하며, 예를 들어 보호기는 구체적으로 언급되는 경우에 화학식 I의 화합물의 일부일 수 있다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 그의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, 및 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특성은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해 또는 별법으로는 생리학적 조건 하에 (예를 들어, 효소적 절단에 의해) 쉽게 제거될 수 있다는 점이다 (즉, 원치 않는 2차 반응의 발생 없음).

[0320] 용어 "및/또는 그의 N-옥시드, 그의 호변이성질체 및/또는 그의 (바람직하게는 제약상 허용되는) 염"은 특히 화학식 I의 화합물이 그 자체로 존재하거나, 또는 그의 N-옥시드와의 혼합물로, (예를 들어 케토-에놀, 락탐-락팀, 아마이드-이미드산 또는 엔아민-이민 호변이성질현상으로 인한) 호변이성질체로서 또는 (예를 들어 등가 반응으로 야기된) 그의 호변이성질체와의 혼합물로, 또는 화학식 I의 화합물의 염 및/또는 임의의 이들의 형태 또는 둘 이상의 이러한 형태의 혼합물로서 존재할 수 있음을 의미한다.

[0321] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특징을 다른 명시된 특징과 조합하여 추가의 실시양태를 제공할 수 있음을 인지할 것이다.

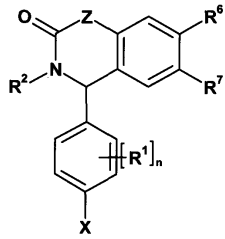
[0322] 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물이 제공되고, 단 화학식 I의 화합물은



이 아니다.

[0323] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 호변이성질체 및/또는 N-옥시드 및/또는 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물이 제공된다:

[0324] <화학식 I>



[0325]

[0326] 상기 식에서,

[0327] Z는 CH₂ 또는 N-R⁴이고;

[0328] X는 할로겐이고;

[0329] R⁴는

[0330] H-

[0331] C₁-C₄-알킬-

[0332] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0333] R⁶은

[0334] H-

[0335] R'O-

[0336] (R')₂N-

[0337] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0338] R⁷은

[0339] R'O-

[0340] (R')₂N-

[0341] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0342] 각각의 R'는

[0343] H-

[0344] C₁-C₆-알킬-

[0345] C₁-C₆-알케닐-

[0346] 할로-C₁-C₄-알킬-

[0347] 할로-C₁-C₄-알케닐-

[0348] C₃-C₇-시클로알킬-

[0349] 헤테로시클릴-

[0350] 아릴-

[0351] 히드록시-C₁-C₄-알킬-

- [0352] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-
- [0353] 아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0354] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0355] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0356] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [0357] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [0358] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [0359] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0360] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0361] 히드록시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0362] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0363] 아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0364] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0365] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0366] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [0367] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0368] 아릴-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0369] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0370] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0371] 아릴-카르보닐-
- [0372] C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0373] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0374] 히드록시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0375] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0376] 아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0377] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0378] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0379] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0380] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0381] 아릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-

- [0382] 카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0383] 히드록시-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0384] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0385] 아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0386] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0387] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0388] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0389] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0390] 아릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0391] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0392] C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0393] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0394] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0395] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0396] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₇-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0397] 각각의 R¹은
- [0398] 할로젠-
- [0399] 시아노-
- [0400] 니트로-
- [0401] C₁-C₄-알킬-
- [0402] C₁-C₄-알케닐-
- [0403] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0404] 히드록시-
- [0405] C₁-C₄-알콕시-
- [0406] 아미노-
- [0407] N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0408] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0409] 아미노-카르보닐-아미노-
- [0410] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-아미노-
- [0411] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-아미노-

[0412] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-

[0413] 아미노-카르보닐-

[0414] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-

[0415] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-

[0416] 히드록시-C₁-C₄-알킬-

[0417] 아미노-C₁-C₄-알킬-

[0418] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-

[0419] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-

[0420] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-

[0421] C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-

[0422] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

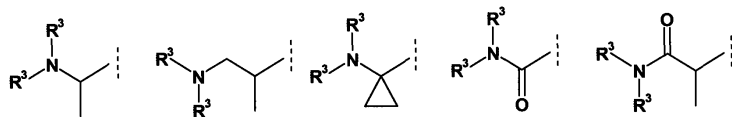
[0423] n은 0, 1 또는 2이고;

[0424] R²는

[0425] (A) (R³)₂N-Y-

[0426] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는

[0427] (R³)₂N-Y-는



로부터 선택됨)

[0429] 에 의해 치환되고,

[0430] 할로젠-

[0431] 시아노-

[0432] C₁-C₄-알킬-

[0433] 할로-C₁-C₄-알킬-

[0434] 히드록시-

[0435] C₁-C₄-알콕시-

[0436] 히드록시-C₁-C₄-알킬-

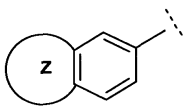
[0437] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

[0438] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;

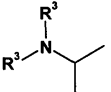
[0439] 또는

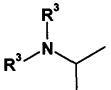
[0440] (B) 파라-위치에서

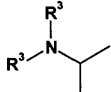
[0441] 시아노-

- [0442] 할로젠-
- [0443] 니트로-
- [0444] C₁-C₄-알킬-
- [0445] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0446] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [0447] 히드록시-카르보닐-
- [0448] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [0449] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0450] C₁-C₄-알콕시-
- [0451] (C-결합된)-헤테로시클릴-
- [0452] (여기서, (C-결합된)-헤테로시클릴은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [0453] 로부터 선택된 치환기에 의해 치환되고;
- [0454] 할로젠-
- [0455] 시아노-
- [0456] C₁-C₄-알킬-
- [0457] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0458] 히드록시-
- [0459] C₁-C₄-알콕시-
- [0460] (C-결합된 또는 N-결합된)헤테로시클릴- C₁-C₄-알킬- 및
- [0461] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [0462] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [0463] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;
- [0464] 또는
- [0465] (C) 오르토-위치에서 R³O-에 의해 치환되고,
- [0466] 파라- 또는 메타-위치에서 메틸, 클로로, C₁-C₄-알킬-카르보닐- 또는 C₁-C₄-알콕시-카르보닐-로부터 선택된 치환기에 의해 치환된
- [0467] 페닐;
- [0468] (D) 
- [0469] (여기서, Z는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 파라 및 메타 위치에서 페닐에 환화된 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리임)
- [0470] 로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클

- [0471] (이는
- [0472] 할로젠-
- [0473] 시아노-
- [0474] C₁-C₄-알킬-
- [0475] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0476] 히드록시-
- [0477] C₁-C₄-알콕시-
- [0478] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [0479]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨);
- [0480] (E) 피라진-2-일

- [0481] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 5 위치에서 에 의해 치환됨);
- [0482] (F) 피리다진-3-일

- [0483] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 6 위치에서 에 의해 치환됨);
- [0484] 또는
- [0485] (G) 피리미딘-2-일

- [0486] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 5 위치에서 에 의해 치환됨)
- [0487]로부터 선택되고,
- [0488] 여기서, 각각의 R³은
- [0489] H-
- [0490] C₁-C₄-알킬-
- [0491] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [0492] C₃-C₇-시클로알킬-
- [0493] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0494] 아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [0495] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [0496] N,N-디 C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [0497] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-

- [0498] $(R^5)_2N-C_1-C_4$ -알킬-
- [0499] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0500] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬-카르보닐-
- [0501] $R^5O-C_3-C_7$ -시클로알킬-
- [0502] $R^5O-C_1-C_4$ -알킬-
- [0503] $R^5O-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0504] $R^5O-(C_1-C_4$ -알킬)- C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0505] $R^5O-(\text{히드록시-}C_1-C_4$ -알킬)- C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0506] $(R^5)_2N-CO-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0507] C_1-C_4 -알콕시카르보닐- C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0508] 히드록시카르보닐- C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0509] 아미노-카르보닐- C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0510] $R^5O-C_3-C_7$ -시클로알킬-카르보닐-
- [0511] $(R^5)_2N$ -카르보닐- C_1-C_4 -알킬-
- [0512] R^5O -카르보닐- C_1-C_4 -알킬-
- [0513] 아릴- C_1-C_4 -알킬-
- [0514] 헤테로시클릴- C_1-C_4 -알킬-
- [0515] C_1-C_4 -알킬-카르보닐-
- [0516] 할로- C_1-C_4 -알킬-카르보닐-
- [0517] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0518] 아릴-카르보닐-
- [0519] C_3-C_7 -시클로알킬-카르보닐-
- [0520] C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [0521] 헤테로시클릴-
- [0522] 아릴-
- [0523] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_7 -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [0524] 할로젠-
- [0525] C_1-C_4 -알킬-

- [0526] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0527] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0528] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [0529] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [0530] 아미노-술포닐-
- [0531] N-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [0532] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [0533] 아미노-카르보닐-
- [0534] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [0535] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [0536] 옥소=
- [0537] 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [0538] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0539] 또는
- [0540] 2개의 R³은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 N 헤테로원자를 임의로 함유하고 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [0541] 할로겐-
- [0542] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [0543] C₁-C₄-알킬-
- [0544] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0545] 옥소=
- [0546] 히드록시-
- [0547] C₁-C₄-알콕시-
- [0548] 아미노-
- [0549] N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0550] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0551] 히드록시-카르보닐-
- [0552] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [0553] 아미노-카르보닐-
- [0554] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [0555] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-

- [0556] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0557] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [0558] 헤테로시클릴-
- [0559] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-
- [0560] C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0561]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0562] 각각의 R⁵는
- [0563] H-
- [0564] C₁-C₄-알킬-
- [0565] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [0566] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [0567] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0568] 아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0569] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0570] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [0571] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [0572] 아미노-술포닐-
- [0573] N-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [0574] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [0575] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0576] 아미노-카르보닐-
- [0577] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [0578] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [0579] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [0580] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0581] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [0582] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [0583] C₃-C₇-시클로알킬-
- [0584] 히드록시-C₃-C₇-시클로알킬-
- [0585]로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0586] 또는

[0587] 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 N 헤테로원자를 임의로 함유하고/거나 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는

[0588] C_1-C_4 -알킬-

[0589] 옥소=

[0590] C_1-C_4 -알킬-카르보닐

[0591] C_1-C_4 -알킬-술포닐

[0592] 히드록시- C_1-C_4 -알킬

[0593]로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0594] 단, Z가 CH_2 이고, n이 0 또는 1이고, 존재하는 경우에 R^1 이 오르토-클로로이고, R^2 가

[0595] 파라- C_1-C_3 -알킬-페닐-

[0596] 파라-(할로- C_1-C_3 -알킬)-페닐-

[0597] 파라- C_1-C_3 -알콕시-페닐-

[0598] 파라-할로-페닐-

[0599] 파라-니트로-페닐-

[0600] 파라-(C_1-C_3 -알콕시-카르보닐)-페닐-

[0601] 파라-(히드록시-카르보닐)-페닐-

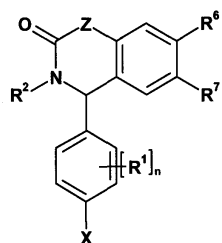
[0602] (여기서, 페닐은 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 치환기는 할로 및 메틸로부터 독립적으로 선택됨)

[0603]로부터 선택된 것인 경우에,

[0604] R^6 및 R^7 은 둘 다 에톡시 또는 메톡시는 아니다.

[0605] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 호변이성질체 및/또는 N-옥시드 및/또는 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물에 관한 것이다.

[0606] <화학식 I>



[0607]

[0608] 상기 식에서,

[0609] Z는 CH_2 또는 $N-R^4$ 이고;

[0610] X는 할로젠이고;

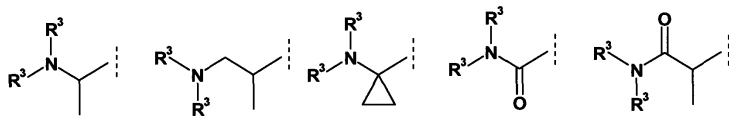
[0611] R^4 는

- [0612] H-
- [0613] C₁-C₇-알킬-
- [0614] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0615] R⁶은
- [0616] H-
- [0617] R'O-
- [0618] (R')₂N-
- [0619] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0620] R⁷은
- [0621] R'O-
- [0622] (R')₂N-
- [0623] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0624] R'는
- [0625] H-
- [0626] C₁-C₇-알킬-
- [0627] C₁-C₇-알케닐-
- [0628] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0629] 할로-C₁-C₇-알케닐-
- [0630] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0631] 헤테로시클릴-
- [0632] 아릴-
- [0633] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0634] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-
- [0635] 아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0636] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0637] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0638] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [0639] 헤테로시클릴-C₁-C₇-알킬-
- [0640] 아릴-C₁-C₇-알킬-
- [0641] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0642] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-

- [0643] 히드록시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0644] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0645] 아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0646] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0647] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0648] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [0649] 헤테로시클릴-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0650] 아릴-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0651] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0652] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0653] 아릴-카르보닐-
- [0654] C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0655] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0656] 히드록시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0657] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0658] 아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0659] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0660] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0661] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0662] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0663] 아릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0664] 카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0665] 히드록시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0666] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0667] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0668] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0669] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0670] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0671] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0672] 아릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-

- [0673] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0674] C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0675] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0676] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0677] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0678] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₁₂-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₇-알킬, 할로-C₁-C₇-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0679] R¹은
- [0680] 할로젠-
- [0681] 시아노-
- [0682] 니트로-
- [0683] C₁-C₇-알킬-
- [0684] C₁-C₇-알케닐-
- [0685] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0686] 히드록시-
- [0687] C₁-C₇-알콕시-
- [0688] 아미노-
- [0689] N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0690] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0691] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0692] 아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0693] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0694] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0695] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0696] C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0697] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0698] n은 0 내지 2이고;
- [0699] R²는
- [0700] (A) 파라-위치에서
- [0701] (R³)₂N-Y-
- [0702] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는

[0703] $(R^3)_2N-Y$ -는



[0704] 로부터 선택됨)

[0705] 에 의해 치환되고,

[0706] 할로젠-

[0707] 시아노-

[0708] C_1-C_7 -알킬-

[0709] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[0710] 히드록시-

[0711] C_1-C_7 -알콕시-

[0712] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-

[0713] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

[0714] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;

[0715] 또는

[0716] (B) 파라-위치에서

[0717] 시아노-

[0718] 할로젠-

[0719] 니트로-

[0720] C_1-C_7 -알킬-

[0721] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[0722] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-

[0723] 히드록시-카르보닐-

[0724] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-

[0725] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-

[0726] C_1-C_7 -알콕시-

[0727] (C-결합된)-헤테로시클릴-

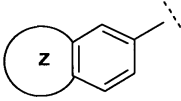
[0728] (여기서, (C-결합된)-헤테로시클릴은 비치환되거나 또는 C_1-C_7 -알킬, 할로- C_1-C_7 -알킬, 할로젠, 히드록시, C_1-C_7 -알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)

[0729] 로부터 선택된 치환기에 의해 치환되고;

[0730] 할로젠-

[0731] 시아노-

[0732] C_1-C_7 -알킬-

- [0733] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0734] 히드록시-
- [0735] C₁-C₇-알콕시-
- [0736] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0737] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [0738] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;
- [0739] 또는
- [0740] (C) 오르토-위치에서 R³O-에 의해 치환되고,
- [0741] 파라- 또는 메타-위치에서 메틸, 클로로로부터 선택된 치환기에 의해 치환된
- [0742] 페닐;
- [0743] 또는
- [0744] (D) 
- [0745] (여기서, Z는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 파라 및 메타 위치에서 페닐에 환화된 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리임)
- [0746] 로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클
- [0747] (이는
- [0748] 할로젠-
- [0749] 시아노-
- [0750] C₁-C₇-알킬-
- [0751] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0752] 히드록시-
- [0753] C₁-C₇-알콕시-
- [0754] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0755] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨)
- [0756] 로부터 선택되고;
- [0757] 여기서, R³은
- [0758] H-
- [0759] C₁-C₇-알킬-
- [0760] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0761] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0762] (R⁵)₂N-C₁-C₇-알킬-

- [0763] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0764] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-카르보닐-
- [0765] $R^5O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-
- [0766] $R^5O-C_1-C_7$ -알킬-
- [0767] $R^5O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0768] $R^5O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-카르보닐-
- [0769] $(R^5)_2N$ -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0770] R^5O -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0771] 아릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0772] 헤테로시클릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0773] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0774] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [0775] 아릴-카르보닐-
- [0776] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [0777] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0778] 헤테로시클릴-
- [0779] 아릴-
- [0780] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [0781] 할로젠-
- [0782] C_1-C_7 -알킬-
- [0783] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [0784] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0785] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [0786] C_1-C_7 -알킬-술포닐-
- [0787] 아미노-술포닐-
- [0788] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노-술포닐-
- [0789] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노-술포닐-
- [0790] 아미노-카르보닐-
- [0791] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노-카르보닐-

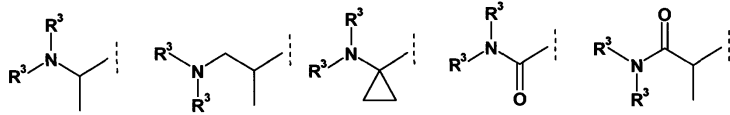
- [0792] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0793] 옥소=
- [0794] 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [0795] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0796] 또는
- [0797] 2개의 R³은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [0798] 할로겐-
- [0799] C₁-C₇-알킬-
- [0800] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0801] 옥소=
- [0802] 히드록시-
- [0803] C₁-C₇-알콕시-
- [0804] 아미노-
- [0805] N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0806] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0807] 히드록시-카르보닐-
- [0808] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [0809] 아미노-카르보닐-
- [0810] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0811] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0812] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [0813] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-
- [0814] C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0815] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0816] R⁵는
- [0817] H-
- [0818] C₁-C₇-알킬-
- [0819] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0820] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0821] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0822] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-

- [0823] C₁-C₇-알킬-술포닐-
- [0824] 아미노-술포닐-
- [0825] N-C₁-C₇-알킬-아미노-술포닐-
- [0826] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-술포닐-
- [0827] 아미노-카르보닐-
- [0828] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0829] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [0830] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [0831] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0832] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0833] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [0834] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0835] 또는
- [0836] 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S 로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [0837] C₁-C₇-알킬-
- [0838] 옥소=
- [0839] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0840] 단, Z가 CH₂이고, n이 0이고, R²가
- [0841] 파라-C₁-C₃-알킬-페닐-
- [0842] 파라-(할로-C₁-C₃-알킬)-페닐-
- [0843] 파라-C₁-C₃-알콕시-페닐-
- [0844] 파라-할로-페닐-
- [0845] 파라-니트로-페닐-
- [0846] 파라-(C₁-C₃-알콕시-카르보닐)-페닐-
- [0847] 파라-(히드록시-카르보닐)-페닐-
- [0848] (여기서, 페닐은 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨)
- [0849] 로부터 선택된 것인 경우에,
- [0850] R⁶ 및 R⁷은 둘 다 에톡시 또는 메톡시는 아니다.
- [0851] 또 다른 실시양태에서,
- [0852] Z는 CH₂이다.
- [0853] 또 다른 실시양태에서

- [0854] Z는 $N-R^4$ 이다.
- [0855] 또 다른 실시양태에서
- [0856] Z는 $N-R^4$ 이고; 여기서
- [0857] R^4 는
- [0858] H-
- [0859] C_1-C_4 -알킬-
- [0860] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0861] 또 다른 실시양태에서,
- [0862] R^6 은 $R'O$ -로부터 선택되고,
- [0863] R^7 은 $R'O$ -로부터 선택된다.
- [0864] 또 다른 실시양태에서,
- [0865] R^6 은 H-로부터 선택되고,
- [0866] R^7 은 $(R')_2N$ -으로부터 선택된다.
- [0867] 또 다른 실시양태에서,
- [0868] R' 는
- [0869] H-
- [0870] C_1-C_7 -알킬-
- [0871] C_1-C_7 -알케닐-
- [0872] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [0873] C_3-C_{12} -시클로알킬-
- [0874] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-
- [0875] C_1-C_7 -알콕시- C_1-C_7 -알킬-
- [0876] 아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0877] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0878] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [0879] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0880] 헤테로시클릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0881] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0882] 카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0883] 히드록시-카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0884] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐- C_1-C_7 -알킬-

- [0885] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0886] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0887] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0888] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [0889] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0890] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0891] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₁₂-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₇-알킬, 할로-C₁-C₇-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0892] 또 다른 실시양태에서,
- [0893] R'는
- [0894] H-
- [0895] C₁-C₄-알킬-
- [0896] C₁-C₄-알케닐-
- [0897] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0898] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [0899] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₂-알킬-
- [0900] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0901] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₁₂-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0902] 또 다른 실시양태에서,
- [0903] R¹은
- [0904] 할로젠-
- [0905] 시아노-
- [0906] 니트로-
- [0907] C₁-C₇-알킬-
- [0908] C₁-C₇-알케닐-
- [0909] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [0910] 아미노-
- [0911] N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0912] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [0913] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [0914] 아미노-C₁-C₇-알킬-

- [0915] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0916] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0917] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [0918] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0919] 또 다른 실시양태에서,
- [0920] R¹은
- [0921] 할로젠-
- [0922] 시아노-
- [0923] 니트로-
- [0924] C₁-C₄-알킬-
- [0925] C₁-C₄-알케닐-
- [0926] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [0927] 아미노-
- [0928] N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0929] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [0930] 히드록시-C₁-C₂-알킬-
- [0931] 아미노-C₁-C₂-알킬-
- [0932] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₂-알킬-
- [0933] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₂-알킬-
- [0934] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₂-알킬-
- [0935] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0936] 또 다른 실시양태에서,
- [0937] n은 0 내지 1이다.
- [0938] 또 다른 실시양태에서,
- [0939] n은 0이다.
- [0940] 또 다른 실시양태에서,
- [0941] R²는
- [0942] 파라-위치에서
- [0943] (R³)₂N-Y-
- [0944] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는
- [0945] (R³)₂N-Y-는



로부터 선택됨)

에 의해 치환되고,

할로겐-

시아노-

C₁-C₇-알킬-

할로-C₁-C₇-알킬-

히드록시-

C₁-C₇-알콕시-

히드록시-C₁-C₇-알킬

로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜

로부터 선택된다.

또 다른 실시양태에서,

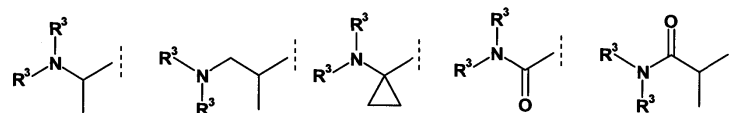
R²는

파라-위치에서

(R³)₂N-Y-

(여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는

(R³)₂N-Y-는



로부터 선택됨)

에 의해 치환되고,

할로겐-

시아노-

C₁-C₄-알킬-

할로-C₁-C₄-알킬-

히드록시-

C₁-C₄-알콕시-

히드록시-C₁-C₄-알킬

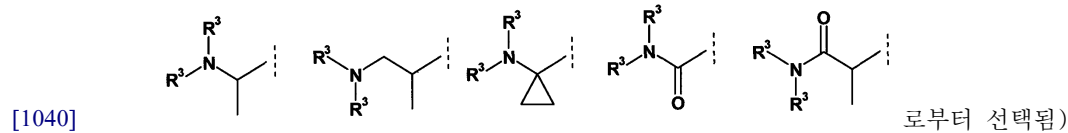
로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜

- [0975]로부터 선택되고,
- [0976]여기서
- [0977] R^3 은
- [0978]H-
- [0979] C_1-C_7 -알킬-
- [0980] C_3-C_{12} -시클로알킬-
- [0981] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-
- [0982] $(R^5)_2N-C_1-C_7$ -알킬-
- [0983] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0984] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-카르보닐-
- [0985] $R^5O-C_1-C_7$ -알킬-
- [0986] $(R^5)_2N$ -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0987] R^5O -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [0988]아릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0989]헤테로시클릴- C_1-C_7 -알킬-
- [0990] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0991]헤테로시클릴-카르보닐-
- [0992] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [0993]헤테로시클릴-
- [0994](여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [0995]할로-
- [0996] C_1-C_7 -알킬-
- [0997]할로- C_1-C_7 -알킬-
- [0998] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [0999] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [1000] C_1-C_7 -알킬-술포닐-
- [1001]N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1002]옥소=
- [1003]로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [1004]로부터 독립적으로 선택되거나,

- [1005] 또는
- [1006] 2개의 R^3 은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [1007] C_1-C_7 -알킬-
- [1008] 옥소=
- [1009] 히드록시-
- [1010] 아미노-
- [1011] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-
- [1012] 히드록시-카르보닐-
- [1013] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-
- [1014] 아미노-카르보닐-
- [1015] N- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1016] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [1017] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노-
- [1018] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [1019] R^5 는
- [1020] H-
- [1021] C_1-C_7 -알킬-
- [1022] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [1023] 아미노-카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [1024] C_1-C_7 -알킬-술포닐-
- [1025] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1026] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [1027] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-
- [1028] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [1029] 또는
- [1030] 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [1031] C_1-C_7 -알킬-
- [1032] 옥소=
- [1033] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.
- [1034] 또 다른 실시양태에서,

- [1035] R^2 는
- [1036] 파라-위치에서
- [1037] $(R^3)_2N-Y-$
- [1038] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는
- [1039] $(R^3)_2N-Y-$ 는



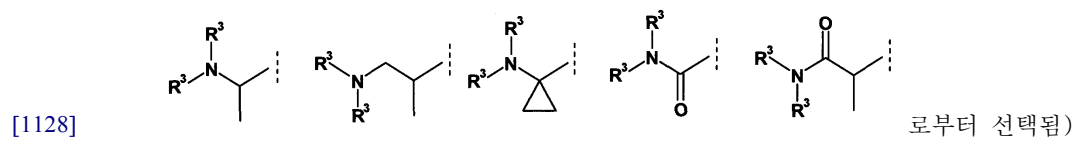
- [1041] 에 의해 치환되고,
- [1042] 할로겐-
- [1043] 시아노-
- [1044] C_1-C_7 -알킬-
- [1045] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [1046] 히드록시-
- [1047] C_1-C_7 -알콕시-
- [1048] 히드록시- C_1-C_7 -알킬
- [1049]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 치환된
- [1050] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜
- [1051]로부터 선택되고,
- [1052] 여기서
- [1053] R^3 은
- [1054] H-
- [1055] C_1-C_4 -알킬-
- [1056] C_3-C_{12} -시클로알킬-
- [1057] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬-
- [1058] $(R^5)_2N-C_1-C_7$ -알킬-
- [1059] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_2 -알킬-
- [1060] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬-카르보닐-
- [1061] 아릴- C_1-C_2 -알킬-
- [1062] 헤테로시클릴- C_1-C_2 -알킬-
- [1063] C_1-C_4 -알킬-카르보닐-

- [1064] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [1065] C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_2 -알킬-
- [1066] 헤테로시클릴-
- [1067] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나
- [1068] 할로-
- [1069] C_1-C_4 -알킬-
- [1070] 할로- C_1-C_4 -알킬-
- [1071] C_1-C_4 -알킬-카르보닐-
- [1072] C_3-C_7 -시클로알킬-카르보닐-
- [1073] C_1-C_4 -알킬-술포닐-
- [1074] N,N-디- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1075] 옥소=
- [1076] 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환됨)
- [1077] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [1078] 또는
- [1079] 2개의 R^3 은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [1080] C_1-C_4 -알킬-
- [1081] 옥소=
- [1082] 히드록시-
- [1083] 아미노-
- [1084] N,N-디- C_1-C_4 -알킬-아미노-
- [1085] 히드록시-카르보닐-
- [1086] C_1-C_4 -알콕시-카르보닐-
- [1087] 아미노-카르보닐-
- [1088] N- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1089] C_1-C_4 -알킬-카르보닐-
- [1090] C_1-C_4 -알킬-카르보닐-아미노-
- [1091] 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되고;
- [1092] R^5 는
- [1093] H-
- [1094] C_1-C_4 -알킬-

- [1095] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-C₁-C₂-알킬-
- [1096] 아미노-카르보닐-C₁-C₂-알킬-
- [1097] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [1098] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [1099] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₂-알킬-
- [1100] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [1101] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [1102] 또는
- [1103] 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [1104] C₁-C₄-알킬-
- [1105] 옥소=
- [1106] 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환된다.
- [1107] 또 다른 실시양태에서,
- [1108] R²는
- [1109] 파라-위치에서
- [1110] (R³)₂N-Y-
- [1111] (여기서, Y는 부재함 (결합))
- [1112] 에 의해 치환되고,
- [1113] 할로젠-
- [1114] 시아노-
- [1115] C₁-C₇-알킬-
- [1116] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [1117] 히드록시-
- [1118] C₁-C₇-알콕시-
- [1119] 히드록시-C₁-C₇-알킬
- [1120] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [1121] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜
- [1122] 로부터 선택된다.
- [1123] 또 다른 실시양태에서,
- [1124] R²는
- [1125] 파라-위치에서

[1126] $(R^3)_2N-Y-$

[1127] (여기서, $(R^3)_2N-Y-$ 는



[1129] 에 의해 치환되고,

[1130] 할로겐-

[1131] 시아노-

[1132] C_1-C_4 -알킬-

[1133] 할로- C_1-C_4 -알킬-

[1134] 히드록시-

[1135] C_1-C_4 -알콕시-

[1136] 히드록시- C_1-C_4 -알킬

[1137]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

[1138] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜

[1139]로부터 선택된다.

[1140] 또 다른 실시양태에서, Z는 CH_2 또는 NR^4 이고, 여기서 R^4 는 H 또는 C_1-C_3 -알킬이다. 바람직하게는, Z는 CH_2 또는 NH, 보다 바람직하게는 CH_2 이다.

[1141] 또 다른 실시양태에서, X은 클로로 또는 플루오로, 바람직하게는 클로로이다.

[1142] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R' 는

[1143] H-

[1144] C_1-C_6 -알킬-

[1145] 헤테로시클릴- C_1-C_4 -알킬-

[1146] 아미노- C_1-C_4 -알킬-

[1147] N- C_1-C_4 -알킬-아미노- C_1-C_4 -알킬-

[1148] N,N-디- C_1-C_4 -알킬-아미노- C_1-C_4 -알킬-

[1149] 헤테로시클릴-카르보닐- C_1-C_4 -알킬-

[1150] 히드록시- C_1-C_4 -알킬-

[1151] 아미노-카르보닐- C_1-C_4 -알킬-

[1152] N- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐- C_1-C_4 -알킬-

[1153] N,N-디- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐- C_1-C_4 -알킬-

- [1154] d₃ 메톡시,
- [1155] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [1156] C₃-C₇-시클로알킬-
- [1157] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [1158] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-
- [1159] C₁-C₆-알케닐-
- [1160] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [1161] 할로-C₁-C₄-알케닐-
- [1162] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [1163] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [1164] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [1165] 헤테로시클릴- 및
- [1166] 아릴-
- [1167] 로부터 독립적으로 선택되고,
- [1168] 여기서, 상기 C₃-C₇-시클로알킬 (C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬- 내의 C₃-C₇-시클로알킬 포함)은 히드록시 또는 메틸에 의해 임의로 치환되고, 아릴 (아릴-C₁-C₄-알킬- 포함) 및 헤테로시클릴 (헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬- 및 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬- 포함)은 1 또는 2개의 C₁-C₄-알킬 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [1169] 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 R'는
- [1170] H- 및
- [1171] C₁-C₆-알킬-
- [1172] 로부터 독립적으로 선택된다.
- [1173] 또 다른 실시양태에서, R⁶은
- [1174] H-
- [1175] R'O- 및
- [1176] (R')₂N-
- [1177] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [1178] 여기서, R'는
- [1179] H-
- [1180] C₁-C₄-알킬-
- [1181] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [1182] 아미노-C₁-C₄-알킬-
- [1183] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-

- [1184] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [1185] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [1186] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [1187] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [1188] 및
- [1189] d₃ 메톡시
- [1190] 로부터 독립적으로 선택되고,
- [1191] 여기서, 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬 및 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬- 내의 헤테로시클릴은 1 또는 2개의 C₁-C₄-알킬 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [1192] 또 다른 실시양태에서, R⁷은
- [1193] R'O- 및
- [1194] (R')₂N-
- [1195] 으로부터 독립적으로 선택되고,
- [1196] 여기서, R'는
- [1197] C₁-C₆-알킬-
- [1198] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [1199] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [1200] C₃-C₇-시클로알킬-
- [1201] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [1202] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [1203] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [1204] 아미노-C₁-C₄-알킬-
- [1205] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [1206] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-
- [1207] C₁-C₆-알케닐-
- [1208] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [1209] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [1210] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [1211] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [1212] 로부터 독립적으로 선택되고,
- [1213] 여기서, 상기 C₃-C₇-시클로알킬, 또는 C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬- 내의 C₃-C₇-시클로알킬 치환기는 히드록시에

의해 임의로 치환된다.

[1214] 바람직하게는, R^6 은 $R'O$ -이다.

[1215] 바람직하게는, R^7 은 $R'O$ -이다.

[1216] 또 다른 실시양태에서, R' 는 C_1-C_6 -알킬-이다.

[1217] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 할로젠, 니트로-, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시-, 아미노, $N-C_1-C_4$ -알킬-아미노-, N,N -디- C_1-C_4 -알킬-아미노-, 아미노-카르보닐-아미노-, $N-C_1-C_4$ -알킬-아미노-카르보닐-아미노-, N,N -디- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐-아미노-, 아미노-카르보닐-, $N-C_1-C_4$ -알킬-아미노-카르보닐-, N,N -디- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐-, C_1-C_4 -알킬-카르보닐-아미노-, 히드록시- C_1-C_4 -알킬-, 아미노- C_1-C_4 -알킬-, C_1-C_4 -알킬-카르보닐-아미노- C_1-C_4 -알킬- 및 $N-C_1-C_4$ -알킬-아미노- C_1-C_4 -알킬-로부터 독립적으로 선택된다.

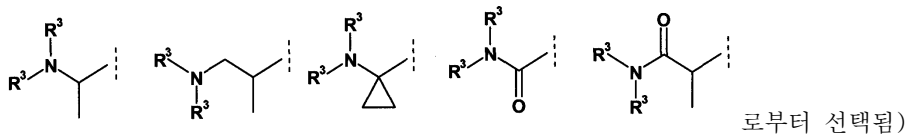
[1218] 또 다른 실시양태에서, R^2 는

[1219] (A) 파라-위치에서

[1220] $(R^3)_2N-Y-$

[1221] (여기서, Y 는 부재하거나 (결합) 또는

[1222] $(R^3)_2N-Y-$ 는



[1223] 에 의해 치환되고,

[1224] 할로젠-

[1225] 시아노-

[1226] C_1-C_4 -알킬-

[1227] 할로- C_1-C_4 -알킬-

[1228] 히드록시-

[1229] C_1-C_4 -알콕시-

[1230] 히드록시- C_1-C_4 -알킬-

[1231]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 치환된

[1232] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;

[1233] (B) 파라-위치에서

[1234] 시아노-

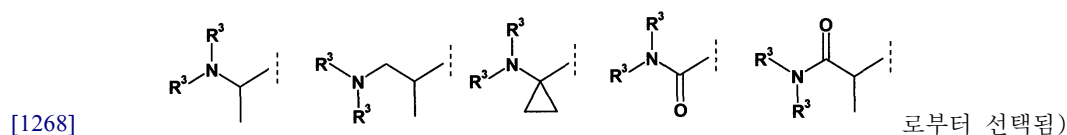
[1235] 할로젠-

[1236] 니트로-

[1237] C_1-C_4 -알킬-

[1238] 할로- C_1-C_4 -알킬-

- [1240] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [1241] 히드록시-카르보닐-
- [1242] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [1243] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [1244] C₁-C₄-알콕시-
- [1245] (C-결합된)-헤테로시클릴-
- [1246] (여기서, (C-결합된)-헤테로시클릴은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [1247] 로부터 선택된 치환기에 의해 치환되고;
- [1248] 할로젠-
- [1249] 시아노-
- [1250] C₁-C₄-알킬-
- [1251] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [1252] 히드록시-
- [1253] C₁-C₄-알콕시-
- [1254] (C-결합된 또는 N-결합된)헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [1255] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [1256] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 치환된
- [1257] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;
- [1258] 또는
- [1259] (C) 오르토-위치에서 R³O-에 의해 치환되고,
- [1260] 파라- 또는 메타-위치에서 메틸, 클로로, C₁-C₄-알킬-카르보닐- 또는 C₁-C₄-알콕시-카르보닐-로부터 선택된 치환기에 의해 치환된
- [1261] 페닐
- [1262] 로부터 선택된다.
- [1263] 또 다른 실시양태에서, R²는
- [1264] (A) 파라-위치에서
- [1265] (R³)₂N-Y-
- [1266] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는
- [1267] (R³)₂N-Y-는



- [1269] 에 의해 치환되고,
- [1270] 할로젠-
- [1271] 시아노-
- [1272] C₁-C₄-알킬-
- [1273] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [1274] 히드록시-
- [1275] C₁-C₄-알콕시-
- [1276] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [1277] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [1278] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜
- [1279] 로부터 선택된다.
- [1280] 또 다른 실시양태에서, R²는
- [1281] (A) 파라-위치에서 (R³)₂N-Y- (여기서, Y는 부재함 (결합))에 의해 치환되고,
- [1282] 할로젠-
- [1283] 시아노-
- [1284] C₁-C₄-알킬-
- [1285] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [1286] 히드록시-
- [1287] C₁-C₄-알콕시-
- [1288] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [1289] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [1290] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜
- [1291] 로부터 선택된다.
- [1292] 또 다른 실시양태에서, R²는
- [1293] (A) 파라-위치에서 (R³)₂N-Y- (여기서 Y는, 부재함 (결합))에 의해 치환된 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜 (여기서 상기 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜은 추가로 치환되지 않음)로부터 선택된다.
- [1294] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R³은
- [1295] C₁-C₄-알킬-
- [1296] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [1297] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [1298] 아릴-C₁-C₄-알킬-

- [1299] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬-
- [1300] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [1301] $(R^5)_2N-CO-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [1302] 아릴-
- [1303] 헤테로시클릴-
- [1304] C_3-C_7 -시클로알킬-
- [1305] 로부터 독립적으로 선택되고,
- [1306] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_7 -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [1307] 할로젠-
- [1308] C_1-C_4 -알킬-
- [1309] 할로- C_1-C_4 -알킬-
- [1310] C_1-C_4 -알킬-카르보닐-
- [1311] C_3-C_7 -시클로알킬-카르보닐-
- [1312] C_1-C_4 -알킬-술포닐-
- [1313] 아미노-술포닐-
- [1314] $N-C_1-C_4$ -알킬-아미노-술포닐-
- [1315] N,N -디- C_1-C_4 -알킬-아미노-술포닐-
- [1316] 아미노-카르보닐-
- [1317] $N-C_1-C_4$ -알킬-아미노-카르보닐-
- [1318] N,N -디- C_1-C_4 -알킬-아미노-카르보닐- 및
- [1319] 옥소=
- [1320] 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환된다.
- [1321] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 (A) 파라-위치에서 $(R^3)_2N-Y$ - (여기서, Y는 부재하고 (결합), 하나의 R^3 은 C_1-C_4 -알킬-, 바람직하게는 메틸이고, 다른 R^3 은
- [1322] C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [1323] 헤테로시클릴- C_1-C_4 -알킬-
- [1324] 아릴- C_1-C_4 -알킬-
- [1325] $(R^5)_2N-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [1326] $(R^5)_2N-CO-C_3-C_7$ -시클로알킬- C_1-C_4 -알킬-
- [1327] 로부터 선택되고,

- [1328] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₇-시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [1329] 할로젠-, C₁-C₄-알킬-, 할로-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-카르보닐-, C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-, C₁-C₄-알킬-술포닐-, 아미노-술포닐-, N-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-, N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-, 아미노-카르보닐-, N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-, N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐- 및 옥소=
- [1330]로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [1331]에 의해 치환된
- [1332]페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜
- [1333]로부터 선택된다.
- [1334]또 다른 실시양태에서, R²는 (A) 파라-위치에서 (R³)₂N-Y- (여기서 Y는 부재하고 (결합), 하나의 R³은 C₁-C₄-알킬-, 바람직하게는 메틸이고, 다른 R³은 (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬- 및 (R⁵)₂N-CO-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-을 포함하는 군으로부터 선택되고, 여기서 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 N 헤테로원자를 임의로 함유하고/거나 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [1335]C₁-C₄-알킬-
- [1336]옥소=
- [1337]C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [1338]C₁-C₄-알킬-술포닐 및
- [1339]히드록시-C₁-C₄-알킬
- [1340]로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환됨)
- [1341]에 의해 치환된
- [1342]페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜
- [1343]로부터 선택된다.
- [1344]바람직한 실시양태에서, R²는 (A) 파라-위치에서 (R³)₂N-Y- (여기서, Y는 부재하고 (결합), 하나의 R³은 C₁-C₄-알킬-, 바람직하게는 메틸이고, 다른 R³은 (R⁵)₂N-시클로헥실-C₁-C₂-알킬-이고, 여기서 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1개의 추가의 N 헤테로원자를 임의로 함유하고/거나 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [1345]C₁-C₄-알킬-, 바람직하게는 메틸
- [1346]옥소=
- [1347]C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [1348]C₁-C₄-알킬-술포닐 및
- [1349]히드록시-C₁-C₄-알킬
- [1350]로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환됨)에 의해 치환된 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜로부터 선택된다.
- [1351]더 바람직한 실시양태에서, R²는 파라-위치에서 (R³)₂N-Y- (여기서, Y는 부재하고 (결합), 하나의 R³은 C₁-C₄-알

킬-, 바람직하게는 메틸이고, 다른 R^3 은 $(R^5)_2N$ -시클로헥실-메틸-이고, 여기서 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1개의 추가의 N 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 고리는 탄소 원자에서 옥소 치환기에 의해 치환되고, 메틸에 의해 임의로 N-치환됨)에 의해 치환된 페닐 또는 3-피리딜로부터 선택된다. 바람직하게는 상기 헤테로시클릭 고리는 피페라지닐이다. 바람직하게는, 시클로헥실 고리는 1 및 4 위치에서 치환된다. 바람직하게는, 이러한 치환의 입체화학은 이들이 부착되어 있는 트랜스이다.

- [1352] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^5 는
- [1353] H-
- [1354] C_1 - C_4 -알킬-
- [1355] 히드록시- C_1 - C_4 -알킬-
- [1356] C_1 - C_4 -알킬-카르보닐-
- [1357] C_1 - C_4 -알콕시-카르보닐- C_1 - C_4 -알킬-
- [1358] 아미노-카르보닐- C_1 - C_4 -알킬-
- [1359] N- C_1 - C_4 -알킬-아미노-카르보닐- C_1 - C_4 -알킬-
- [1360] N,N-디- C_1 - C_4 -알킬-아미노-카르보닐- C_1 - C_4 -알킬-
- [1361] C_1 - C_4 -알킬-술포닐-
- [1362] 아미노-술포닐-
- [1363] N- C_1 - C_4 -알킬-아미노-술포닐-
- [1364] N,N-디- C_1 - C_4 -알킬-아미노-술포닐-
- [1365] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [1366] 아미노-카르보닐-
- [1367] N- C_1 - C_4 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1368] N,N-디- C_1 - C_4 -알킬-아미노-카르보닐-
- [1369] C_3 - C_7 -시클로알킬-카르보닐-
- [1370] C_1 - C_4 -알콕시-카르보닐-아미노- C_1 - C_4 -알킬-
- [1371] C_1 - C_4 -알콕시-카르보닐-N- C_1 - C_4 -알킬-아미노- C_1 - C_4 -알킬-
- [1372] C_1 - C_4 -알콕시-카르보닐-
- [1373] C_3 - C_7 -시클로알킬-
- [1374] 히드록시- C_3 - C_7 -시클로알킬-
- [1375]로부터 독립적으로 선택되거나,
- [1376] 또는
- [1377] 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 N 헤테로원자를 함유하고/거나 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는

[1378] C₁-C₄-알킬-

[1379] 옥소=,

[1380] C₁-C₄-알킬-카르보닐,

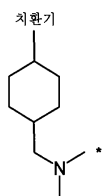
[1381] C₁-C₄-알킬-술포닐,

[1382] 히드록시-C₁-C₄-알킬

[1383] 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다.

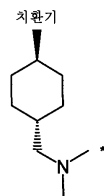
[1384] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 추가 실시양태에서 2개의 R³ 치환기가 존재하고 그들이 연결하여 고리를 형성하지 않는 경우, 1개 이상의 R³ 치환기는 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시카르보닐 및 C₁-C₄알킬카르보닐로부터 선택된다. 바람직하게는 1개 이상의 R³개의 치환기는 H, 메틸 및 에틸, 특히 메틸로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 1개 이상의 R³은 C₁-C₇-알킬-, 바람직하게는 C₁-C₄-알킬-, 바람직하게는 메틸이다.

[1385] 또 다른 실시양태에서, R³이 시클로헥실 고리 원자에서 추가로 일치환된 시클로헥실알킬 기를 포함하는 경우, 시클로헥실은 바람직하게는 1 및 4 위치에서 치환된다. 이러한 치환 패턴은 하기 예로서 예시되고, 하기 구체적인 예에 제한되지는 않는다:



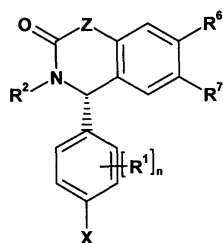
[1386]

[1387] 또 다른 실시양태에서, 이러한 치환의 입체화학은 트랜스이다. 이러한 입체화학의 예는 하기 제공되고, 하기 구체적인 예에 제한되지는 않는다:



[1388]

[1389] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 입체화학은 하기 제시된다:



[1390]

[1391] 또 다른 실시양태에서, R⁶은 H, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (이소프로폭시 또는 n-프로폭시), 부톡시 (바람직하게는 이소부톡시), 모르폴린-4-일에톡시, 아미노에톡시, 4-메틸피페라진-1-일카르보닐메톡시, 디메틸아미노에톡시, 디메틸아미노프로폭시, 히드록시에톡시, 히드록시프로폭시, 디메틸아미노카르보닐메톡시, 메틸아미노카르보닐메톡시 및 d₃ 메톡시로부터 선택된다. 바람직하게는 R⁶은 메톡시이다.

[1392] 또 다른 실시양태에서, R⁷은 메톡시, 에톡시, 부톡시 (이소부톡시, sec-부톡시, (R)-sec-부톡시, (S)-sec-부톡시 포함), 프로폭시 (이소프로폭시, n-프로폭시 포함), 시클로프로필메톡시, 시클로펜틸옥시, 모르폴리닐-4-일

프로폭시, 3-히드록시프로폭시, 3-디메틸아미노프로폭시, 1-에틸프로폭시, 3-아미노프로폭시, 시클로부톡시, 1-메틸부톡시, 1,2-디메틸프로폭시, 3-아미노-1-메틸-프로폭시, 시클로헥실옥시, 벤질옥시, 시클로헥실메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로펜틸메톡시, 2-메톡시-1-메틸-에톡시 (특히 (R) 2-메톡시-1-메틸-에톡시 포함), 1,3-디메틸-부트-3-에닐옥시, 1-메틸-부트-3-에닐옥시, 피리딘-4-일메톡시, 트리플루오로메톡시, 메톡시에톡시, (R) 테트라히드로푸란-2-일메톡시, (S) 테트라히드로푸란-2-일메톡시, (R)-2-메톡시-프로폭시, 2-메톡시-1-메틸-에톡시, 1-히드록시-시클로프로필메톡시, 3-메톡시-프로폭시, 옥세탄-2-일메톡시, 2,2-디플루오로-에톡시, 이소프로필아미노, 에틸카르보닐아미노, 이소프로필-프로필-아미노, (디메틸아미노에틸)-이소프로필-아미노, (메틸카르보닐아미노에틸)이소프로필아미노, 이소부틸아미노, 시클로펜틸메틸아미노, 1-에틸-프로필-아미노, 시클로헥실아미노, 부틸아미노 (sec-부틸아미노 포함), 시클로부틸아미노, 시클로펜틸아미노, 프로필아미노, 에틸아미노, 벤질아미노, 시클로프로필메틸아미노, 시클로헥실메틸아미노, 메틸카르보닐아미노, 이소프로필카르보닐아미노, (메틸카르보닐)이소프로필아미노, (에틸카르보닐)이소프로필아미노, (이소프로필)메틸-아미노 및 (이소프로필)에틸-아미노로부터 선택된다. 바람직하게는 R⁷은 이소프로폭시이다.

[1393] 바람직한 실시양태에서, n은 0이다.

[1394] 또 다른 실시양태에서, R¹은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 브로모, 니트로, 아미노, 아미노-카르보닐-아미노-, 메틸아미노카르보닐아미노-, 메틸아미노카르보닐-, 메틸카르보닐아미노-, 에틸아미노카르보닐아미노-, 에틸카르보닐아미노-, (에틸)메틸아미노-, 디메틸아미노-, 아미노카르보닐-, 히드록시메틸-, 아미노메틸-, 메틸카르보닐아미노메틸-, 메틸아미노메틸로부터 선택된다.

[1395] 바람직한 실시양태에서, R²는

[1396] (A) i

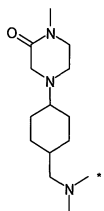
[1397] 4-디메틸아미노-, 4-메틸아미노-, 4-모르폴린-4-일-, 4-피롤리딘-1-일-, 4-디메틸아미노-2-메톡시, 2-메톡시-4-메틸-, 2-메톡시-4-모르폴린-4-일-, 4-디메틸아미노-2-메톡시-, 4-디메틸아미노-2-메틸-, 4-(N-메틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-, 4-피라졸-1-일-, 4-메틸카르보닐아미노-, 4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-, 4-(N-메틸-N-에틸-아미노)카르보닐-, 4-(피페리딘-1-카르보닐)-, 4-메틸아미노카르보닐, 4-디에틸아미노카르보닐-, 4-디메틸아미노카르보닐, 4-(피롤리딘-1-카르보닐)-, 4-아미노카르보닐-, 4-(N-메틸-N-피리딘-4-일-아미노카르보닐)-, 4-(N-피리딘-4-일-아미노카르보닐)-, 4-(N-피리딘-3-일-아미노카르보닐)-, 4-히드록시메틸, 4-N-메틸카르보닐-N-메틸-아미노-, 4-(N-메틸카르보닐-N-시클로펜틸메틸-아미노)-, 4-(N-메틸-N-피페리딘-3-일-메틸-아미노)-, 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-3-일메틸)-아미노]-, 4-(N-메틸-N-피페리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-[(1-아세틸-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-에틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-에틸-메틸-아미노)-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-디에틸아미노, 4-(N-시클로펜틸메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-이소프로필-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로펜틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로헥실-N-메틸-아미노)-, 4-(N-sec-부틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로프로필메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로헥실메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-이소부틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-벤질-N-메틸-아미노)-, 4-(N-에틸-N-메틸-아미노)-, 4-에틸아미노-, 4-디프로필아미노-, 4-(N-시클로부틸-N-메틸-아미노)-, 4-[(2-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[(2,3-디플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[메틸-(3-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-, 4-[메틸-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-, 4-[(3-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-아미노)-, 4-[(4-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[(3,4-디플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-, 4-(N-시클로프로필메틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-(N-에틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-[(2-모르폴린-4-일-에틸)-피리딘-4-일메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-피리미딘-4-일메틸-아미노)-, 4-[(3-플루오로-피리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-티오펜-3-일메틸-아미노)-, 4-[메틸-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-, 4-(N-푸란-3-일메틸-N-메틸-아미노)-, 4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-, 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-, 4-[메틸-(4-프로필아미노-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-에틸-아미노]-, 4-[메틸-(4-피롤리딘-1-일-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-[메틸-(4-피페리딘-1-일-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-[(메틸-피페리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-시클로헥실메틸]-아미노}-, 4-(3-아미노-1H-피라졸-4-일)-, 4-(3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-, 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-, 4-(1-피롤리딘-1-일-에틸)-, 4-(1-모르폴린-4-일-에틸)-, 4-(1-히드록시-에틸)-, 4-[1-(피페리딘-4-일아미노)-에틸]-, 4-[1-(N-피페리딘-4-일-N-메틸

카르보닐-아미노)-에틸]-, 4-[1-(N-메틸-N-피페리딘-4-일-아미노)-에틸]-, 4-{1-[(4-디메틸아미노-시클로헥실)-메틸-아미노]-에틸}-, 4-[1-(4-아미노-시클로헥실아미노)-에틸]-, 4-[1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-{1-[4-(이소프로필-메틸-아미노)-피페리딘-1-일]-에틸}-, 4-(1-디메틸아미노-에틸)-, 4-[1-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-에틸]-, 4-[1-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((S)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((R)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-(1-티오모르폴린-4-일-에틸)-, 4-(1-N-이소부틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-프로필-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-이소프로필-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로프로필-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로헥실메틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로펜틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로헥실-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로프로필메틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로펜틸메틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-벤질-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로부틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-피롤리딘-3-카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시스-4-아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-트랜스-4-아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-4-디메틸아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-4-디메틸아미노-시클로펜탄카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-1-메틸-피롤리딘-3-일-카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-4-디메틸아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-[1-(피페리딘-3-일아미노)-에틸]-, 4-(1-N-(2-아미노에틸)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-(2-디메틸아미노에틸)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-(3-아미노프로필)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-(3-디메틸아미노프로필)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-[1-(N-에틸-N-피페리딘-4-일-아미노)-에틸]-, 4-[1-(3-아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-, [1-(4-디에틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-(3-옥소-모르폴린-4-일)-에틸]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-에틸-아미노-카르보닐)-, 4-(N-시클로프로필메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-, 4-(1-N-메틸카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(모르폴린-4-일-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-(모르폴린-4-일-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-3-메틸-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-3-플루오로-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-2-메톡시-, 4-[1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-에틸]-, 4-[1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[(-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-에틸-아미노]-, 4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-메틸-에틸]-, 4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-메틸-2-옥소-에틸]-, 4-이미다졸-1-일메틸-, 4-(N-트리플루오로메틸-카르보닐-N-메틸-아미노)-, 4-[1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-, 4-(2-히드록시-에틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-에틸]-, 4-[1-(메틸카르보닐아미노)-에틸]-, 4-[1-(메톡시메틸카르보닐아미노)-에틸]-, 4-[1-(디메틸아미노-메틸-카르보닐아미노)-에틸]-, 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-, 4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)- 또는 4-(3-아미노-5-에틸-1H-피라졸-4-일)-

[1398] 에 의해 치환된 페닐로부터 선택되거나, 또는

[1399] R^2 는

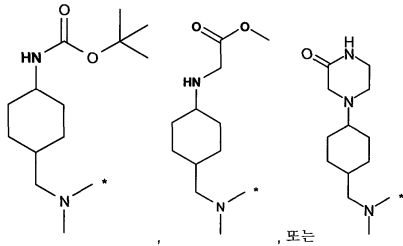
[1400] 2-플루오로 또는 3-플루오로에 의해 치환되고 파라 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해)에서



[1401]

[1402] 에 의해 치환된 페닐로부터 선택되거나,

[1403] 또는 R^2 는 오르토 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해)에서 메톡시에 의해 치환되고, 파라 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해)에서



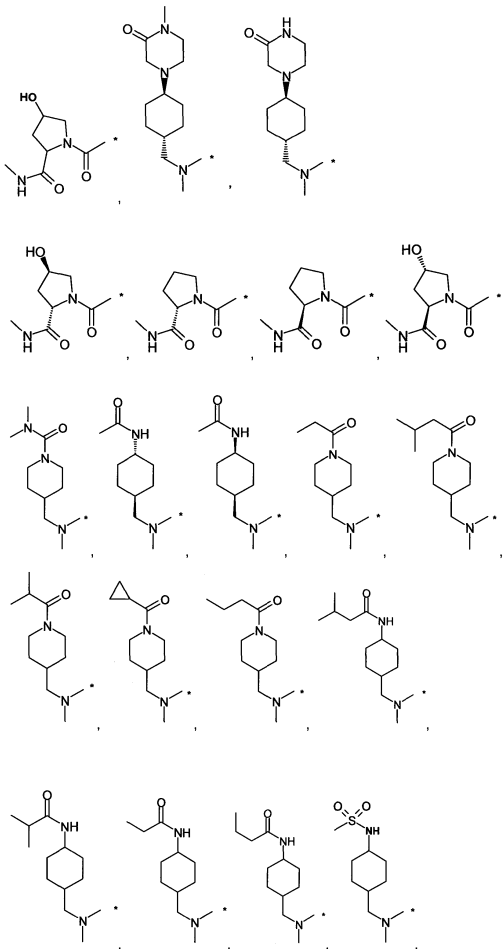
[1404]

[1405]

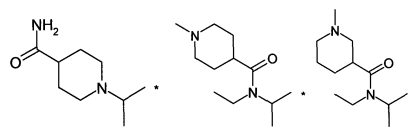
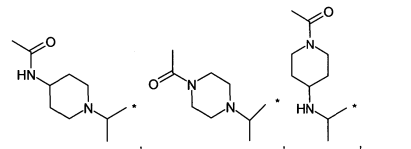
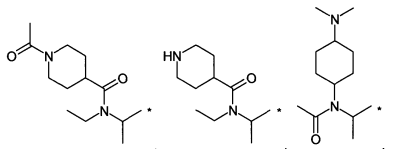
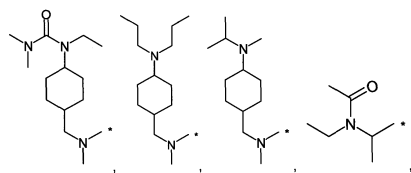
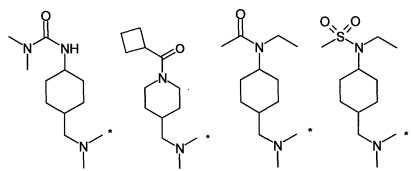
에 의해 치환된 페닐로부터 선택되거나,

[1406]

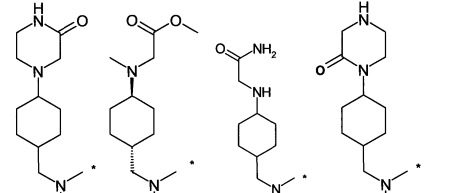
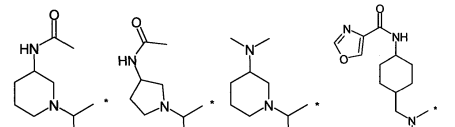
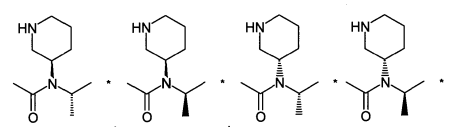
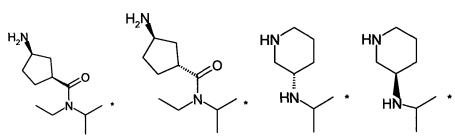
또는 R²는 파라 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서



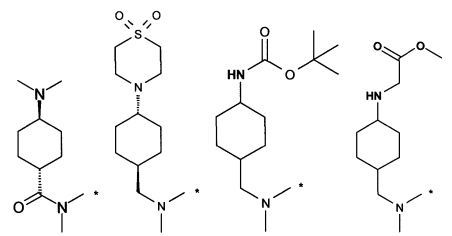
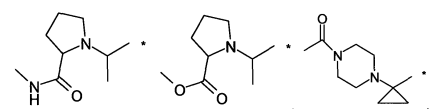
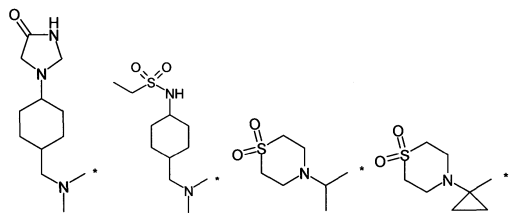
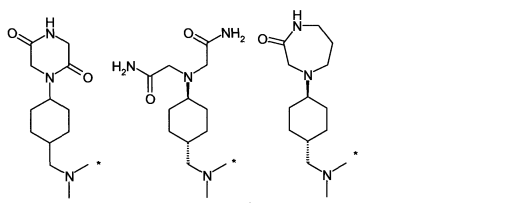
[1407]



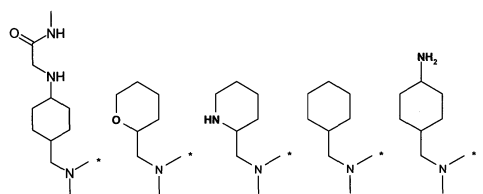
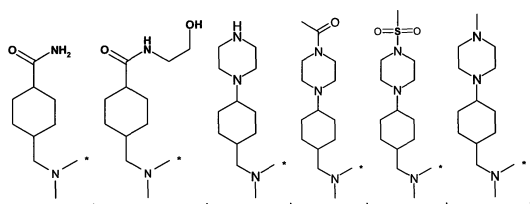
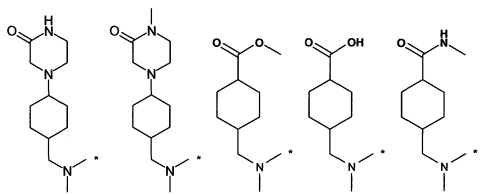
[1408]



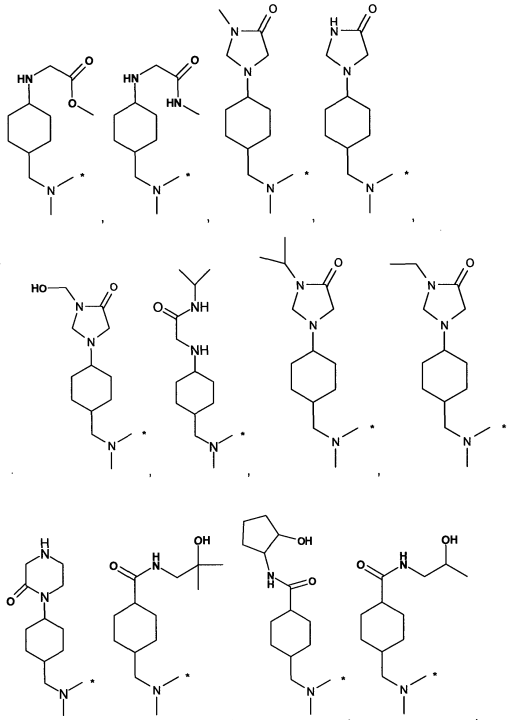
[1409]



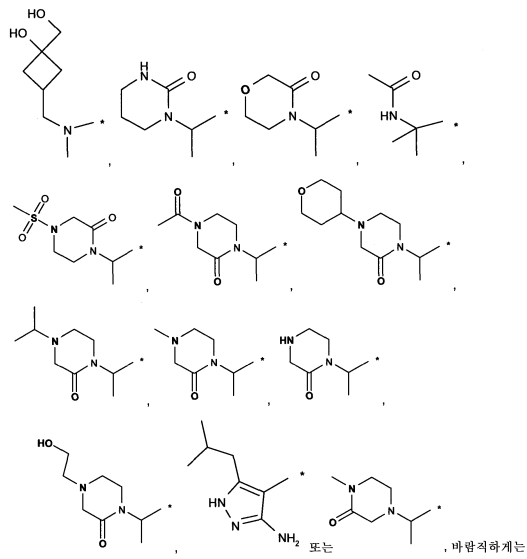
[1410]



[1411]



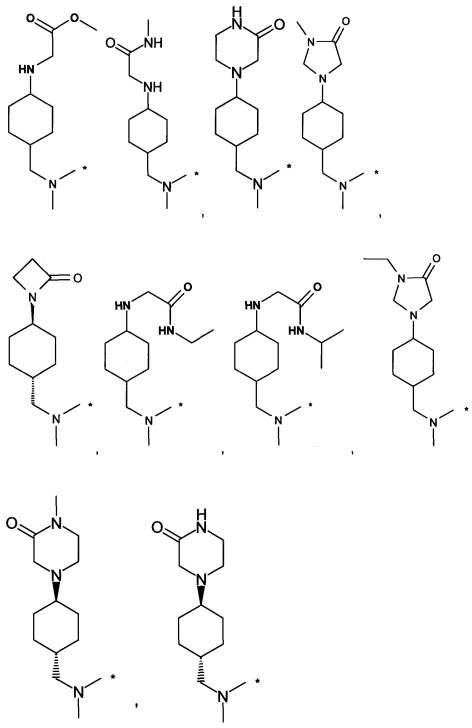
[1412]



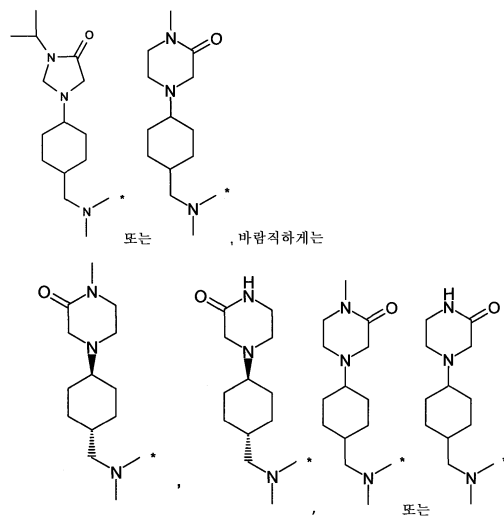
[1413]

[1414] 에 의해 치환된 페닐이거나,

[1415] (A)ii 또는 R^2 는 5-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 5-[(4-아미노-시클로헥실메틸) 아미노]-,



[1416]

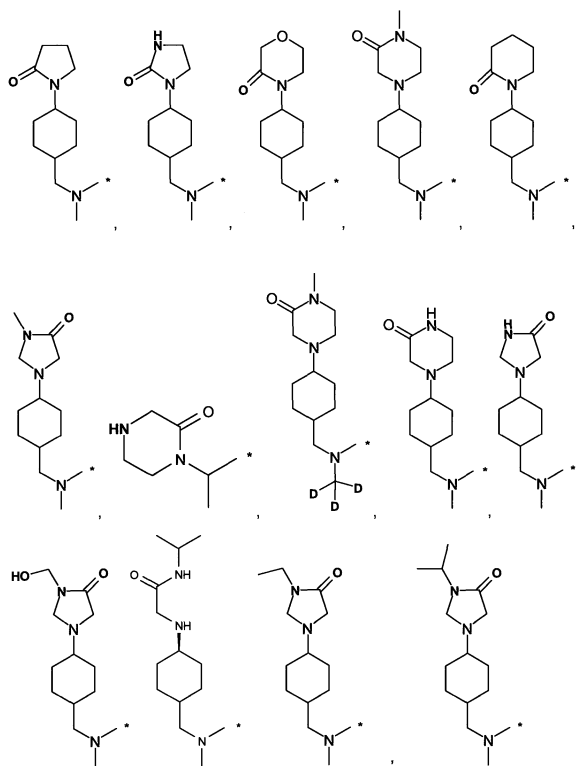


[1417]

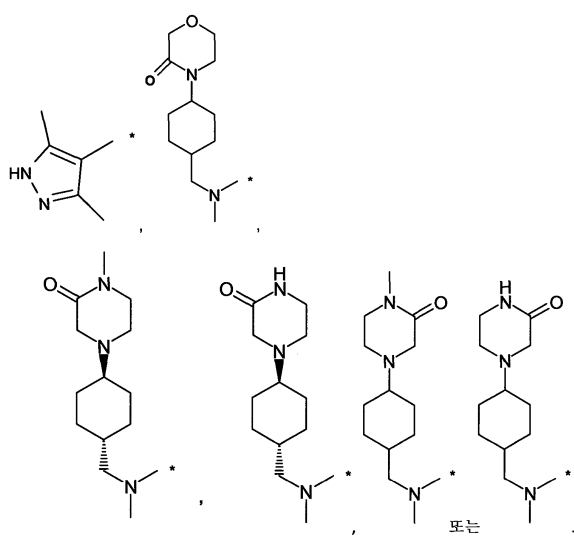
[1418] 에 의해 치환된 2-피리딜이거나 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸리논에 대해),

[1419] (A)iii 또는 R^2 는 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸리논에 대해) 6-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]- 또는 6-[(3-히드록시-시클로부틸메틸)-메틸-아미노]-에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

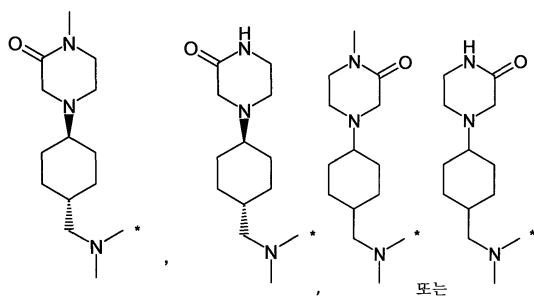
[1420] 또는 R^2 는 6 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸리논에 대해)에서 6-{메틸-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-시클로헥실메틸]-아미노}-, 6-{메틸-[4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-시클로헥실메틸]-아미노}-,



[1421]

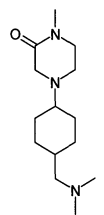


바람직하게는



[1422]

[1423] 에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

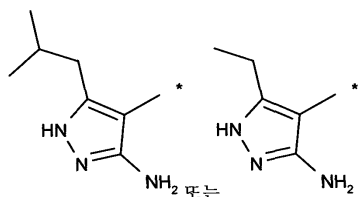


[1424] 또는 R^2 는 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 2-플루오로-6-

[1425] 에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

[1426] (B)i 또는 R^2 는

[1427] 4-메톡시-, 4-시아노-, 3,4-디메틸-, 2,4-디메틸-, 4-메톡시-2-메틸-, 2-클로로-4-메틸-, 2,4-디메톡시-, 3,4-디클로로-, 4-메틸-, 3,4-디메톡시-, 2-메톡시-4-메틸-, 4-(1H-피라졸-4-일)-, 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-,



[1428] 또는

[1429] 에 의해 치환된 페닐이거나,

[1430] (B)ii 또는 R^2 는 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 4-메틸에 의해 치환된 2-피리딜이거나,

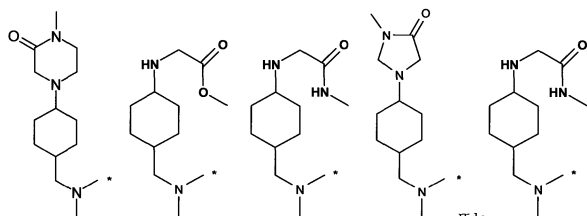
[1431] (B)iii 또는 R^2 는 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 4-메틸에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

[1432] (C) 또는 R^2 는

[1433] 4-메틸-2-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-, 4-메틸-2-히드록시카르보닐메톡시-, 2-메톡시-5-메틸-, 4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-, 4-메틸-2-(티아졸-5-일메톡시)-, 4-메톡시카르보닐-2-테트라졸-5-일메톡시, 4-메톡시카르보닐-2-메톡시, 4-메톡시카르보닐-2-티아졸-5-일메톡시-, 4-메틸-2-(2-모르폴린-4-일-메톡시), 2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-4-메틸-, 4-메틸-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-메톡시]-, 4-메틸-2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-, 2-메톡시카르보닐메톡시-5-클로로-, 2-히드록시카르보닐메톡시-5-클로로-, 5-클로로-2-(2-디메틸아미노-메톡시)-, 5-클로로-2-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-, 5-클로로-2-(2-모르폴린-4-일-메톡시)-, 5-클로로-2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-, 5-클로로-2-(3-히드록시-프로폭시)- 또는 5-클로로-2-(2-히드록시-메톡시)-에 의해 치환된 페닐이거나,

[1434] (D) 또는 R^2 는 벤조푸란-5-일 및 1-메틸-1H-인다졸-5-일로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클이거나,

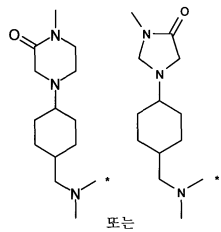
[1435] (E) 또는 R^2 는 5 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서



[1436] 또는

[1437] 에 의해 치환된 피라진-2-일이거나,

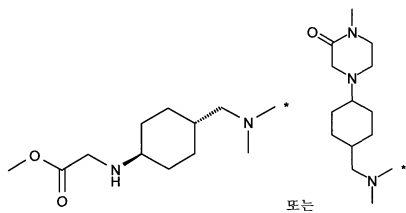
[1438] (F) 또는 R^2 는 6 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서



[1439]

[1440] 에 의해 치환된 피리다진-3-일이거나,

[1441] (G) 또는 R^2 는 5 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서



[1442] 에 의해 치환된 피리미딘-2-일이다.

[1443] 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 제공되고, 단, Z가 CH_2 이고, n이 0 또는 1이며, n이 1일 때 R^1 이 오르토-클로로이고, R^2 가

[1444] 파라- C_1-C_3 -알킬-페닐-

[1445] 파라-(할로- C_1-C_3 -알킬)-페닐-

[1446] 파라- C_1-C_3 -알콕시-페닐-

[1447] 파라-할로-페닐-

[1448] 파라-니트로-페닐-

[1449] 파라-(C_1-C_3 -알콕시-카르보닐)-페닐-

[1450] 파라-(히드록시-카르보닐)-페닐-

[1451] (여기서, 페닐은 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 치환기는 할로 및 메틸로부터 독립적으로 선택됨)

[1452]로부터 선택된 것인 경우에,

[1453] R^6 및 R^7 은 둘 다 에톡시 또는 메톡시는 아니다.

[1454] 상기에 이미 나타난 바와 같이, p53은 문헌 [Matlashewski et al. in EMBO J. 3, 3257-62 (1984)]에 기재된 바와 같은 인간 단백질 자체 또는 관련 패밀리 구성원 (예를 들어, 문헌 [Kaghad et al. in Cell 90, 809-19 (1997)]에 기재된 바와 같은 p73 및 문헌 [Yang et al. in Mol Cell 2, 305-16 (1998)]에 기재된 바와 같은 p63) (본원에서 p53 야생형으로도 명명됨) 또는 그의 임의의 변이체 (예를 들어, 하나 이상, 예를 들어 1 내지 200개의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 교환으로 인한 스플라이스 변이체, 돌연변이체, 단편 또는 이소형)를 지칭하며, 이는 성장 억제에서, 예를 들어 문헌 [Pietenpol et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998-2002 (1994)]에 기재된 성장 억제 검정에서 바람직하게는 적어도 1%, 보다 바람직하게는 적어도 5%, 보다 더 바람직하게는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 50% 초과 p53 활성을 여전히 유지할 수 있고, p53 야생형의 상응하는 서열과 비교한 경우, 전체 서열과 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25%의 동일성, 예를 들어 그의 부분 서열과 적어도 90%의 동일성을 나타낸다. 달리 언급되지 않는 한, p53은 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각 TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63 또는 그의 변이체에 관한 것이다.

[1455] 이미 상기에 나타난 바와 같이, MDM2 (특히 MDM2 또는 그의 변이체로서 언급되는 경우)는 일반적으로 명칭

MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2 또는 그의 변이체의 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다. MDM4 (특히 MDM4 또는 그의 변이체로서 언급되는 경우)는 명칭 MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX 또는 그의 변이체의 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다.

[1456] MDM2는 특히 문헌 [EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh et al., 1991]에 기재된 바와 같은 MDM2에 관한 것이고, 그의 변이체는 하기 기재된 검정 시스템에서 여전히 p53에 결합하는 그의 변이체 (예를 들어 하나 이상, 예를 들어 1 내지 430개의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 교환으로 인한 스플라이스 변이체, 이소형, 단편, 돌연변이체 또는 종양유전자) (최초로 기재된 바와 같은 전장 단백질에 상응함)에 관한 것이며, 바람직하게는 p53에 대한 MDM2의 친화성은 적어도 0.5%, 보다 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 또는 특히 적어도 50%이고, 최초로 기재된 바와 같은 또는 하기 구체적으로 언급되는 바와 같은 MDM2 또는 HDM2에 대한 서열 동일성은 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25%이다. 달리 언급되지 않는 한, MDM2는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은, 각각 MDM2, Mdm2, HDM2 또는 Hdm2 또는 그의 변이체에 관한 것이다.

[1457] MDM4는 특히 문헌 [Genomics 43, 34-42, Shvarts et al., 1997]에 기재된 바와 같은 MDM4에 관한 것이고, 그의 변이체는 하기 기재된 검정 시스템에서 p53에 여전히 결합하는 그의 변이체 (예를 들어 하나 이상, 예를 들어 1 내지 430개의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 교환으로 인한 스플라이스 변이체, 이소형, 단편, 돌연변이체 또는 종양유전자) (최초로 기재된 바와 같은 전장 단백질에 상응함)에 관한 것이며, 바람직하게는 p53에 대한 MDM4의 친화성은 적어도 0.5%, 보다 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 또는 특히 적어도 50%이고, 최초로 기재된 바와 같은 또는 하기 구체적으로 언급되는 바와 같은 MDM4, MDMX, HDM4 또는 HDM2에 대한 서열 동일성은 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25%이다. 달리 언급되지 않는 한, MDM4는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은, 각각 MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX 또는 HdmX, 또는 그의 변이체에 관한 것이다.

[1458] 단백질과 그의 변이체 사이의 서열 동일성 (종종 상동성으로서 언급됨)의 비율은 바람직하게는 상기 목적을 위해 보통 사용되는 컴퓨터 프로그램, 예컨대 갭(Gap) 프로그램 (미국 매디슨 위스콘신 소재의 유니버시티 리서치 파크(University Research Park), 유닉스, 제네틱스 컴퓨터 그룹(Unix, Genetics Computer Group), 위스콘신(Wisconsin) 서열 분석 패키지, 버전 8, 이는 스미쓰와 워터맨(Smith and Waterman)의 알고리즘 (문헌 [Adv. Appl. Math. 2: 482-489 (1981)])을 이용함)에 의해, 특히 갭 개방 패널티 12 및 갭 확장 패널티 1을 갖는 아핀 갭 조사(affine gap search)를 이용하여 측정된다.

[1459] "그의 변이체"가 언급된 경우 이는 하나 이상의 변이체(들)을 의미한다.

[1460] 원종양유전자는 돌연변이 또는 발현 증가 후에 종양유전자가 될 수 있는 정상 유전자이다. 원종양유전자는 세포 성장 및 분화를 조절하는 것을 돕는 단백질을 코딩한다. 원종양유전자는 종종, 보통 이들의 단백질 생성물을 통해 유사분열 신호의 신호 전달과 실행에 관련된다. 활성화에 따라, 원종양유전자 (또는 그의 생성물)는 종양 유도 작용제, 즉 종양유전자가 된다.

[1461] 화학식 I의 화합물은 다양한 이성질체 형태를 가지고 있을 수 있다. 또한 본원에 사용된 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 주어진 본 발명의 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하며, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기가 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"란 서로 중첩되지 않는 거울 상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 적절한 경우에, 이 용어는 라세미 혼합물을 지칭하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 가지나, 서로 거울 상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-잉골드-프렐로그 (Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정화된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정화될 수 있다. 절대 배위가 밝혀지지 않은 분할된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우회전 또는 좌회전)에 따라 (+) 또는 (-)로 지칭될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하기 때문에, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 규정될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 비롯한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있거나, 또는 통상의 기술을 이용하여 분할할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환 시클로알킬을 함유하는 경우, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태를 또한 포함하는 것으로 의도된다.

- [1462] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생리학적 효과 및 특성을 유지하는 염을 지칭하며, 이는 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않다. 다수의 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.
- [1463] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산으로, 예를 들어 아세트이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술피이트/술피이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오피로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술피이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술피이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세트이트 염으로 형성될 수 있다.
- [1464] 염이 유도될 수 있는 무기 산은 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.
- [1465] 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술포산, 에탄술포산, 톨루엔술포산, 술폰살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.
- [1466] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어 암모늄 염 및 주기율표 중 1족 내지 12족으로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.
- [1467] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.
- [1468] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 모 화합물, 염기성 또는 산성 모이머티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행 가능한 경우에 에테르, 에틸 아세트이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.
- [1469] 단리 또는 정제 목적상, 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것도 가능하다. 치료 용도를 위해, 단지 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물을 사용한다.
- [1470] 유리 형태의 화학식 I의 신규 화합물, 및 중간체로서 사용될 수 있는 염을 비롯한 그의 염 형태의 화학식 I의 것들 사이의 밀접한 관계의 관점에서, 예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 확인에서, 상기 및 하기의 화학식 I의 화합물들 또는 화합물에 대한 임의의 참조는 적절하고 적당하게 유리 형태 및/또는 또한 그의 하나 이상의 염 형태의 화합물, 뿐만 아니라 하나 이상의 용매화물, 예를 들어 수화물에 대해 언급한 바와 같이 이해된다.
- [1471] 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가, 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 점을 제외하고 본원에 제공된 화학식에 의해 표시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 각종 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H , ^{13}C , 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 존재하는 것들을 포함한다. 이러한 동위원소

표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 이용), 반응 동역학적 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 이용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에서 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물이 PET 또는 SPECT 연구에서 특히 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 입수가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행하여 제조할 수 있다.

[1472] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소 또는 치료 지수의 개선으로부터 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있다. 이와 관련하여, 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로 간주된다는 것이 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 동위원소 존재량 및 특정 동위원소의 천연 존재량 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표지된 중수소인 경우, 이러한 화합물은 각 지정된 중수소 원자에 대해 3500 이상 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입), 4000 이상 (60%의 중수소 혼입), 4500 이상 (67.5%의 중수소 혼입), 5000 이상 (75%의 중수소 혼입), 5500 이상 (82.5%의 중수소 혼입), 6000 이상 (90%의 중수소 혼입), 6333.3 이상 (95%의 중수소 혼입), 6466.7 이상 (97%의 중수소 혼입), 6600 이상 (99%의 중수소 혼입) 또는 6633.3 이상 (99.5%의 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[1473] 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1474] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어, D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO를 포함한다.

[1475] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공결정 형성제로 공결정을 형성할 수 있다. 이러한 공결정은 공지된 공결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조할 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 동시-승화, 동시-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공결정 형성제와 접촉시키고 이에 의해 형성된 공결정을 분리시키는 것을 포함한다. 적합한 공결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물을 포함하는 공결정을 제공한다.

[1476] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지되어 있는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 향산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 운환제, 감미제, 향미제, 염료 등, 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고, 치료 또는 제약 조성물에서의 사용이 고려된다.

[1477] "조합"은 화학식 I의 화합물과 조합 파트너가 동시에 독립적으로 투여되거나, 또는 특히 조합 파트너가 협력 효과, 예를 들어, 상승작용 효과를 나타내도록 하는 시간 간격 내에 별개로 투여될 수 있는, 하나의 투여 단위 형태로 된 고정된 조합물 또는 조합 투여용 부분들의 키트를 의미한다.

[1478] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적인 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 감속 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 이끌어낼 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 비제한적인 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) p53/MDM2 비의 조절이상에 의해 매개되거나, 또는 (ii) p53/MDM2 비의 조절이상과 관련되거나, 또는 (iii) MDM2/p53비의 조절 이상을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 개선, 억제, 예방 및/또는 완화시키는데 효과적이거나; 또는 (2) p53/MDM2 상호작용의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비-제한적인 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 세포 또는 조직 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여되는 경우에 p53/MDM2 상호작용을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[1479] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들

어 영양류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영양류이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

- [1480] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 유의한 감소를 지칭한다.
- [1481] 본원에 사용된 용어 임의의 질환 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 한 실시양태에서 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 하나 이상의 임상적 증상의 발병의 감소 또는 저지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 인식가능하지 않을 수 있는 것을 포함하는 하나 이상의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리학상 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 방식으로 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 방지 또는 지연을 지칭한다.
- [1482] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에서 유익할 경우에, 상기 대상체는 이러한 치료가 "필요하다".
- [1483] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 용어 및 본 발명과 관련하여 (특히, 특허청구범위의 문맥) 사용된 유사한 용어들은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형을 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [1484] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 또는 본원에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시용 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며 청구되는 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.
- [1485] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체적으로 풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)-배위에서 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 60% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 70% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 80% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 90% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.
- [1486] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변 이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다.
- [1487] 본 발명에 따라 수득가능한 이성질체의 혼합물은 그 자체로 공지된 방식으로 개별 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는, 예를 들어 다상 용매 혼합물의 분할, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리, 또는 역상 칼럼 상에서의 증압 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는 예를 들어 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 이용한 염 형성에 의해 분리될 수 있고, 이에 따라 수득가능한 부분입체이성질체의 혼합물은, 예를 들어 분별 결정화 또는 광학 활성 칼럼 물질 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.
- [1488] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체를 공지된 방법, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기에 의해 수득된 그의 부분입체이성질체 염의 분리에 의해 광학 대장체로 분할하고, 광학적으로 활성인 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킬 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이어티를 사용하여, 본 발명의 화합물을 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술포산에 의해 형성된 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대장체로 분할할 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 흡착제를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분할할 수 있다.
- [1489] 본 발명의 화합물은 또한 유리 형태로, 그의 염 또는 그의 전구약물 유도체로서 수득된다.
- [1490] 염기성 기 및 산성 기 둘 다가 동일 분자 중에 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 또한 내부 염, 예를 들어 쯔비터이온성 분자를 형성할 수 있다.
- [1491] 본 발명은 또한 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다. 전구약물

은, 전구약물을 대상체에게 투여한 후에 가수분해, 대사 등과 같은 생체내 생리 작용을 통해 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성 또는 불활성 화합물이다. 전구약물의 제조 및 사용과 관련된 적합성 및 기술은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 개념적으로, 전구약물은 2가지 비-배타적 카테고리인 생체전구체 전구약물 및 담체 전구약물로 분류될 수 있다. 문헌 [The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)]을 참조한다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은 하나 이상의 보호기를 함유하여 상응하는 활성 약물 화합물에 비해 불활성이거나 또는 낮은 활성을 가지며, 대사 또는 가용매 분해에 의해 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 산물은 둘 다 허용가능하게 낮은 독성을 가져야 한다.

[1492] 담체 전구약물은 수송 모이어티를 함유하는 약물 화합물, 예를 들어 작용 부위(들)로의 흡수 및/또는 국부 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 이러한 담체 전구약물에 있어서, 약물 모이어티와 수송 모이어티 사이의 연결이 공유 결합이고, 전구약물이 불활성이거나 또는 약물 화합물보다 활성이 낮고, 임의의 방출된 수송 모이어티가 허용가능하게 비-독성인 것이 바람직하다. 수송 모이어티가 섭취 향상을 목적으로 하는 전구약물의 경우, 전형적으로 수송 모이어티의 방출이 빨라야 한다. 다른 경우에는, 서방성을 제공하는 모이어티, 예를 들어 특정 중합체 또는 기타 모이어티, 예컨대 시클로텍스트린을 이용하는 것이 바람직하다. 담체 전구약물은, 예를 들어 하기 특성들 중 하나 이상을 개선시키기 위해 사용될 수 있다: 증가된 친유성, 증가된 약리학적 효과 기간, 증가된 부위-특이성, 감소된 독성 및 부작용, 및/또는 약물 제제의 개선 (예를 들어, 안정성, 수용해도, 바람직하지 못한 감각수용성 또는 물리화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친유성은 (a) 히드록실 기와 친유성 카르복실산 (예를 들어, 하나 이상의 친유성 모이어티를 갖는 카르복실산), 또는 (b) 카르복실산 기와 친유성 알콜 (예를 들어, 하나 이상의 친유성 모이어티를 갖는 알콜, 예를 들어 지방족 알콜)의 에스테르화에 의해 증가될 수 있다.

[1493] 예시적인 전구약물은, 예를 들어 유리 카르복실산의 에스테르 및 티올의 S-아실 유도체, 및 알콜 또는 페놀의 O-아실 유도체이고, 여기서 아실은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 적합한 전구약물은 대개, 생리적 상태 하에서의 가용매분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는 제약상 허용되는 에스테르 유도체, 예를 들어 당업계에서 통상적으로 사용되는 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 오메가-(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 알파-(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 등이다. 또한, 아민은 생체 내에서 에스테라제에 의해 절단되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출하는 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 차폐된다 (문헌 [Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)]). 또한, 산성 NH 기, 예를 들어 이미다졸, 이미드, 인돌 등을 함유하는 약물은 N-아실옥시메틸 기로 차폐된다 (문헌 [Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)]). 히드록시 기는 에스테르 및 에테르로서 차폐된다. EP 039,051 (Sloan and Little)에는 만니히-염기 히드록삼산 전구약물, 그의 제조 및 용도가 개시되어 있다. 전구약물을 위한 저급 알킬은 C₁₋₆-알킬을 의미한다.

[1494] 또한, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다.

[1495] 제2 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 하기를 제공한다:

[1496] - 본원에 정의된 바와 같은 화합물 및 하나 이상의 담체/부형제를 포함 (즉, 함유하거나 또는 이로 이루어짐)하는 제약 조성물;

[1497] - 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체/부형제를 포함하는 제약 조성물.

[1498] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 특정 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로, 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (비제한적으로, 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 멸균과 같은 통상적인 제약학적 작업에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 불활성 희석제, 운반제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

- [1499] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 하기와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:
- [1500] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [1501] b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에는 또한
- [1502] c) 결합제, 예를 들어, 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에
- [1503] d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [1504] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제.
- [1505] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용성 코팅될 수 있다.
- [1506] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구용 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [1507] 주사가능한 특정 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 뿐만 아니라, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물들은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1 내지 75%, 또는 약 1 내지 50%의 활성 성분을 함유한다.
- [1508] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어되고 예정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.
- [1509] 예를 들어 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤 또는, 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 선 크림, 로션, 스프레이 등으로 특히 피부 적용, 예를 들어 피부암의 치료를 위한, 예를 들어 예방적 용도에 적절할 것이다. 따라서, 이들은 당업계에 널리 공지된 화장품, 제제를 포함하여 국소에 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [1510] 본원에 사용된 바와 같은 국소 적용은 또한 흡입 또는 비내 적용에 관한 것일 수 있다. 이는 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분사기 또는 네블라이저로부터의 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 제제로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서) 전달될 수 있다.
- [1511] 본 발명은 또한 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 제공하는데, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.
- [1512] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 성분 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 보관될 수 있다. 따라서,

물에 대한 노출을 방지하기 위해 공지된 물질을 사용하여 무수 조성물을 포장함으로써, 이들이 적합한 규정 키트 내에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [1513] 본 발명은 또한 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 제공한다. 이러한 작용제 (본원에서 "안정화제"로 지칭됨)는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1514] 제3 측면에서, 본 발명은 제약으로서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히 화학식 I의 화합물은 상기 및 하기 기재된 바와 같이 유익한 약리 특성을 갖는다. 따라서 본 발명은 하기를 제공한다:
- [1515] - 제약으로서의 / 제약으로서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물;
- [1516] - 의약으로서의 / 의약으로서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물;
- [1517] - MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 대상체의 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물;
- [1518] - MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 대상체의 장애 또는 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1519] - MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 대상체의 장애 또는 질환의 치료를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1520] - MDM2 및/또는 MDM4의 활성을 매개하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1521] - 증식성 장애 또는 질환으로부터 선택된 장애 또는 질환의 치료를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1522] - 면역계를 수반하는 장애 또는 질환으로부터 선택된 장애 또는 질환의 치료를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1523] - 암 또는 종양 질환, 예컨대 양성 또는 악성 종양, 육종, 예컨대 지방육종, 횡문근육종 또는 골암, 예를 들어 골육종, 예를 들어 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 교모세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 흑색종, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 백혈병 또는 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 기원 림프종 및 다른 기관에서의 전이, 바이러스 감염 (예를 들어 포진, 유두종, HIV, 카포시, 바이러스성 간염)으로부터 선택된 증식성 장애 또는 질환의 치료를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1524] - 이식으로 인한 자가면역 질환 또는 면역 질환 (예컨대 류마티스 관절염, 이식-대-숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 하시모토 갑상선염, 다발근염), 만성 염증성 상태, 예컨대 천식, 골관절염, 아테롬성동맥경화증, 모르비스 크론 또는 피부의 염증성 또는 알레르기 상태, 예를 들어 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 또는 피부의 기타 염증성 또는 알레르기 상태, 과다증식성 장애 (예를 들어 리-프라우메니 증후군)로부터 선택된 면역계를 포함하는 장애 또는 질환의 치료를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도;
- [1525] - 대상체에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDM2 및/또는 MDM4 활성을 조절하는 방법;
- [1526] - 대상체에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하는 방법;
- [1527] - 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 MDM2 및/또는 MDM4의 활성을 변경하는 방법.
- [1528] 매우 뜻밖에도, 본원에서 화학식 I의 화합물이 유리한 약리학적 특성을 갖고, 한편으로는 p53과 MDM2 및/또는 MDM4, 다른 한편으로는 또는 p53에 여전히 결합할 수 있는 그의 (특히 종양원성) 변이체 간의 결합 상호작용 (또한 p53/MDM2 및 p53/MDM4 상호작용으로서, 또는 p53/MDM2 단독 상호작용으로서 본원에 지칭됨)을 방해하는 것으로 밝혀졌다.

- [1529] 상호작용에 영향을 미치는 조절제로서의 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 효능은 WO 98/01467 (특히 검정에 관하여 본원에 참조로 포함되어 있음)에 나타난 바와 같이 증명될 수 있거나, 또는 바람직하게는 하기를 따른다:
- [1530] 시간 분해 형광 에너지 전달 (TR-FRET) 검정
- [1531] p53-Hdm2 및 p53-Hdm4 상호작용의 억제제는 시간 분해 형광 에너지 전달 (TR-FRET)에 의해 측정된다. 형광 에너지 전달 (또는 포에르스터 공명 에너지 전달)은 공여자 및 수용자 형광 분자 간의 에너지 전달을 표시한다. 이러한 검정을 위해, C-말단 비오틴 모이어티로 태깅된 MDM2 단백질 (아미노산 2-188) 및 MDM4 단백질 (아미노산 2-185)은 공여자 형광단으로서 작용하는 유로퓸 표지된 스트렙타비딘 (퍼킨 엘머, 인크.(Perkin Elmer, Inc., 미국 마이애미주 월섬))과 조합으로 사용된다. p53 유래된, Cy5 표지된 펩티드 Cy5-TFSDLWLKL (p53 aa18-26)은 에너지 수용자이다. 340 nm에서의 공여 분자가 여기함에 따라, MDM2 또는 MDM4 및 p53 펩티드 간의 결합 상호작용은 에너지 전달, 및 665 nm에서의 수용자 방출 파장에서 향상된 반응을 유도한다. 억제제 분자가 MDM2 또는 MDM4의 p53 결합 부위에 결합하여 p53-MDM2 또는 p53-MDM4 복합체의 형성을 방해하는 것은 615 nm에서의 공여자 방사를 증가시킨다. 비율측정 FRET 검정 판독은 시간 분해 모드에서 측정된 2개의 구별되는 형광 신호 (계수율 665 nm/계수율 615 nm x 1000)의 미처리 데이터로부터 계산된다.
- [1532] 상기 시험은 반응 완충제 (PBS, 125 mM NaCl, 0.001% 노벡신(Novexin) (단백질의 용해도 및 안정성을 증가시키도록 디자인된 탄수화물 중합체 (노벡신 중합체)로 이루어짐; 노벡신 리미티드(Novexin Ltd., 영국 캠브리지셔)), 젤라틴 0.01%, 0.2% 플루로닉 (에틸렌옥시드와 프로필렌옥시드로부터의 블록 공중합체, 바스프(BASF, 독일 루트비히스하펜)), 1 mM DTT) 중 2 μ l 유로퓸 표지된 스트렙타비딘 (최종 농도 2.5 nM)을 함유한 90% DMSO/10% H₂O (최종 농도 3.2% DMSO) 중에 희석된 화합물 100 nM을 합한 다음, 검정 완충제 중에 희석시킨 0.5 μ l MDM2-Bio 또는 MDM4-Bio (최종 농도 10 nM)를 첨가함으로써 총 부피 3.1 μ l로 백색 1536w 마이크로타이타르플레이트 (그라이너 바이오-온 게엠베하(Greiner Bio-One GmbH), 독일 프리켄하우젠)에서 수행하였다. 상기 용액을 실온에서 15분 동안 미리 인큐베이션시킨 다음, 검정 완충제 중 0.5 μ l Cy5-p53 펩티드 (최종 농도 20 nM)를 첨가한다. 실온에서 10분 동안 인큐베이션 한 후에 플레이트를 판독한다. 샘플의 측정을 위해, 하기 세팅을 갖는 애널리스트(Analyst) GT 다중모드 마이크로플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스)를 이용한다: 이색성 거울 380 nm, 여기 330 nm, 방사 공여자 615 nm 및 방사 수용자 665nm. IC₅₀ 값은 XLfit를 사용하여 곡선 적합화에 의해 계산된다. 구체화되지 않는 경우, 시약은 시그마 케미칼 캄파니 (Sigma Chemical Co., 미국 미주리주 세인트 루이스)로부터 구입한다.
- [1533] 본 발명은 또한 상기 기재된 검정의 신규 측면에 관한 것이다.
- [1534] 본 발명에 기재된 화합물은 바람직하게는 0.0003 내지 100 μ M, 바람직하게는 0.0003 내지 25 μ M의 IC₅₀에서 p53-Hdm2 상호작용 및 p53-Hdm4 상호작용의 억제를 나타낸다.
- [1535] 본 발명에서 대표적인 화합물에 의한 p53-Hdm2 및 p53-Hdm4의 억제는 하기 표 2에 나타난다.
- [1536] p53/MDM2 및/또는 p53/MDM4 상호작용에 대한 이들의 억제 효과와 관련하여, 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 기재된 바와 같은 MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체의 활성 (정상 활성 또는 특히 과활성 포함)에 의해 각각 매개되는 상태, 예컨대 증식성 및/또는 염증성 상태, 예를 들어 p53/MDM2 상호작용의 활성화에 의한 증식성 및/또는 염증성 상태, 및/또는 p53/MDM2 상호작용의 억제에 반응성인 (특히 치료 이점의 방식을 의미함) 증식성 및/또는 염증성 상태, 가장 구체적으로는 하기 언급된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.
- [1537] 화학식 I의 화합물을 이용한 치료에 반응하는 질환 또는 장애, 특히 세포 주기의 조절이상 또는 특히 아폽토시스를 기초로 하는 질환으로부터 선택된 질환 또는 장애: 예를 들어 면역계를 포함한 질환, 예를 들어 이식으로 인해 발병한 자가면역 질환 또는 면역 질환 (예컨대 류마티스 관절염, 이식편-대-숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 하시모토 갑상선염, 다발근염), 만성 염증성 상태, 예컨대 천식, 골관절염, 아테롬성동맥경화증, 모르비스 크론, 또는 피부의 염증성 또는 알레르기성 상태, 예를 들어 건선, 접촉 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 또는 피부의 기타 염증성 또는 알레르기성 상태, 과다증식성 장애, (예를 들어 각각 리-프라우메니 증후군, 암 또는 종양 질환, 예컨대 양성 또는 악성 종양, 육종, 예컨대 지방육종, 횡문근육종 또는 골암, 예를 들어 골육종, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 교모세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장

선종, 두경부 종양, 흑색종, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특징의 신생물, 백혈병 또는 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 기원 림프종, 및 다른 기관에서의 전이), 바이러스 감염 (예를 들어, 포진, 유두종, HIV, 카포시, 바이러스성 간염) 또는 기타 질환, 예를 들어 p53/MDM2 및/또는 p53/MDM4 상호작용이 이상조절되는 질환 및/또는 p53/MDM2 상호작용 및/또는 p53/MDM4 상호작용의 억제에 반응성인 질환의 치료에서 사용하기 위한 또는 그의 용도를 위한 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

- [1538] 제4 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 본 발명은 따라서 하기를 제공한다:
- [1539] - 조합물, 특히 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 치료 활성제, 특히 항증식제를 포함하는 제약 조합물;
- [1540] - 동시 또는 순차 투여에 적합하고, 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물; 치료 유효량(들)의 하나 이상의 조합 파트너, 특히 항증식제; 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조합된 제약 조성물;
- [1541] - (i) 제약으로서, (ii) MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, (iii) MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료 방법에서의 본원에 정의된 바와 같은 조합된 제약 조성물.
- [1542] 본 발명은 특히 상기 및 하기 언급된 하나 이상의 질환의 치료에서의 화학식 I의 화합물 (또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 제제)의 용도에 관한 것이며, 여기서 질환(들)은 (유리한 방식으로, 예를 들어 완전한 치유 또는 완화 시까지 하나 이상의 그의 증상을 부분적으로 또는 완전히 제거함으로써) p53/MDM2 상호작용의 억제에 반응하고, 특히 여기서 관련된 MDM2 또는 MDM4 및/또는 변이체는 (예를 들어 과다발현, 돌연변이 등으로 인한 기타 조절 메카니즘과 관련하여) 부적절하게 높거나 또는 정상 활성보다 더 높은 것으로 나타난다.
- [1543] 본 발명은 또한 하나 이상의 추가의 제약 활성제, 예컨대 아포토시스 및/또는 세포 주기 감속 또는 정지의 유도제에 대해, 및 하나 이상의 기타 화학요법제를 사용한 치료 이전의 세포 주기 감속 또는 정지의 유도를 통한 정상 세포의 화학보호에 대해 세포를 민감화시키기 위한, 여전히 기능하는 p53 또는 그의 변이체를 함유하는 세포에서 세포 주기 감속 또는 바람직하게는 정지 및/또는 아포토시스를 유도하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도, 정상 세포를 화학요법제 및/또는 치료제에 대해 내성이 되게 하는 용도, 및/또는 화학요법제 또는 치료제의 독성 부작용, 예컨대 점막염, 구내염, 구강건조증, 위장 장애 및/또는 탈모증을 초래하는 부작용으로부터 세포를 보호하는 용도에 관한 것이다.
- [1544] 이러한 모든 측면은 본 발명의 바람직한 실시양태이다.
- [1545] 또한, 화학식 I의 화합물의 생체내 항종양 활성을 증명할 수 있는 실험이 존재한다.
- [1546] 예를 들어, s.c. 이식된 인간 골육종 SJSA-1 종양을 갖는 암컷 하를란(Harlan) (미국 인디애나주 인디애나폴리스) 무흉선 nu/nu 마우스는 p53/MDM2 상호작용 억제제의 항-종양 활성을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 0일째에, 경구용 포렌(Forene)® (1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸디플루오로메틸에테르, 애보트(Abbot, 독일 비스바덴)) 혼수상태 하에 있는 동물을 이용하여, 3×10^6 개의 세포를 동물의 좌측 옆구리 피부 아래에 주사한다. 종양의 부피가 100 mm^3 에 도달하면, 마우스를 6 내지 8마리 동물의 군으로 무작위로 분배하고, 치료를 시작한다. 규정된 투여량의 적합한 비히클 내에 화학식 I의 화합물을 1일 2회 (또는 덜 자주) 경구, 정맥내 또는 복막내 투여하여 2-3주의 기간 동안 처리를 수행한다. 종양은 슬라이드 게이지로 1주에 2회 측정하고, 종양의 부피를 계산한다.
- [1547] 세포주 SJSA-1에 대한 대체물로서, 다른 세포주가 동일한 방식으로 사용될 수 있다:
- [1548] - HCT116 결장 암종 세포주 (ATCC 번호 CCL-247);
- [1549] - LNCaP 클론 FGC 전립선 암종 세포주 (ATCC 번호 CRL-1740);
- [1550] - RKO 결장 암종 세포주 (ATCC No.CRL-2577);
- [1551] - HT1080 섬유육종 세포주 (ATCC 번호 CCL-121);
- [1552] - A375 악성 흑색종 세포주 (ATCC 번호 CRL-1619),

- [1553] - NCI-H460 대세포 폐 암종 세포주 (ATCC 번호 HTB-177);
- [1554] - JEG-3 융모막암종 (ATCC 번호 HTB-36)
- [1555] - ZR-75-1 유방 도관 암종 (ATCC 번호 CRL-1500).
- [1556] 화학식 I의 화합물은 또한 다른 항증식성 화합물과 함께 유익하게 사용될 수 있다. 이러한 항증식성 화합물은 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제, 예컨대 RAD001; 항신생물성 항대사물; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물, 및 추가의 항혈관신생 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 효능제; 항안드로겐제; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 조절제; 항증식성 항체, 예컨대 HCD122; 헤파라나제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아솜 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물, 예컨대 플루다라빈; Flt-3의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PKC412; Hsp90 억제제, 예컨대 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (컨포마 테라퓨틱스(Conforma Therapeutics)로부터) 및 AUY922; 테모졸로미드 (테모달(TEMODAL)TM); 키네신 방추사 단백질 억제제, 예컨대 SB715992 또는 SB743921 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)로부터), 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (콤비네이토알렉스(CombinatoRx)로부터); PI3K 억제제, 예컨대 BEZ235; RAF 억제제, 예컨대 RAF265; MEK 억제제, 예컨대 ARRY142886 (어레이 피오파마(Array PioPharma)로부터), AZD6244 (아스트라제네카(AstraZeneca)로부터), PD181461 (화이자(Pfizer)로부터), 류코보린, EDG 결합제, 항백혈병 화합물, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, S-아테노실메티오닌 데카르복실라제 억제제, 아포토시스 조절제, 항증식성 항체 또는 다른 화학요법 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 별법으로 또는 추가로, 이들은 수술, 이온화 방사선, 광역학 요법, 이식물, 예를 들어 코르티코스테로이드, 호르몬을 비롯한 다른 종양 치료 접근법과 조합되어 사용될 수 있거나, 또는 이들은 방사선증감제로서 사용될 수 있다. 또한, 항염증성 및/또는 항증식성 치료에서, 항염증성 약물과의 조합이 포함된다. 항히스타민 약물 물질, 기관지확장 약물, NSAID 또는 케모카인 수용체의 길항제와의 조합 또한 가능하다.
- [1557] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성을 억제하는 화합물, 즉, 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 엑세메스탄은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아로마신(AROMASIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 렌타론(LENTARON)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아페마(AFEMA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아리미덱스(ARIMIDEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 페마라(FEMARA) 또는 페마르(FEMAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 오리메텐(ORIMETEN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.
- [1558] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항시키는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 타목시펜, 퓌베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 타목시펜은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 놀바덱스(NOLVADEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 랄록시펜 히드로클로라이드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 에비스타(EVISTA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 퓌베스트란트는 US 4,659,516에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있거나, 또는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 파슬로덱스(FASLODEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.
- [1559] 본원에 사용된 용어 "항안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이며, 이는 예를 들어 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있는 비칼루타미드 (카소덱스(CASODEX)^T)^M를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [1560] 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 효능제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있으며, 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 졸라덱스(ZOLADEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들어 US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.
- [1561] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 지마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체인 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148 (WO 99/17804의 화합물 A1)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이리노테칸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 캄프토사르(CAMPTOSAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 하이캄틴(HYCANTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [1562] 본원에 사용된 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신 (예를 들어, 리포솜 제제, 예를 들어 케릭스(CAELYX)), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 에토포시드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 에토포포스(ETOPOPHOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 테니포시드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 VM 26-브리스톨(VM 26-BRISTOL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 독소루비신은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN) 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 에피루비신은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 파르모루비신(FARMORUBICIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 이다루비신은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 자베도스(ZAVEDOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 미톡산트론은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 노반트론(NOVANTRON)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [1563] 용어 "미세소관 활성 화합물"은 미세소관 안정화, 미세소관 탈안정화 화합물 및 미세튜불린 중합 억제제에 관한 것이며, 탁산, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코데르몰리드, 콜키신 및 에포틸론 및 그의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 D 또는 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 파클리탁셀은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 탁솔(TAXOL)TM의 시판 형태로 투여될 수 있다. 도세탁셀은 예를 들어 시판 형태, 상표명 탁소테레(TAXOTERE)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 빈블라스틴 술페이트는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 빈블라스틴 알.피.(VINBLASTIN R.P.)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 파르미스틴(FARMISTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 디스코데르몰리드는 예를 들어 US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득할 수 있다. 또한, WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 에포틸론 A 및/또는 B가 특히 바람직하다.
- [1564] 본원에 사용된 용어 "알킬화 화합물"은 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 글리아텔)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로포스파미드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 시클로스틴(CYCLOSTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 이포스파미드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 홀록산(HOLOXAN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [1565] 용어 "항신생물 항대사물"은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 폴산 길항제, 예컨대 페메트렉세드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카페시타빈은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 젤로다(XELODA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 겐시타빈은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 겐자르(GEMZAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [1566] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카르보플라틴은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 카르보플라트(CARBOPLAT)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 엘록사틴(ELOXATIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [1567] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적으로하는/감소시키는 화합물"; 또는 "단백질 또는 지질 포스파타제 활성"; 또는 "추가 항혈관신생 화합물"은 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들어 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [1568] a) 혈소관-유래된 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예

컨대 PDGFR의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111;

- [1569] b) 섬유모세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물;
- [1570] c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 그의 성장 인자의 세포 외 도메인을 표적으로하는 항체;
- [1571] d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 또는 에프린 B4 억제제;
- [1572] e) Axl 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물;
- [1573] f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물;
- [1574] g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제, 즉 C-Kit 수용체 티로신 키나제 - (PDGFR 패밀리의 일부)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티닙;
- [1575] h) c-Abl 패밀리의 구성원, 이들의 유전자-융합 산물 (예를 들어, BCR-Abl 키나제) 및 돌연변이의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Abl 패밀리의 구성원 및 이들의 유전자-융합 산물의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙 또는 닐로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 (파크데이비스 (ParkeDavis)로부터); 또는 다사티닙 (BMS-354825);
- [1576] i) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리의 구성원, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 패밀리 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 패밀리 (CDK)의 구성원의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 및 특히 US 5,093,330에 개시된 이들 스타우로스포린 유도체, 예를 들어 미도스타우린; 추가의 화합물의 예는, 예를 들어 UCN-01, 사핀글, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 이시스 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물, 예컨대 WO 00/09495에 개시된 것들; FTI; BEZ235 (P13K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제)를 포함함);
- [1577] j) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)TM) 또는 티르포스틴을 포함한다. 티르포스틴은 바람직하게는 저분자량 (Mr < 1500) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 벤질리덴말로니트릴 부류 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 이중기질 퀴놀린 부류의 화합물로부터 선택된 화합물, 보다 특히 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 화합물임;
- [1578] k) 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 패밀리를 (동종이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 패밀리의 구성원, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물이고, 단백질 또는 항체, 및 특히 WO 97/02266 (예를 들어, 실시예 39의 화합물) 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및, 특히 WO 96/30347 (예를 들어, CP 358774로 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들어, 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들어, 화합물 ZM 105180)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 예를 들어 트라스투주맙 (헤르셉틴 (Herceptin)TM), 세툽시맙 (에르비투스(Erbix)TM), 이레사(Iressa), 타르세바(Tarceva), OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체 (WO 03/013541에 개시되어 있음); 및

- [1579] l) c-Met 수용체의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적으로하거나 또는 HGF에 결합하는 항체
- [1580] m) PI3K, 예컨대 BEZ235 또는 BKM120의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물; 및
- [1581] n) 시클린 의존성 키나제 패밀리, 예컨대 PD 0332991의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물.
- [1582] 추가의 항혈관신생 화합물은 그의 활성에 대한 또 다른 메카니즘, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나제 억제와 무관한 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 탈리도미드 (탈로미드(THALOMID)) 및 TNF-470을 포함한다.
- [1583] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 예를 들어 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들어 오카다산 또는 그의 유도체이다.
- [1584] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은 예를 들어 레티노산, α -, γ - 또는 δ -토코페롤, 또는 α -, γ - 또는 δ -토코트리에놀이다.
- [1585] 본원에 사용된 용어 시클로옥시게나제 억제제는 예를 들어 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX)TM), 로페콕시브 (비옥스(VIOXX)TM), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산, 루미라콕시브를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1586] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 팔미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "에트리돈산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 디드로넬(DIDRONEL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "클로드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 보네포스(BONEFOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "티루드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 스킨리드(SKELID)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "팔미드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아레디아(AREDIA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 포사맥스(FOSAMAX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "이반드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 본드라나트(BONDRANAT)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "리세드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 악토넬(ACTONEL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 조메타(ZOMETA)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [1587] 용어 "mTOR 억제제"는 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적을 억제하며 항증식성 활성을 보유하는 화합물, 예컨대 시롤리무스 (라파문(Rapamune)TM), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)TM 또는아피니토(Afinitor)TM), CCI-779 및 ABT578에 관한 것이다.
- [1588] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 술페이트 분해를 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 PI-88을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1589] 본원에서 사용된 용어 "생물학적 반응 조절제"는 림포킨 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론 γ 를 지칭한다.
- [1590] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형의 억제제", 예를 들어 H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras는 Ras의 종양원성 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 "파르네실 트랜스퍼라제 억제제", 예를 들어 L-744832, DK8G557 또는 R 115777 (자르네스트라(Zarnestra))을 지칭한다.
- [1591] 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라제의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 텔로메스타틴이다.
- [1592] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 벤가미드 또는 그의 유도체이다.
- [1593] 본원에 사용된 용어 "프로테아솜 억제제"는 프로테아솜의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아솜의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어

보르테조미드 (벨케이드(Velcade)TM) 및 MLN 341을 포함한다.

- [1594] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는 콜라겐 펩티도모방체 및 비-펩티도모방체 억제제, 테트라졸릴 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티도모방체 억제제 바티마스타트 및 그의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1595] 본원에 사용된 용어 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 ALK 억제제, 예를 들어 역형성 림프종 키나제를 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1596] FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 Flt-3R 수용체 키나제 패밀리의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 PKC412, TKI258, 미도스타우린, 스타우로스포르인 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- [1597] 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해하거나, 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 17-알릴아미노, 17-데메톡시젤다나마이신 (17AAG), 젤다나마이신 유도체; 다른 젤다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다. 예시적인 HSP90 억제제는 AUY922이다.
- [1598] 본원에 사용된 용어 "아포토시스 조절제"는 Bcl2 패밀리 구성원 (예컨대 ABT-263) 및 IAP 패밀리 구성원 (예컨대 AEG40826)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 또는 공지되거나 비공지된 메카니즘(들)에 의한 작용에 의해 아포토시스를 유도하는 화합물 (예를 들어 TRAIL 항체, DR5 항체)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1599] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맙 (헤르셉틴)TM, 트라스투주맙-DM1, 에르비투스, 베바시주맙 (아바스틴 (Avastin)TM), 리투시맙 (리투산(Rituxan)TM), PRO64553 (항-CD40) 및 2C4 항체 및 HCD122 항체 (항-CD40)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체는, 예를 들어 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2가지 이상의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 항체 단편을 의미한다.
- [1600] 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 요법과 함께, 특히 AML의 치료를 위해 사용되는 요법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄 및 PKC412와 함께 투여될 수 있다.
- [1601] 용어 "항백혈병 화합물"은 예를 들어 Ara-C, 테옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보스 (아라비노시드) 유도체인 피리미딘 유사체를 포함한다. 또한 하이포크산틴의 퓨린 유사체, 6-메르캅토피린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스포이트가 포함된다.
- [1602] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 부티르산 나트륨 및 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로 공지된 효소의 활성을 억제한다. 구체적인 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228 (중전 FR901228), 트리코스타틴 A, WO 02/22577에 개시된 LDH589 및 US 6,552,065에 개시된 화합물, 특히, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 락테이트 염을 포함한다.
- [1603] 본원에 사용된 소마토스타틴 수용체 길항제는 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하거나, 처리하거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 옥트레오티드, 및 SOM230 (파시레오티드)을 지칭한다.
- [1604] 종양 세포 손상 접근법은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 상기 및 하기에 언급되는 용어 "이온화 방사선"은 전자기선 (예컨대, X선 및 감마선) 또는 입자 (예컨대, 알파 및 베타 입자)로 나타나는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 방사선 요법에서 제공되며 (이에 제한되지는 않음), 당업계에 공지되어 있다.

문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)]을 참조한다.

- [1605] 본원에 사용된 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제의 한 부류, 예컨대 FTY720을 지칭한다.
- [1606] 용어 "리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제"는 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토피린 (특히, ALL에 대해 ara-C와의 조합으로) 및/또는 펜토스타틴을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아닌 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오타이드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제는 특히 히드록시우레아 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 예컨대 PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 또는 PL-8이다 (문헌 [Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)]에 언급되어 있음).
- [1607] 본원에 사용된 용어 "S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제"는 US 5,461,076에 개시된 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1608] 또한, 특히 WO 98/35958에 개시된 화합물, 단백질 또는 VEGF의 모노클로날 항체, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 숙시네이트, 또는 WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에 개시된 것들; 문헌 [Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); 및 Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)]; WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것들; 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)]에 기재된 안지오스타틴(ANGIOSTATIN); 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)]에 기재된 엔도스타틴(ENDOSTATIN); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맵; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 압타머, 예를 들어 마쿠곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오자임 (RPI 4610) 및 베바시주맵 (아바스틴TM)이 포함된다.
- [1609] 본원에 사용된 광역학 요법은 암을 치료 또는 예방하기 위해 광증감 화합물로 공지된 특정 화합물을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예는, 예를 들어 비수딘(VISUDYNE)TM 및 포르피머 나트륨과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.
- [1610] 본원에서 사용된 혈관신생억제 스테로이드는 혈관신생을 차단하거나 억제하는 화합물, 예컨대 예를 들어 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- α -에피히드로코티솔, 코르텍솔론, 17 α -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 테스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손을 지칭한다.
- [1611] 코르티코스테로이드 함유 이식물은, 예를 들어 플루오시놀론, 텍사메타손과 같은 화합물을 지칭한다.
- [1612] "다른 화학요법 화합물"은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 기타 화합물 또는 다른 또는 미지의 작용 메커니즘을 갖는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1613] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 일람 "머크 인덱스(The Merck Index)"의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 패이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션즈(IMS World Publications))로부터 입수할 수 있다.
- [1614] 본 개시내용 내에 있는 어떠한 인용된 참고문헌도 본 발명의 특허성에 불리하게 영향을 미치는 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 이해되지 않는다.
- [1615] 제약 제제, 용도 및 방법
- [1616] 화학식 I의 화합물과 함께 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 당업계, 예컨대 상기 인용된 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다.
- [1617] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 및/또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물 또는 용매화물 (모두 본원에서 단지 "화학식 I의 화합물"로서 종종 지칭함), 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 제제를 제공한다.

- [1618] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료 화합물과 함께 투여될 수 있는데, 가능한 조합 요법은 고정된 조합물의 형태, 또는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 치료 (예방 포함) 화합물을 교대로 또는 서로 독립적으로 투여하는 형태, 또는 고정된 조합물 및 1종 이상의 다른 치료 화합물의 조합 투여를 취한다. 화학식 I의 화합물은, 특히 중앙 요법에 있어서, 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 수술적 개입, 또는 이들의 조합과 함께 나란히 또는 추가로 투여될 수 있다. 장기 요법은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료 전략과 관련하여 아주반트 요법으로서 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료법은, 예를 들어 위험 환자에서 중앙 퇴행 또는 심지어는 화학예방 요법 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 요법이다.
- [1619] 활성 성분의 투여량은, 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 증상; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라진다. 당업계의 전문의, 임상의 또는 수의사는 해당 질환을 예방하거나 호전시키거나 그의 진행을 정지시키는 데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 효능을 나타내는 범위 내에서 약물 농도를 달성하는 최적의 정확성을 위해서는, 표적 부위의 약물 이용률에 대한 역학을 기초로 한 처방계획이 요구된다. 그에는 약물의 분포, 평형 및 제거를 고려하는 것이 수반된다.
- [1620] 온혈 동물, 예를 들어 대략 70 kg 체중의 인간에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 1일 1인 기준으로 바람직하게는 대략 3 mg 내지 대략 15 g, 보다 바람직하게는 대략 10 mg 내지 대략 3 g, 보다 더 바람직하게는 대략 50 mg 내지 1.5 g이며, 분할하지 않고 1회 용량으로 투여하거나, 또는 바람직하게는 예를 들어 동일한 크기일 수 있는 단일 용량으로 2 내지 4회, 예를 들어 2 또는 3회 나누어 투여한다. 통상적으로, 소아에게는 성인 용량의 절반을 사용한다.
- [1621] 화학식 I의 화합물은 임의의 통상적인 경로로 투여될 수 있고, 특히 예를 들어 주사가능한 용액 또는 현탁액 형태로 비경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태로 경장으로, 예컨대 경구로, 예를 들어 로션, 겔, 연고 또는 크림 형태로 또는 비측으로 또는 좌제 형태로 국소적으로 투여될 수 있다. 국소 투여는 예를 들어 피부부의 투여이다. 국소 투여의 추가의 형태는 눈으로의 투여이다. 본 발명의 화합물과 함께 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와의 혼합을 통해 통상의 방식으로 제조될 수 있다.
- [1622] 본 발명은 또한 유효량, 특히 상기 언급된 장애 중 하나의 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 및/또는 제약상 허용되는 염을 국소, 경장, 예를 들어, 경구 또는 직장, 또는 비경구 투여에 적합하며 무기 또는 유기, 고체 또는 액체일 수 있는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이들은 활성 성분을 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 만니톨 및/또는 글리세롤 및/또는 윤활제 및/또는 폴리에틸렌 글리콜과 함께 포함하는, 특히 정제 또는 젤라틴 캡슐로 경구 투여에 사용될 수 있다. 정제는 또한 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분, 예컨대 옥수수, 밀 또는 쌀 전분, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 및 원하는 경우에 붕해제, 예를 들어 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨 및/또는 발포성 혼합물, 또는 흡착제, 염료, 향미제 및 감미제를 포함할 수 있다. 또한, 비경구로 투여가능한 조성물 형태 또는 주입 용액 형태의 본 발명의 약리 활성 화합물을 사용하는 것도 가능하다. 제약 조성물은 멸균될 수 있고/거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤 화합물 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 포함할 수 있다. 원하는 경우에, 다른 약리 활성 물질을 포함할 수 있는 본 발명의 제약 조성물을 공지된 방식으로, 예를 들어 통상의 혼합, 과립화, 당제처리, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조하며, 대략 1% 내지 99%, 특히 대략 1% 내지 대략 20%의 활성 성분(들)을 포함한다.
- [1623] 또한, 본 발명은 인간 또는 동물 신체를 치료하기 위한, 특히 본원에 언급된 질환을 치료하기 위한, 가장 특히 상기 치료를 필요로 하는 환자에서의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [1624] 또한, 본 발명은 특히 증식성 질환, 특히 암 치료용 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 N-옥시드 또는 그의 호변이성질체, 및/또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [1625] 추가로, 본 발명은, p53/MDM2 상호작용 억제에 반응하는 증식성 질환의 치료가 필요한 온혈 동물에게 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 (여기서 라디칼 및 기호는 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐)을, 특히 상기 온혈 동물에서 상기 질환에 대해 효과적이고/거나 p53/MDM2 상호작용을 억제할 수 있는 양으로 투여하는 것을 포함하는, p53/MDM2 상호작용 억제에 반응하는 증식

성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

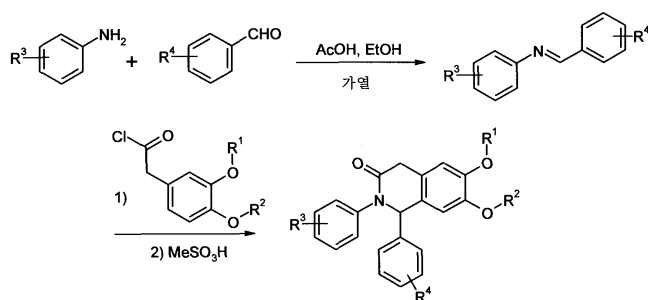
[1626] 또한, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 항증식 유효 용량의 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염을 제약 담체와 함께 포함하는, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 고형 또는 액상 종양을 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[1627] 제5 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 그 자체로 공지되어 있으나 (상기 인용된 참고문헌 참조), 이전에 화학식 I의 화합물의 제조에 대해서는 기재되지 않았던 방법에 따라 제조된다.

[1628] 화학식 I의 화합물의 합성

[1629] 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 제공되는 반응식에 따라 제조될 수 있다.

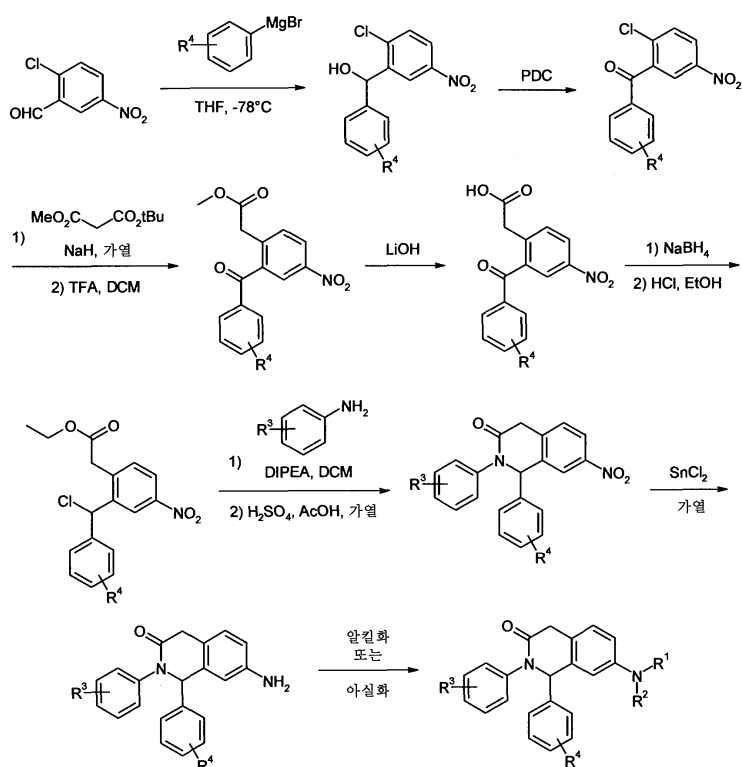
[1630] 일반적 합성 반응식 A.



[1631]

[1632] 반응식 A는 주로 변형된 공개된 절차에 따라 본 발명의 화합물을 제조하는 하나의 방법을 예시한다 (문헌 [Venkov, A. and Mollov, N. *Synthesis* 1982, 3, 216-217]).

[1633] 일반적 합성 반응식 B.



[1634]

[1635] 벤즈알데히드 유도체를 전형적으로 THF 중에서, 전형적으로 -78°C에서 그리냐르 유형 반응에 사용하여 상응하는 벤질알콜을 수득하였다. 알콜 유도체를 피리디늄 디크로메이트 (PDC) 또는 다른 산화 시약, 예컨대 이산화망간에 의해 산화시켰다.

[1636] 메틸 아세테이트 기를 가열하면서 말론산 tert-부틸 에스테르 메틸 에스테르 및 강염기, 전형적으로 NaH를 이용

하여 도입하고, 전형적으로 반응물을 DMSO와 같은 비양성자성 용매 중에서 60℃로 가열하였다. 제2 단계에서, 조 생성물을 전형적으로 DCM와 같은 유기 용매 중 트리플루오로아세트산으로 처리하였다.

[1637] 비누화는 전형적으로 실온에서 전형적으로 메탄올/물 (2:1) 중 사용된 LiOH를 이용하여 수행하였다. 2M HCl으로의 산성화 후, 침전물을 수집하고 유기 용매로 추출하였다.

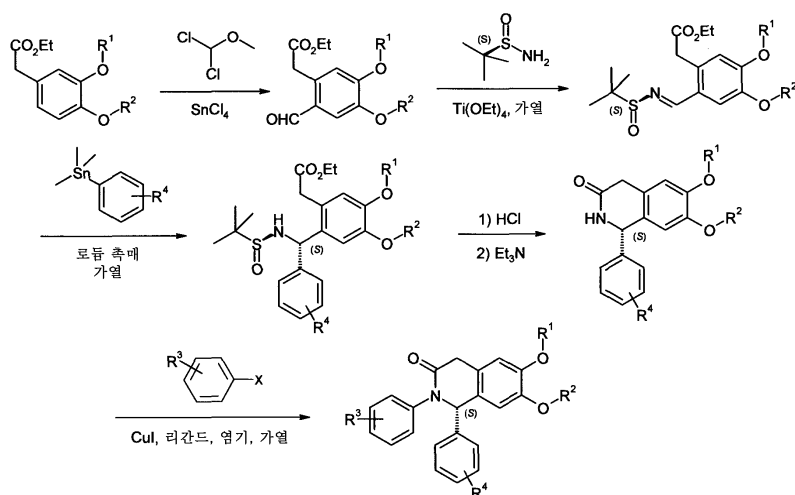
[1638] EtOH 또는 다른 알콜, 예컨대 메탄올 중 유리 산의 현탁액에, 전형적으로 실온에서 NaBH₄를 첨가하였다. 이 용액에 티오닐 클로라이드를 전형적으로 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 교반하였다.

[1639] 벤질클로라이드를 DCM 또는 다른 유기 용매, 예컨대 디옥산, DMF, DMSO 중에서 DIPEA 또는 트리에틸 아민으로 염기성 조건 하에 전형적으로 처리하고, 실온에서 아닐린 치환한 다음, 증발 건조시켰다. 아세트산의 생성된 잔류물의 용액에, 실온에서 황산을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 가열하고, 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 진공 하에 농축시켰다.

[1640] 니트로 기를 전형적으로 실온에서 EtOH 중 출발 물질을 염화주석으로 처리함으로써 환원시켰다. 슬러리를 80℃에서 가열하고, 격렬하게 30분 교반하였다.

[1641] 생성된 아닐린을 환원성 아미노화 상태 (AcOH, NaBH(OAc)₃, DCM, 실온)를 이용하여 다양한 산 클로라이드 (아실화), 예를 들어 프로피오닐 클로라이드, 또는 다양한 알데히드 또는 케톤으로 치환하여 다양한 알킬화 생성물을 수득하였다.

[1642] 일반적 합성 반응식 C.



[1643]

[1644] (3,4-디알콕시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르는 전형적으로 30분에 걸쳐 천천히 첨가된 SnCl₄ (DCM 중 1M 용액)에 의해 전형적으로 DCM 중에서 디클로로-메톡시-메탄으로 처리하였다. 전부 첨가한 후, 반응물을 전형적으로 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다.

[1645] 문헌 [Davis et al., (Frank A. Davis, Pradyumna K. Mohanty; J. Org. Chem., 2002, 67, 4, 1290)]으로부터의 절차에 따라, 전형적으로 루이스 산, 예컨대 Ti(OEt)₄ 및 전형적으로 비양성자성 용매, 예컨대 DCM을 이용하여 키랄 보조 기를 첨가하였다.

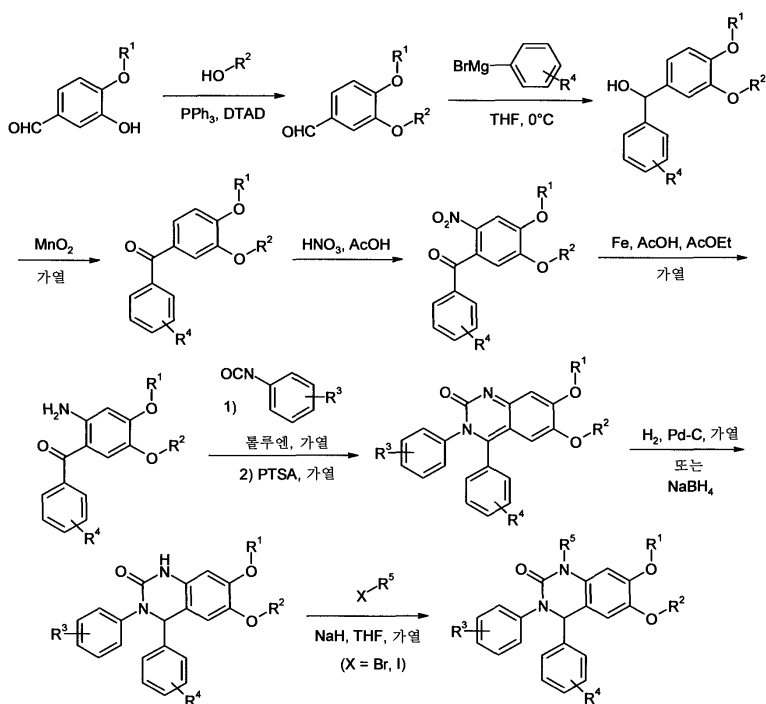
[1646] 아릴 기의 거울상선택성 첨가는 문헌 [Oi et al., (S. Oi, M. Moro, H. Fukurhara, T. Kawanishi, Y. Inoue, Tetrahedron, 59, 2003, 4351)]으로부터의 절차를 따랐다. 주석 시약을 유기 용매, 예컨대 THF, 디옥산 또는 아세토니트릴, 그러나 전형적으로 로듐 촉매, 예컨대 비스(아세토니트릴)(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)테트라플루오로보레이트의 존재 하에 THF 중에서 출발 물질 (술폭시민)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 전형적으로 수온, 예컨대 60℃에서 수행하였다. 주석 시약 이외의 시약, 예컨대 상응하는 보레이트 염을 이용할 수 있다.

[1647] 술폭사민 기의 탈보호는 전형적으로 유기 용매, 예컨대 알콜, 전형적으로 메탄올 중에서 HCl과 같은 산 (예를 들어 에탄올 중 1.25 M)을 이용하여 산성 조건 하에 수행하였다. 유리 아민을 증발 건조시키고, 전형적으로 메탄올 중 재용해시키고 염기, 전형적으로 트리에틸아민을 첨가하고, 반응물을 전형적으로 실온에서 교반하였다.

[1648] 크로스-커플링 반응은 C-N 아미드화 반응을 위한 부흐발트 조건, 전형적으로 부흐발트 문헌 절차 (문헌 [A.

Klapars, Xiaohua Huang, S. L. Buchwald; J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421])에 따라 수행하였다. 불활성 아르곤 분위기 하에 톨루엔, 디옥산, THF 및 DMF, 그러나 전형적으로 디옥산을 포함하는 탈기된 비양성자성 용매를 이용하여, 출발 물질 (이소퀴놀린 및 아릴 할라이드)을 염기, 예컨대 K_3PO_4 , K_2CO_3 또는 $CsCO_3$, 그러나 전형적으로 K_3PO_4 의 존재 하에 구리 공급원, 예컨대 Cu 분말, CuI, CuCN, Cu_2O , $CuCl_2$, 그러나 전형적으로 CuI 및 디아민 리간드, 예컨대 에틸렌디아민 또는 다른 1,2-디아민 리간드, 그러나 전형적으로 트랜스-1,2-시클로헥산디아민의 존재 하에 혼합하였다. 반응물을 전형적으로 100 내지 110°C로 가열하고, 반응 진행에 따라 4 내지 16시간 동안 교반하였다.

[1649] 일반적 합성 반응식 D.



[1650]

[1651] 본 발명은 또한 본원의 방법의 임의의 변형을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 얻을 수 있는 중간체 생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 대장체 형태로 사용된다.

[1652] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 일반적으로 당업자에게 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[1653] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재)결정화 방법 등에 의해 후처리 및/또는 정제될 수 있다.

[1654] 하기 기재는 일반적으로 본원에서 이전 및 이후에 언급된 모든 공정에 대해 적용된다.

[1655] 상기 언급된 모든 공정 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯한 당업자에게 공지된 반응 조건 하에, 용매 또는 희석제 (예를 들어, 사용되는 시약에 대해 불활성이고 이를 용해시키는 용매 또는 희석제 포함)의 부재 하에 또는 통상적으로는 존재 하에, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환체, 예컨대 반응 및/또는 반응물의 성질에 따른 양이온 교환체 (예를 들어, H^+ 형태)의 부재 또는 존재 하에, 감소된 온도, 통상의 온도 또는 상승된 온도에서, 예를 들어 약 -100°C 내지 약 190°C (예를 들어, 대략 -80°C 내지 대략 150°C)의 온도 범위에서, 예를 들어 -80°C 내지 -60°C에서, 실온에서, -20 내지 40°C에서, 또는 환류 온도에서, 대기압 하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우 압력 하에 및/또는 불활성 분위기 하에, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.

[1656] 반응의 모든 단계에서, 형성된 이성질체의 혼합물은, 예를 들어 상기 본원에 기재된 방법과 유사하게, 개별 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 이성질체의 임의의 바람직한 혼합물, 예를 들어 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.

[1657] 선택될 수 있는 임의의 특정 반응에 적합한 용매는 구체적으로 언급된 용매, 또는 공정의 설명에서 달리 나타내

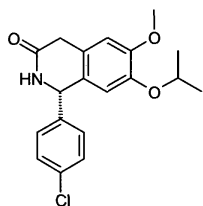
지 않는 한, 예를 들어 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 메틸시클로헥산 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액을 포함한다. 이러한 용매 혼합물은 또한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에도 사용될 수 있다.

[1658] 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 수화물 형태, 또는 예를 들어 결정화에 사용되는 용매를 포함할 수 있는 그의 결정 형태로 얻어질 수 있다. 다양한 결정질 형태가 존재할 수 있다.

[1659] 본 발명은 또한, 임의의 공정 단계에서 중간체로 수득가능한 화합물을 출발 물질로 사용하여 나머지 공정 단계를 수행하는 공정의 형태, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들어 보호된 형태 또는 염의 형태로 사용되는 공정의 형태, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 화합물이 공정 조건 하에 생성되고 계내에서 추가로 가공되는 공정의 형태에 관한 것이다.

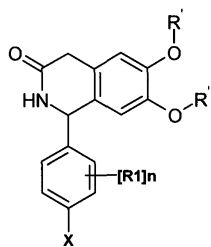
[1660] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 당업자에게 공지되어 있는 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])에 의해 제조할 수 있다.

[1661] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간체 하기 75.6의 화합물이 제공된다:



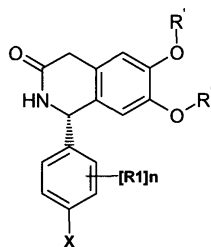
[1662]

[1663] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 합성 반응식 C에서 기재된 바와 같이 하기 화학식의 중간체 화합물이 제공된다:



[1664]

[1665] 상기 식에서, R', R¹, n 및 X는 본원에 기재된 바와 같다. 바람직하게는, 상기 중간체에서, R'는 독립적으로 C₁-C₆-알킬-로부터 선택되고, n은 0이고 X는 할로이다. 특정한 실시양태에서, 중간체는 하기 입체화학을 갖는다:



[1666]

[1667] 약어

[1668]	Ac 아세틸
[1669]	AcOEt 에틸 아세테이트
[1670]	AcOH 아세트산
[1671]	aq. 수성
[1672]	API-MS 대기압 이온화 질량 분광분석법
[1673]	BH ₃ .THF 보란 테트라히드로푸란 착물
[1674]	Boc t-부톡시카르보닐
[1675]	brine 실온에서의 염수 포화 수성 염화나트륨 용액
[1676]	^t Bu t-부틸
[1677]	CDCl ₃ 중수소화 클로로포름
[1678]	CD ₃ OD 중수소화 메탄올
[1679]	Celite 규조토를 기재로 한 여과 보조제를 위한, 셀라이트 코퍼레이션(Celite Corp.) (월드 미네랄스 인크 (World Minerals Inc.)) (미국 캘리포니아주 산타 바바라)의 상표명
[1680]	CHCl ₃ 클로로포름
[1681]	conc. 진한
[1682]	Cs ₂ CO ₃ 탄산세슘
[1683]	CuI 아이오드화구리(I)
[1684]	Cu ₂ O 산화구리(I)
[1685]	DCM 디클로로메탄
[1686]	DIPEA 디이소프로필에틸아민
[1687]	DMAP 4-디메틸아미노피리딘
[1688]	DME 1,2-디메톡시에탄
[1689]	DMF N,N-디메틸포름아미드
[1690]	DMSO 디메틸술폭시드
[1691]	DTAD 디-t-부틸 아조디카르복실레이트
[1692]	equiv. 당량
[1693]	Et 에틸
[1694]	Et ₃ N 트리에틸아민
[1695]	Et ₂ O 디에틸 에테르
[1696]	EtOH 에탄올
[1697]	Fe 철 금속
[1698]	g 그램
[1699]	h 시간
[1700]	HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트

[1701]	HCl 염화수소
[1702]	HNO ₃ 질산
[1703]	HPLC 고압 액체 크로마토그래피
[1704]	H ₂ SO ₄ 황산
[1705]	iPr 이소프로필
[1706]	K ₂ CO ₃ 탄산칼륨
[1707]	KOH 수산화칼륨
[1708]	K ₃ PO ₄ 인산칼륨
[1709]	LC-MS 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
[1710]	LiBH ₄ 수소화붕소리튬
[1711]	LiOH 수산화리튬
[1712]	M 물
[1713]	Me 메틸
[1714]	MeCN 아세토니트릴
[1715]	mg 밀리그램
[1716]	MeI 메틸 아이오다이드
[1717]	MeOH 메탄올
[1718]	min 분
[1719]	ml 밀리리터
[1720]	mmol 밀리몰
[1721]	MnO ₂ 산화망가니즈(IV)
[1722]	MS 질량 분광측정법
[1723]	NaBH ₄ 수소화붕소나트륨
[1724]	NaBH ₃ CN 나트륨 시아노보로히드라이드
[1725]	NaBH(OAc) ₃ 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드
[1726]	Na ₂ CO ₃ 탄산나트륨
[1727]	NaH 수소화나트륨
[1728]	NaHCO ₃ 중탄산나트륨
[1729]	NaN ₃ 나트륨 아지드
[1730]	NaOCN 시안산나트륨
[1731]	NaOH 수산화나트륨
[1732]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[1733]	NH ₃ 암모니아

- [1734] NH_4Cl 염화암모늄
- [1735] NMM 4-메틸모르폴린
- [1736] NMR 핵 자기 공명
- [1737] PDC 피리디늄 디크로메이트
- [1738] Pd/C 목탄 상 팔라듐
- [1739] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II)
- [1740] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
- [1741] Ph 페닐
- [1742] PPh_3 트리페닐포스핀
- [1743] prep-HPLC 정제용 고압 액체 크로마토그래피
- [1744] PTSA p-톨루엔술폰산
- [1745] quant. 정량적
- [1746] R_f 체류 인자
- [1747] RT 실온
- [1748] SiO_2 실리카
- [1749] SnCl_2 염화제1주석 또는 염화주석(II)
- [1750] SnCl_4 염화주석(IV)
- [1751] SOCl_2 티오닐 클로라이드
- [1752] TBDMSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [1753] TBME tert-부틸-디메틸 에테르
- [1754] TFA 트리플루오로아세트산
- [1755] THF 테트라히드로푸란
- [1756] $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 티타늄(IV) 에톡시드
- [1757] $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 티타늄(IV) 이소프로폭시드
- [1758] TLC 박층 크로마토그래피
- [1759] t_{Ret} 체류 시간
- [1760] 일반적 방법.
- [1761] ^1H -NMR 측정은 내부 표준으로서 트리메틸실란을 이용하거나 또는 이용하지 않고 브루커 울트라섄드(Ultrashield)TM 400 (400 MHz), 브루커 울트라섄드TM 600 (600 MHz) 또는 500 MHz DRX 브루커 저온탐침 (500 MHz) 분광측정계 상에서 수행하였다. 화학적 이동 (δ-값)은 테트라메틸실란으로부터 ppm 다운 필드로 기록하고, 커플링 상수 (J)는 Hz로 제공하고, 스펙트럼 분할 패턴은 단일선 (s), 이중선 (d), 이중선 이중선 (dd), 삼중선 (t), 사중선 (q), 다중선 또는 보다 많은 중첩 신호 (m), 넓은 신호 (br)로 나타내었다. 용매는 괄호 안에 제공하였다.
- [1762] 정제용 HPLC 정제는 UV 검출기 워터스(Waters) 2487 듀얼 λ 흡광 검출기, MS 검출기 워터스 마이크로매스ZQ 및

역상 칼럼 선포이어(SunFire)TM 정제용, C18 OBD, 100 x 30 mm, 5 μ m, 또는 100 x 19 mm, 5 μ m가 장착된 워터스 HPLC 정제용-시스템을 사용하여, 최적화된 구배 용리 (CH₃CN/물, 0.1% TFA)를 이용하여 수행하였다. 일반적으로 생성물은 동결건조 후 TFA 염으로서 수득하였다.

- [1763] TLC는 각각 지명된 용매 시스템을 이용하여 사전 코팅된 실리카 겔 60 F₂₅₄ 유리 플레이트 (머크(Merck), 독일 다름슈타트)를 사용하여 수행하였다. 시각화는 일반적으로 UV 광 (254 nm)에 의해 수행하였다.
- [1764] LC-MS 스펙트럼은 양성 이온 전기분무 이온화 (마이크로매스 ZQ 검출기)로 45°C에서 3 ml/분의 유량으로 4분 단위로 물 (+ 0.1% TFA) 중 5 내지 100% MeCN (+ 0.1% TFA)의 선형 구배로 용리시키면서, 선포이어TM C18, 4.6 x 20 mm, 3.5 μ m 칼럼을 갖는 워터스 2795 얼라이언스 HT 기기 상에서 기록하였다.
- [1765] API-MS 스펙트럼은 양성 및/또는 음성 이온 전기분무 이온화 (ZMD 검출기)로 50°C에서 1.2 ml/분의 유량으로 1.7분 단위로 물 (+ 0.05% 포름산 + 0.05% 7.5 M 수성 아세트산암모늄 용액) 중 2 내지 98% MeCN (+ 0.04% 포름산)의 선형 구배로 용리시키면서, 아센티스 익스프레스(Ascentis Expresse)TM C18, 2.1 x 30 mm, 2.7 μ m 칼럼을 갖는 애질런트(Agilent) 1100 기기 상에서 기록하였다.
- [1766] $[M+H]^+$ 및 $[M-H]^-$ 는 단일동위원소 분자량을 지칭한다.
- [1767] HPLC 체류 시간 (t_{Ret}^X)은 분 단위로 기록하고, 하기 조건을 이용하여 기록하였다:
- [1768] 시스템 A (t_{Ret}^A)에 대한 체류 시간은 45°C에서 3 ml/분의 유량으로 4분 단위로 물 (+ 0.1% TFA) 중 5 내지 100% MeCN (+ 0.1% TFA)의 선형 구배로 용리시키면서, 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기 (210.0 nm 내지 400.0 nm에서의 PDA 맥스플롯(MaxPlot) 검출) 및 마이크로매스 ZQ 검출기 (양성 이온 전기분무 이온화 검출)가 장착된 워터스 2795 얼라이언스 HT 기기로 측정하였다. 칼럼은 선포이어TM C18, 4.6 x 20 mm, 3.5 μ m였다.
- [1769] 시스템 B (t_{Ret}^B)에 대한 체류 시간은 35°C에서 3 ml/분의 유량으로 4분 단위로 물 (+ 0.1% TFA) 중 5 내지 100% MeCN의 선형 구배로 용리시키면서, 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기 (210.0 nm 내지 400.0 nm에서의 PDA 맥스플롯 검출)가 장착된 워터스 2695 얼라이언스 HT 기기로 측정하였다. 칼럼은 선포이어TM C18, 4.6 x 20 mm, 3.5 μ m였다.
- [1770] 시스템 C (t_{Ret}^C)에 대한 체류 시간은 40°C에서 2 ml/분의 유량으로 7분 단위로 1분 동안 물 (+ 5 mM 포름산암모늄) 중 40% MeCN의 등용매, 이어서, 물 (+ 5 mM 포름산암모늄) 중 40 내지 60% MeCN의 구배로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 포토다이오드 어레이 검출기 (210.0 nm 내지 400.0 nm에서의 PDA 맥스플롯 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 선포이어TM C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m였다.
- [1771] 시스템 D (t_{Ret}^D)에 대한 체류 시간은 50°C에서 1.2 ml/분의 유량으로 0 내지 1.40분 동안 물 (+0.05% HCOOH + 0.05% 아세트산암모늄) 중 2 내지 98% MeCN(0.04% HCOOH), 1.40 내지 2.15분 동안 98% MeCN(0.04% HCOOH), 2.15 내지 2.19분 동안 98% 내지 2% MeCN(+0.04% HCOOH), 이어서 2.19 내지 2.20분 동안 2% MeCN(+0.04% HCOOH)의 등용매로 용리시키면서, 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC PDA 검출기 (120 nm 내지 1200.0 nm에서의 검출)가 장착된 워터스 기기로 측정하였다. 칼럼은 액퀴티 HSS T3, 2.1x50mm, 1.8 μ m였다.
- [1772] 시스템 E (t_{Ret}^E)에 대한 체류 시간은 30°C에서 1.0 ml/분의 유량으로 0 내지 5.0분 동안 물 (+0.1% TFA) 중 2 내지 100% MeCN(0.1% TFA), 5.0 내지 6.5분 동안 100% MeCN(0.1% TFA), 이어서 6.5 내지 7.0분 동안 100% 내지 2% MeCN(+0.1% TFA)의 등용매로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 디오텐 어레이 검출기 (215nm에서의 DAD 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 뉴클레오실(Nucleosil) 100-3 C18 HD, 4.0x70 mm였다.
- [1773] 시스템 F (t_{Ret}^F)에 대한 체류 시간은 40°C에서 1.0 ml/분의 유량으로 0.1 내지 1.60분 동안 물 (+0.05% HCOOH) 중 2 내지 100% MeCN(0.05% HCOOH), 1.60 내지 2.0분 동안 100% MeCN(0.05% HCOOH), 이어서 2.0 내지 2.0분 동안 100% 내지 2% MeCN(+0.05% HCOOH)의 등용매로 용리시키면서, 워터스 액퀴티 UPLC PDA 검출기(210.0 nm 내지

400.0 nm에서의 PDA 맥스플롯 검출)가 장착된 워터스 기기로 측정하였다. 칼럼은 액쿼티 BEH C18, 2.1x50mm, 1.7 μ m였다.

- [1774] 시스템 G (t_{Ret}^G)에 대한 체류 시간은 30℃에서 1.0 ml/분의 유량으로 0 내지 7.0분 동안 물 (+0.1% TFA) 중 2 내지 100% MeCN(0.1% TFA), 7.0 내지 9.0분 동안 100% MeCN(0.1% TFA), 이어서 9.0 내지 10.0분 동안 100% 내지 2% MeCN(+0.1% TFA)의 등용매로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 디오텐 어레이 검출기 (215nm에서의 DAD 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 뉴클레오실 100-3 C18 HD, 4.0x125 mm (마헤라이-나겔(Macherey-Nagel))였다.
- [1775] 시스템 H (t_{Ret}^H)에 대한 체류 시간은 50℃에서 1.2 ml/분의 유량으로 0 내지 3.0분 동안 물 (+0.1%HCOOH) 중 10 내지 95% MeCN(0.1% HCOOH), 3.0 내지 4.0분 동안 95% MeCN(0.1% HCOOH)의 등용매로 용리시키면서, 워터스 액쿼티 UPLC PDA 검출기 (120 nm 내지 1200.0 nm에서의 검출)가 장착된 워터스 기기로 측정하였다. 칼럼은 액쿼티 HSS T3 2.1x50mm, 1.8 μ m였다.
- [1776] 시스템 I (t_{Ret}^I)에 대한 체류 시간은 25℃에서 2.0 ml/분의 유량으로 0 내지 8.0분 동안 물 (+0.1% TFA) 중 2 내지 100% MeCN(0.1% TFA), 8.0 내지 10.0분 동안 100% MeCN(0.1% TFA), 10.0 내지 11.0분 동안 100% 내지 2% MeCN(+0.1 TFA), 이어서 11.0 내지 13.0분 동안 2% MeCN(+0.1% TFA)의 등용매로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 디오텐 어레이 검출기 (215nm에서의 DAD 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 크로모리스 성능(Chromolith Performance) RP-18e, 4.6x100mm(머크)였다.
- [1777] 시스템 J (t_{Ret}^J)에 대한 체류 시간은 30℃에서 2.0 ml/분의 유량으로 0 내지 8.0분 동안 물 (+0.1% HCOOH) 중 2 내지 100% MeCN(0.1% HCOOH), 8.0 내지 10.0분 동안 100% MeCN(0.1% HCOOH), 이어서 10.0 내지 11.0분 동안 100% 내지 2% MeCN(+0.1% HCOOH)의 등용매로 용리시키면서, UV 6000LP 포토다이오드 어레이 검출기 (218nm에서의 DAD 검출)가 장착된 써모 피니간(Thermo Finnigan) 기기로 측정하였다. 칼럼은 크로모리스 성능 RP-18e, 4.6x100mm(머크)였다.
- [1778] 시스템 K (t_{Ret}^K)에 대한 체류 시간은 30℃에서 1.0 ml/분의 유량으로 0 내지 7.0분 동안 물 (+0.1% TFA) 중 2 내지 100% MeCN(0.1% TFA), 7.0 내지 9.0분 동안 100% MeCN(0.1% TFA), 이어서 9.0 내지 10.0분 동안 100% 내지 2% MeCN(+0.1% TFA)의 등용매로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 디오텐 어레이 검출기 (215nm에서의 DAD 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 뉴클레오실 100-3 C18 HD, 4.0x125 mm였다.
- [1779] 시스템 L (t_{Ret}^L)에 대한 체류 시간은 30℃에서 1.0 ml/분의 유량으로 0 내지 5.0분 동안 물 (+0.1% TFA) 중 20 내지 100% MeCN(0.1% TFA), 5.0 내지 6.5분 동안 100% MeCN(0.1% TFA), 이어서 6.5 내지 7.0분 동안 100% 내지 20% MeCN(+0.1% TFA)의 등용매로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 디오텐 어레이 검출기 (215nm에서의 DAD 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 뉴클레오실 100 내지 3 C18 HD, 4.0x125 mm였다.
- [1780] 시스템 M (t_{Ret}^M)에 대한 체류 시간은 50℃에서 1.2 ml/분의 유량으로 0 내지 1.40분 동안 물 (+0.05%HCOOH + 0.05% 아세트산암모늄) 중 2 내지 98% MeCN(0.04% HCOOH), 1.40 내지 2.15분 동안 98% MeCN(0.04% HCOOH), 2.15 내지 2.19분 동안 98% 내지 2% MeCN(+0.04% HCOOH), 이어서 2.19 내지 2.20분 동안 2% MeCN(+0.04% HCOOH)의 등용매로 용리시키면서, 워터스 액쿼티 UPLC PDA 검출기(120 nm 내지 1200.0 nm에서의 검출)가 장착된 워터스 기기로 측정하였다. 칼럼은 액쿼티 HSS T3, 2.1x50mm, 1.8 μ m였다.
- [1781] 시스템 N (t_{Ret}^N)에 대한 체류 시간은 50℃에서 1.2 ml/분의 유량으로 0 내지 1.40분 동안 물 (+0.05%HCOOH + 0.05% 아세트산암모늄) 중 2 내지 98% MeCN(0.04% HCOOH), 1.40 내지 2.15분 동안 98% MeCN(0.04% HCOOH), 2.15 내지 2.19분 동안 98% 내지 2% MeCN(+0.04% HCOOH), 이어서 2.19 내지 2.20분 동안 2% MeCN(+0.04% HCOOH)의 등용매로 용리시키면서, 애질런트 1100 시리즈 디오텐 어레이 검출기 (215nm 내지 350nm에서의 DAD 검출)가 장착된 애질런트 1100 기기로 측정하였다. 칼럼은 아센티스 익스프레스 C18, 2.1x30mm, 2.7 μ m였다.
- [1782] 시스템 O (t_{Ret}^O)에 대한 체류 시간은 35℃에서 1.0 ml/분의 유량으로 1.0 내지 11.0분 동안 물 (+0.1% TFA) 중 2 내지 100% MeCN(0.1% TFA), 이어서 11.0 내지 13.0분 동안 100% MeCN(0.1% TFA)의 등용매로 용리시키면서,

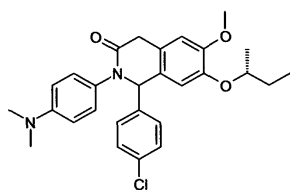
워터스 996 시리즈 포토다이오드 어레이 검출기 (215nm 및 254nm에서의 검출)가 장착된 워터스 2690 기기로 측정하였다. 칼럼은 칼럼 엔지니어링, 인크.(Column Engineering, Inc.), 매트릭스 C18 4.6x150mm(제품번호 205), 3.0 μ m였다.

[1783] 실시예:

[1784] 하기 실시예는 본 발명의 범주를 제한하지 않으면서 이를 설명하는 데 도움이 된다. 일부 경우에 중간체로서 언급된 화합물이 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물임을 주의한다 (이에 따라 화합물이 화학식 I 하에 포함되는 것으로 언급됨). 각 실시예 또는 중간체의 명칭은 아이시스드로우(IsisDraw)로부터의 오토놈(AutoNom) 2000을 이용하여 자동으로 생성하였다. 어떠한 특정한 공급원도 언급되지 않은 경우에, 출발 물질 및 용매는 통상의 공급업체, 예컨대 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 플루카(Fluka), 알파 에이사(Alfa Aesar), 머크, 또는 구체적으로 언급된 제공업체로부터 획득가능하다.

[1785] 약어.

[1786] 실시예 1: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

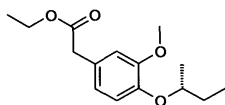


[1787] 중간체 1.3 (41.4 mg, 0.16 mmol)을 DCM (1 ml) 중 중간체 1.4 (40 mg, 0.16 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 생성된 황색 슬러리를 1시간 동안 교반하였다. 메탄술폰산 (0.10 ml, 1.6 mmol)을 적가하고, 혼합물을 추가로 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 10 mg, 0.017 mmol, 10%)을 획득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.03$ min;

API-MS: m/z 480.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.93 - 1.03 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.25 - 1.34 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.57 - 1.85 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.79 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.86 - 3.95 (m, 4H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 2H), 7.06 - 7.11 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 4H).

[1789] 중간체 1.1: [4-((R)-sec-부톡시)-3-메톡시-페닐]-아세트산 에틸 에스테르.

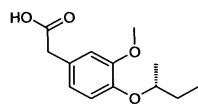


[1791] DCM (40 ml) 중 (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르 (700 mg, 3.33 mmol)의 용액에 (S)-부탄-2-올 (0.37 ml, 4.0 mmol), 지지된 PPh_3 (1.52 mmol/g, 4.38 g, 6.66 mmol 로딩) 및 DTAD (1.15 g, 5.0 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 진탕시킨 다음, 여과하고, 수지를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언(Combi-Flash Companion)TM (이스코 인크.(Isco Inc.)) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / TBME 95:5 \rightarrow 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (818 mg, 3.07 mmol, 92%)을 무색 오일로서 획득하였다.

TLC: $R_f = 0.85$ (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} =$

2.46 min; API-MS: m/z 267.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.33 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.60 - 1.70 (m, 1H), 1.77 - 1.89 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.1$, 2H), 4.25 (sxt, $J = 6.1$, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.3$, 2.0, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 2H).

[1794] 중간체 1.2: [4-((R)-sec-부톡시)-3-메톡시-페닐]-아세트산.



[1795]

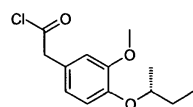
[1796] EtOH (8 ml) 및 물 (2 ml) 중 중간체 1.1 (818 mg, 3.07 mmol)의 혼합물을 실온에서 LiOH 1수화물 (387 mg, 9.21 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 중 HCl 0.5 M을 첨가하여 중화시킨 다음, DCM으로 추출하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (740 mg, 3.07 mmol, 정량적)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.80 \text{ min}$; API-MS: m/z 237.2 [M-

H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H), 1.33 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 1.77 - 1.89 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21 - 4.31 (m, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 3H).

[1797]

[1798] 중간체 1.3: [4-((R)-sec-부톡시)-3-메톡시-페닐]-아세틸 클로라이드.

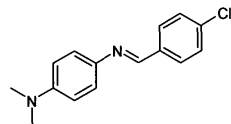


[1799]

[1800] DCM (15 ml) 중 중간체 1.2 (372 mg, 1.56 mmol)의 용액에 0°C (빙조)에서 옥살릴클로라이드 (0.2 ml, 2.3 mmol) 및 촉매량의 DMF (0.012 ml, 0.16 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (401 mg, 1.56 mmol, 정량적)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1801]

중간체 1.4: N-[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-N',N'-디메틸-벤젠-1,4-디아민.



[1802]

[1803] EtOH (15 ml) 중 4-클로로-벤즈알데히드 (1.55 g, 11.0 mmol) 및 N,N-디메틸-벤젠-1,4-디아민 (1.5 g, 11.0 mmol)의 혼합물에 실온에서 촉매량의 AcOH (0.063 ml, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, 14시간 동안 교반하였으며, 그 동안 침전이 일어났다. 실온으로 냉각시킨 후, 슬러리를 여과하고, 헤파탄으로 세척하였다. 고체를 수집하고, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.09 g, 8.08 mmol, 73%)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

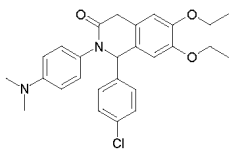
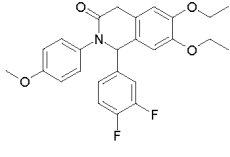
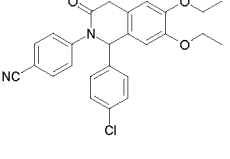
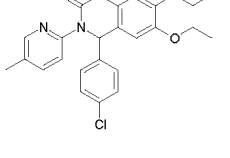
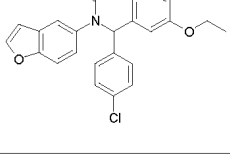
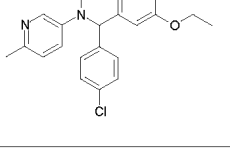
CDCl₃): 3.01 (s, 6H), 6.78 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

[1804]

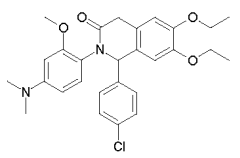
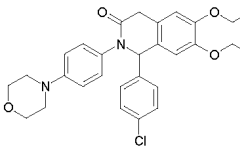
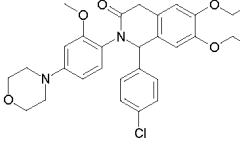
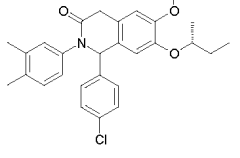
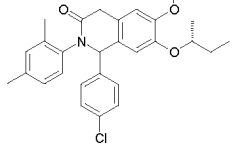
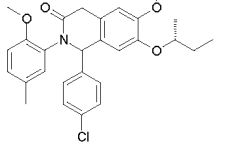
[1805] 실시예 2.

[1806]

화합물 2aa 내지 2bj를 실시예 1과 유사하게 다양한 페닐-아세틸 클로라이드 (중간체 1.3과 유사하게 제조됨) 및 이민 (중간체 1.4와 유사하게 상업적으로 입수가능한 알데히드 및 아닐린로부터 제조됨)으로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
2aa		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6,7- 디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; API-MS: m/z 465.3 $[M+H]^+$.
2ab		1-(3,4-디플루오로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(4-메톡시- 페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.51$; API-MS: m/z 454.3 $[M+H]^+$.
2ac		4-[1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-3-옥소-3,4- 디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조니트릴. HPLC: $t_{Ret} = 2.60$; API-MS: m/z 447.1 $[M+H]^+$.
2ad		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(5-메틸-피리딘-2- 일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.67$; API-MS: m/z 437.2 $[M+H]^+$.
2ae		2-벤조푸란-5-일-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4- 디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.67$; API-MS: m/z 462.1 $[M+H]^+$.
2am		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(6-메틸-피리딘-3- 일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; API-MS: m/z 437.2 $[M+H]^+$.

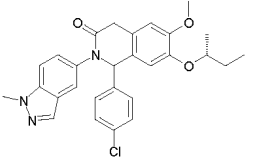
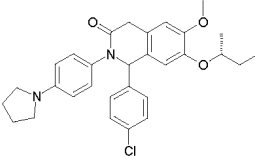
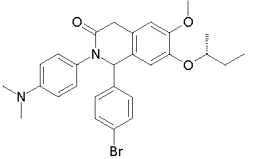
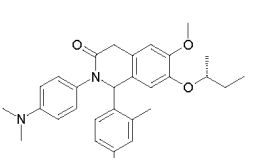
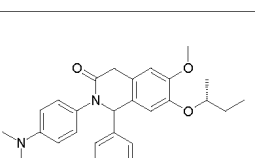
[1807]

2an		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-2-메톡시-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.96$; LC-MS: m/z 496.2 $[M+H]^+$.
2ao		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(4-모르폴린-4-일-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.33$; LC-MS: m/z 507.2 $[M+H]^+$.
2ap		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(2-메톡시-4-모르폴린-4-일-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.36$; LC-MS: m/z 537.2 $[M+H]^+$.
2aq		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(3,4-디메틸-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.96$; API-MS: m/z 465.6 $[M+H]^+$.
2ar		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메틸-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.97$; API-MS: m/z 465.6 $[M+H]^+$.
2as		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.86$; API-MS: m/z 481.9 $[M+H]^+$.

[1808]

2at		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.80$; API-MS: m/z 481.6 [M+H] ⁺ .
2au		7-((R)-sec-부톡시)-2-(2-클로로-4-메틸-페닐)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 3.00$; API-MS: m/z 485.9 [M+H] ⁺ .
2av		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.74$; API-MS: m/z 497.7 [M+H] ⁺ .
2aw		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(3,4-디클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 3.14$; API-MS: m/z 506.0 [M+H] ⁺ .
2ax		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-p-톨릴-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.88$; API-MS: m/z 450.2 [M+H] ⁺ .
2ay		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(3,4-디메톡시-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.59$; API-MS: m/z 496.2 [M+H] ⁺ .

[1809]

2az		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.53$; API-MS: m/z 490.1 $[M+H]^+$.
2ba		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.73$; LC-MS: m/z 506.1 $[M+H]^+$.
2bb		1-(4-브로모-페닐)-7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.10$; LC-MS: m/z 523.4 $[M+H]^+$.
2bc		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.13$; LC-MS: m/z 493.5 $[M+H]^+$.
2bd		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.11$; LC-MS: m/z 497.6 $[M+H]^+$.

[1810]

2be		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-3-메틸-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.17$; LC-MS: m/z 493.4 $[M+H]^+$.
2bf		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-3-니트로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.08$; LC-MS: m/z 524.5 $[M+H]^+$.
2bg ⁽¹⁾		1-(3-아미노-4-클로로-페닐)-7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.83$; LC-MS: m/z 494.4 $[M+H]^+$.
2bh		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-2-메톡시-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.10$; LC-MS: m/z 510.4 $[M+H]^+$.
2bi		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-2-메틸-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 493.2 $[M+H]^+$.

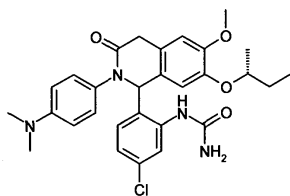
[1811]

2bj		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(2-메톡시-4-모르폴린-4-일-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.50$; LC-MS: m/z 551.2 $[M+H]^+$.
-----	--	--

[1812]

[1813] (1) 표제 화합물 (TFA 염, 21.1 mg, 0.29 mmol, 37%)을 중간체 3.3과 유사하게 실시예 2bf (41.5 mg, 0.079 mmol)의 니트로 기의 환원에 의해 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[1814] 실시예 3: {2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-페닐}-우레아.



[1815]

[1816]

AcOH (1 ml) 및 물 (2 ml) 중 중간체 3.3 (20 mg, 0.040 mmol) 및 NaOCN (7.9 mg, 0.121 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC (위터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 13.0 mg, 0.020 mmol, 49%)을 무색 고체로서 수득하였다.

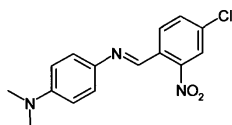
HPLC: $t_{Ret} = 1.62$

min; LC-MS: m/z 537.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.78 - 0.92 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.04 - 1.21 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.41 - 1.67 (m, 2H, 부분임체이성질체의 혼합물), 2.88 (s, 6H), 3.64 (d, $J = 20.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.02 (dd, $J = 20.8$, 4.6, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 6.15 (br. s., 2H), 6.25 (s, 1H), 6.65 - 6.73 (m, 2H), 6.79 - 6.85 (m, 2H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.6$, 2.2, 1H), 7.74 (dd, $J = 17.6$, 2.2, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H).

[1817]

[1818]

중간체 3.1: N-[1-(4-클로로-2-니트로-페닐)-피페트-(E)-일리텐]-N',N'-디메틸-벤젠-1,4-디아민.



[1819]

[1820]

표제 화합물 (660 mg, 2.17 mmol, 59%)을 중간체 1.4와 유사하게 N,N-디메틸-벤젠-1,4-디아민 (500 mg, 3.67 mmol) 및 4-클로로-2-니트로-벤즈알데히드 (681 mg, 3.67 mmol)로부터 흑색 고체로서 수득하였다.

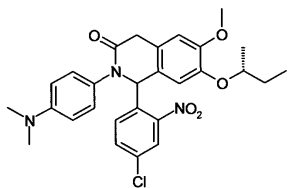
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

2.96 (s, 6H), 6.74 - 6.80 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.3$, 2.0, 1H), 8.16 - 8.22 (m, 2H), 8.82 (s, 1H).

[1821]

[1822]

중간체 3.2: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-2-니트로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1823]

[1824]

표제 화합물 (322 mg, 0.61 mmol, 29%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 3.1 (650 mg, 2.14 mmol) 및 중간체 1.3 (550 mg, 2.14 mmol)으로부터 갈색빛 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헵탄 / TBME 95:5 → 100% TBME)에 의해 수행하였다.

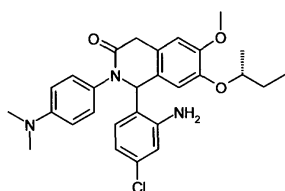
TLC: $R_F = 0.19$ (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: t_{Ret}

= 2.10 min; LC-MS: m/z 524.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.79 - 0.91 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.06 - 1.20 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.40 - 1.67 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 3.68 (d, $J = 20.8$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.02 - 4.17 (m, 2H), 6.42 (br. s., 1H), 6.58 - 6.66 (m, 3H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6$, 2.2, 1H), 7.91 (d, $J = 2.0$, 1H).

[1825]

[1826]

중간체 3.3: 1-(2-아미노-4-클로로-페닐)-7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1827]

[1828]

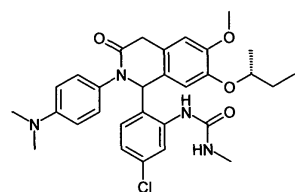
밀봉된 반응 플라스크에서, AcOH (1.8 ml), 물 (2.4 ml) 및 AcOEt (0.6 ml) 중 중간체 3.2 (322 mg, 0.61 mmol) 및 Fe (343 mg, 6.1 mmol)의 혼합물을 110℃에서 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 AcOEt로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 AcOEt 중에 용해시키고, 물 중 Na₂CO₃ 2M (2 x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 → 4:6)에 의해 정제하여 표제 화합물 (253 mg, 0.51 mmol, 83%)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.31 (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 1:1:2)
; HPLC: t_{Ret} = 1.87 min; LC-MS: m/z 494.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.81 - 0.94 (m, 3H), 1.11 - 1.22 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.41 - 1.69 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 3.60 (d, J = 20.5, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.00 (d, J = 20.3, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 5.42 - 5.48 (m, 2H), 6.17 (br. s., 1H), 6.46 - 6.51 (m, 1H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 6.58 - 6.64 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.8, 1H).

[1829]

[1830]

실시예 4: 1-{2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-페닐}-3-메틸-우레아.



[1831]

[1832]

MeCN (0.5 ml) 중 중간체 3.3 (33 mg, 0.067 mmol) 및 피리딘 (0.086 ml, 1.07 mmol)의 용액에 메틸 이소시아네이트 (0.045 ml, 0.77 mmol)를 실온에서 4시간의 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 28.0 mg, 0.042 mmol, 63%)을 무색 고체로서 수득하였다.

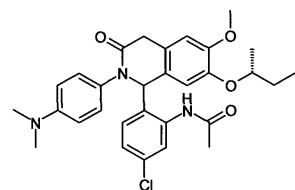
HPLC:

t_{Ret} = 1.70 min; LC-MS: m/z 551.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.79 - 0.91 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.04 - 1.19 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.41 - 1.66 (m, 2H), 2.60 - 2.66 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.59 - 3.67 (m, J = 20.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.96 - 4.13 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.28 - 6.36 (m, 1H), 6.64 - 6.72 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.7, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 3.9, 1H), 7.69 (dd, J = 19.3, 2.2, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 1H).

[1833]

[1834]

실시예 5: N-{2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-페닐}-아세트아미드.



[1835]

[1836]

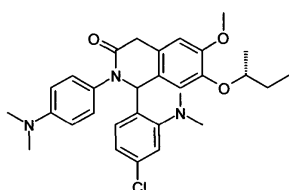
MeCN (0.5 ml) 중 중간체 3.3 (20 mg, 0.040 mmol) 및 피리딘 (0.010 ml, 0.12 mmol)의 혼합물에 실온에서 아

세틸 클로라이드 (0.006 ml, 0.081 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 13.1 mg, 0.020 mmol, 50%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.71$ min; LC-MS: m/z 536.3 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.79 - 0.92 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.04 - 1.19 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.42 - 1.65 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 3H), 2.90 (s, 6H), 3.59 - 3.67 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 1.5$, 3H), 3.96 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 4.17 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.67 - 6.76 (m, 2H), 6.78 - 6.89 (m, 4H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 9.32 (d, $J = 17.1$, 1H).

실시예 6: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-2-디메틸아미노-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

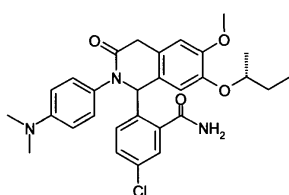


DCM (1 ml) 중 중간체 3.3 (29 mg, 0.059 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.017 ml, 0.29 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.013 ml, 0.18 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (62.2 mg, 0.29 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음, 물 중 Na_2CO_3 2M을 첨가하고, 두 상을 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 증발 건조시키고, 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 18 mg, 0.024 mmol, 41%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.17$ min; LC-MS: m/z 522.6 $[M+H]^+$; 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6): 0.79 - 0.91 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.04 - 1.19 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.42 - 1.66 (m, 2H), 2.29 - 2.37 (m, 6H), 2.85 (s, 6H), 3.62 (d, $J = 20.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.02 - 4.16 (m, 2H), 6.44 (br. s., 1H), 6.62 - 6.71 (m, 2H), 6.78 - 6.91 (m, 4H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$, 1H).

실시예 7: 2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-벤즈아미드.

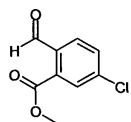


DMF (0.3 ml) 중 중간체 7.4 (30 mg, 0.057 mmol)의 용액에 NH_4Cl (15.3 mg, 0.29 mmol), Et_3N (0.024 ml, 0.17 mmol) 및 HATU (28.4 mg, 0.075 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 19.3 mg, 0.030 mmol, 53%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.65$

min; LC-MS: m/z 522.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.80 - 0.92 (2t, $J = 7.3$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.08 - 1.21 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.42 - 1.66 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 3.64 (d, $J = 20.5$, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 6.61 - 6.68 (m, 2H), 6.72 - 6.75 (m, 1H), 6.78 - 6.85 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H).

[1846] 중간체 7.1: 5-클로로-2-포르밀-벤조산 메틸 에스테르.



[1847]

[1848] DMF (7 ml) 중 5-클로로-2-포르밀-벤조산 (1.0 g, 5.42 mmol) 및 K_2CO_3 (1.12 g, 8.13 mmol)의 불균질 혼합물에 실온에서 MeI (0.41 ml, 6.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음, Et_2O 로 희석하고, 물 (2 x)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (700 mg, 3.52 mmol, 65%)을 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

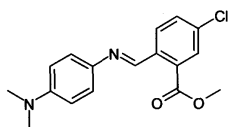
[1849]

HPLC: $t_{Ret} = 1.84$ min; LC-MS: m/z 199.3 $[M+H]^+$; 1H NMR

(400 MHz, $DMSO-d_6$): 3.91 (s, 3H), 7.84 - 7.94 (m, 3H), 10.33 (s, 1H).

[1850]

중간체 7.2: 5-클로로-2-[(E)-4-디메틸아미노-페닐이미노]-메틸}-벤조산 메틸 에스테르.



[1851]

[1852] 표제 화합물 (653 mg, 2.06 mmol, 50%)을 중간체 1.4와 유사하게 N,N-디메틸-벤젠-1,4-디아민 (555 mg, 4.08 mmol) 및 중간체 7.1 (810 mg, 4.08 mmol)로부터 흑색 고체로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 2.94 (s, 6H),

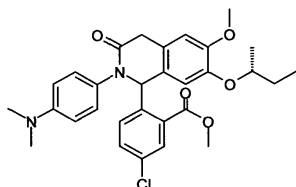
3.89 (s, 3H), 6.74 - 6.79 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 2.1$, 1H), 7.84 (d,

[1853]

$J = 2.2$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$, 1H), 9.03 (s, 1H).

[1854]

중간체 7.3: 2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-벤조산 메틸 에스테르.



[1855]

[1856] 표제 화합물 (537 mg, 1.0 mmol, 48%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 7.2 (653 mg, 2.06 mmol) 및 중간체 1.3 (530 mg, 2.06 mmol)으로부터 갈색빛 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 3:7)에 의해 수행하였다.

TLC: $R_F = 0.20$ (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC:

$t_{Ret} = 2.07$ min; LC-MS: m/z 537.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 0.78 - 0.91

(2t, $J = 7.3$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.04 - 1.18 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체

이성질체의 혼합물), 1.40 - 1.68 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 3.67 (d, $J = 21.0$, 1H), 3.73 (s, 3H),

3.76 (s, 3H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 21.0$, 1H), 6.54 - 6.61 (m, 2H), 6.65 - 6.69

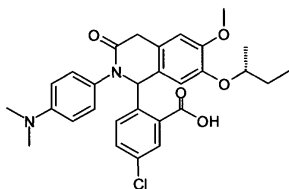
(m, 1H), 6.71 - 6.77 (m, 2H), 6.80 - 6.84 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.6, 2.4$, 1H),

7.55 - 7.62 (m, 2H).

[1857]

[1858]

중간체 7.4: 2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-벤조산.



[1859]

[1860]

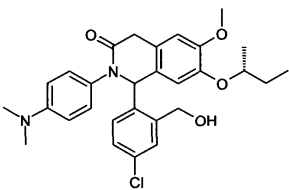
MeOH (1 ml) 및 물 (0.5 ml) 중 중간체 7.3 (100 mg, 0.19 mmol) 및 LiOH 1수화물 (39.1 mg, 0.93 mmol)의 혼합물을 50℃에서 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 물 중 HCl 2M (0.47 ml)을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 슬러리를 DCM (3x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (87.5 mg, 0.17 mmol, 90%)을 갈색빛 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.78$ min ; LC-MS: m/z 523.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.78 - 0.91 (2t, *J* = 7.3, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.05 - 1.19 (2d, *J* = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.38 - 1.65 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 3.63 - 3.70 (m, *J* = 20.8, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 21.0, 1H), 6.60 - 6.67 (m, 2H), 6.76 - 6.82 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.9, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 13.60 (br. s., 1H).

[1861]

[1862]

실시예 8: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-2-히드록시메틸-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1863]

[1864]

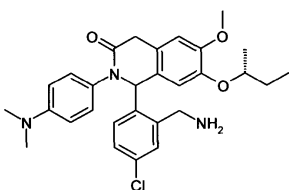
THF (3 ml) 중 중간체 7.3 (150 mg, 0.28 mmol)의 용액에 실온에서 LiBH₄ (18.3 mg, 0.84 mmol) 및 MeOH (0.034 ml, 0.84 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물 중 HCl 2M을 조심스럽게 첨가하여 키펡하고, DCM으로 희석하고, 물 중 Na₂CO₃ 2M으로 세척하였다. 수성 층을 추가로 DCM (2x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 → 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물 (95.2 mg, 0.19 mmol, 67%)을 회백 색 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_F = 0.18$ (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 1% 7 M NH₃ 함유) 1:1:2) ; HPLC: $t_{Ret} = 1.73$ min; LC-MS: m/z 509.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.76 - 0.88 (2t, *J* = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.02 - 1.14 (2d, *J* = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.37 - 1.65 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 3.67 (d, *J* = 21.3, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.99 - 4.27 (m, 4H), 5.46 (br. s., 1H), 6.22 (br. s., 1H), 6.54 - 6.61 (m, 2H), 6.69 - 6.75 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.26 (s, 3H).

[1865]

[1866]

실시예 9: 1-(2-아미노메틸-4-클로로-페닐)-7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1867]

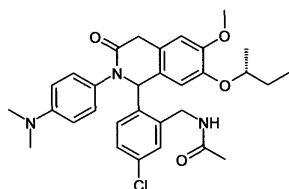
[1868] 밀봉된 반응 플라스크에서, DCM (0.4 ml) 중 실시예 8 (20 mg, 0.039 mmol) 및 SOCl_2 (0.014 ml, 0.20 mmol)의 혼합물을 40℃에서 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물에 MeOH (1.0 ml, 7.03 mmol) 중 NH_3 의 7M 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 70℃에서 가열하고, 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 6.8 mg, 0.009 mmol, 23%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.38$ min; LC-

MS: m/z 508.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.78 - 0.90 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.03 - 1.16 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.41 - 1.62 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 3.70 (d, $J = 21.0$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.88 - 3.98 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 20.8$, 1H), 4.09 - 4.21 (m, 1H), 6.20 (br. s., 1H), 6.55 - 6.59 (m, 1H), 6.60 - 6.65 (m, 2H), 6.70 - 6.76 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 8.13 (br. s., 2H).

[1869]

[1870] 실시예 10: N-{2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-벤질}-아세트아미드.



[1871]

[1872] DCM (0.4 ml) 중 조 실시예 9 (24 mg, 0.047 mmol) 및 Et_3N (0.020 ml, 0.14 mmol)의 혼합물에 실온에서 아세틸 클로라이드 (0.007 ml, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 12 mg, 0.018 mmol, 38%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.70$ min; LC-MS:

m/z 550.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.76 - 0.89 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.00 - 1.16 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.38 - 1.62 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 3.68 (d, $J = 21.3$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.04 - 4.18 (m, 2H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 6.57 - 6.65 (m, 3H), 6.70 - 6.76 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 1H).

[1873]

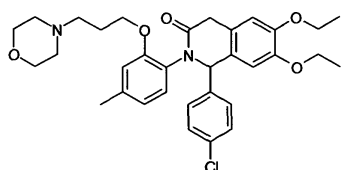
[1874] 실시예 11.

[1875] 화합물 11a 내지 11f를 각각 실시예 4, 5 및 6과 유사하게 중간체 3.3 (또는 유사하게 제조된 유사체)과 다양한 이소시아네이트, 아실 클로라이드 또는 알데히드와의 반응, 또는 실시예 7과 유사하게 중간체 7.4 (또는 유사하게 제조된 유사체)와 다양한 아민과의 반응, 또는 실시예 9와 유사하게 실시예 8 (또는 유사하게 제조된 유사체)과 다양한 아민과의 반응에 의해 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
11a		N-{5-클로로-2-[6,7-디에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-페닐}-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.08$; API-MS: m/z 509.2 $[M+H]^+$.
11b		1-{2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-페닐}-3-에틸-우레아. HPLC: $t_{Ret} = 1.80$; LC-MS: m/z 565.5 $[M+H]^+$.
11c		N-{2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-페닐}-프로피온아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.82$; LC-MS: m/z 550.3 $[M+H]^+$.
11d		7-((R)-sec-부톡시)-1-[4-클로로-2-(에틸-메틸-아미노)-페닐]-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.29$; LC-MS: m/z 536.6 $[M+H]^+$.
11e		2-[7-((R)-sec-부톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-일]-5-클로로-N-메틸-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.75$; LC-MS: m/z 536.4 $[M+H]^+$.

11f		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-2-메틸아미노메틸-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.40$; LC-MS: m/z 522.3 $[M+H]^+$
-----	--	--

실시예 12: 1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-[4-메틸-2-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. (방법 A)

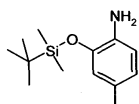


[1880] DCM (1.5 ml) 중 중간체 12.3 (25 mg, 0.055 mmol)의 용액에 3-모르폴린-4-일-프로판-1-올 (0.009 ml, 0.066 mmol), 지지된 PPh_3 (1.52 mmol/g, 109 mg, 0.166 mmol 로딩) 및 DTAD (19.1 mg, 0.083 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 진탕시킨 다음, 여과하고, 수지를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 9.9 mg, 0.014 mmol, 26%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.98$ min; API-MS: m/z 580.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): 1.27 - 1.52 (m, 6H), 1.97 - 2.15 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.50 - 2.82 (m, 1H), 2.83 - 3.28 (m, 4H), 3.38 - 4.25 (m, 13H), 5.66 (s, 1H), 6.54 - 6.80 (m, 2H), 6.82 - 7.07 (m, 3H), 7.15 - 7.40 (m, 4H).

[1881]
[1882] 중간체 12.1: 2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-페닐아민.

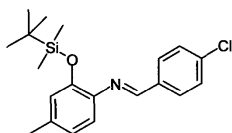


[1883]
[1884] DMF (5 ml) 중 2-아미노-5-메틸-페놀 (500 mg, 4.0 mmol) 및 이미다졸 (298 mg, 4.4 mmol)의 용액에 TBDMSCl (660 mg, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 95:5 \rightarrow 8:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (724 mg, 3.1 mmol, 77%)을 적색빛 오일로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.94$ (헵탄 /

DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 1:1:2); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.80$ min; API-MS: m/z 238.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.26 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.56 (br. s., 1H), 6.56 - 6.67 (m, 3H).

[1885]
[1886] 중간체 12.2: [2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-페닐]-[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-아민.

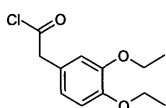


[1887]
[1888] 표제 중간체 (1.06 g, 2.94 mmol, 97%)를 중간체 1.4와 유사하게 중간체 12.1 (724 mg, 3.05 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (429 mg, 3.05 mmol)로부터 갈색빛 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.17 (s, 6H), 0.99

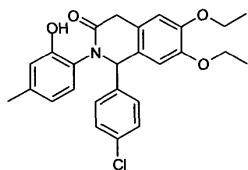
(s, 9H), 2.33 (s, 3H), 6.73 - 6.83 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.81 - 7.87 (m, 2H), 8.43 (s, 1H).

[1889]
[1890] 중간체 12.3: (3,4-디에톡시-페닐)-아세틸 클로라이드.



[1891]
[1892] DCM (6 ml) 중 (3,4-디에톡시-페닐)-아세트산 (2.0 g, 8.9 mmol)의 용액에 0°C (빙조)에서 옥살릴클로라이드 (1.13 ml, 13.4 mmol) 및 촉매량의 DMF (0.069 ml, 0.89 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 증발 건조시켜 조 (3,4-디에톡시-페닐)-아세틸 클로라이드 (2.2 g, 8.9 mmol, 정량적)를 갈색빛 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1893] 중간체 12.4: 1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(2-히드록시-4-메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1894]

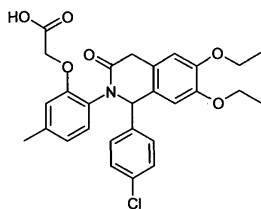
[1895] 표제 중간체 (600 mg, 1.33 mmol, 45%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 12.2 (1.06 g, 2.94 mmol) 및 중간체 12.3 (715 mg, 2.94 mmol)으로부터 황색 발포체로서 수득하였다. 메탄술폰산을 첨가한 후 실릴 기를 원위치 절단하기 위해 더 긴 반응 시간 (14시간)이 필요하였다. 표제 화합물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구매 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 4:6)에 의해 정제하였다.

TLC: R_f = 0.33 (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2);

HPLC: $t_{Ret} = 2.51$ min; API-MS: m/z 452.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.44 - 1.52 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.04 - 4.17 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 4H), 6.87 - 6.91 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 3H), 7.21 - 7.26 (m, 2H).

[1896]

[1897] 실시예 13: {2-[1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-5-메틸-페녹시}-아세트산.



[1898]

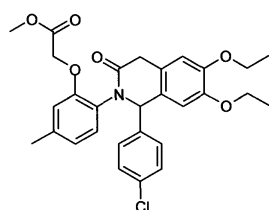
[1899] MeOH (0.8 ml) 및 물 (0.2 ml) 중 중간체 13.1 (44 mg, 0.084 mmol)의 혼합물을 실온에서 LiOH 1수화물 (10.6 mg, 0.25 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 중 HCl 0.5 M을 첨가하여 중화시킨 다음, DCM으로 추출하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계 동안 8.5 mg, 0.017 mmol, 20%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} =$

2.41 min; LC-MS: m/z 510.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (t, J = 6.9, 3H), 1.33 (t, J = 6.9, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.53 (d, J = 19.6, 1H), 3.89 (d, J = 19.5, 1H), 3.90 - 4.01 (m, 2H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 15.9, 1H), 4.59 (d, J = 15.9, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.64 - 6.69 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.8, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.23 (d, J = 2.1, 4H).

[1900]

[1901] 중간체 13.1: {2-[1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-5-메틸-페녹시}-아세트산 메틸 에스테르. (방법 B)

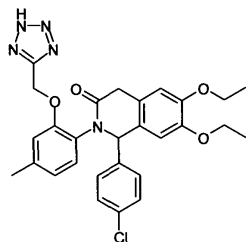


[1902]

[1903] DMF (0.5 ml) 중 중간체 12.4 (38 mg, 0.084 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (54.8 mg, 0.17 mmol) 및 브로모-아세트산 메틸 에스테르 (0.012 ml, 0.13 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 물과 AcOEt 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 중간체 (44.1 mg)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1904] HPLC: $t_{Ret} = 2.66$ min; LC-MS: m/z 525.9 $[M+H]^+$.

[1905] 실시예 14: 1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-[4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1906]

[1907] 아세톤 (1 ml) 중 중간체 12.4 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (45.4 mg, 0.33 mmol) 및 브로모-아세토니트릴 (0.011 ml, 0.17 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, AcOEt로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (0.5 ml) 중에 용해시킨 다음, NH_4Cl (19.6 mg, 0.33 mmol) 및 NaN_3 (21.4 mg, 0.033 mmol)을 첨가하고, 불균질 혼합물을 $100^\circ C$ 에서 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 0.047 mmol, 43%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.47$ min; LC-MS: m/z 535.8

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.35 (t, $J = 7.0$, 3H), 1.43 (t, $J = 7.0$, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.60 - 3.78 (m, 1H), 3.83 - 4.20 (m, 5H), 5.16 - 6.05 (m, 3H), 6.55 - 7.38 (m, 9H).

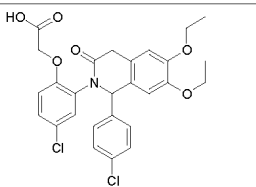
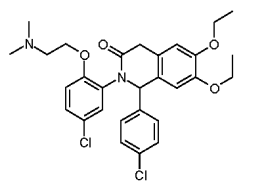
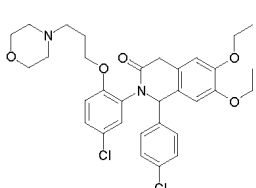
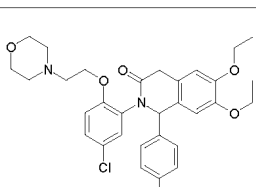
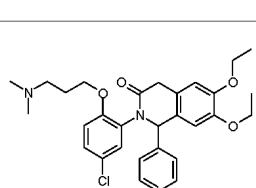
[1908]

[1909] 실시예 15.

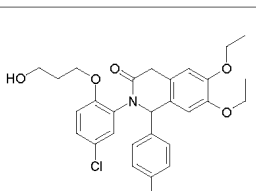
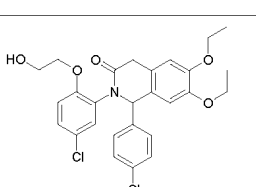
[1910] 화합물 15a 내지 15l을 각각 실시예 12 (방법 A) 또는 중간체 13.1 (방법 B)과 유사하게 중간체 12.4 (또는 유사하게 제조된 유사체)와 다양한 지방족 알콜 또는 할로게나이드를 반응시켜 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
15a		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-[4-메틸-2-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.95$; LC-MS: m/z 566.9 $[M+H]^+$.
15b		1-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-4-메틸-페닐]-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.97$; LC-MS: m/z 537.9 $[M+H]^+$.
15c		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-{4-메틸-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.77$; API-MS: m/z 579.7 $[M+H]^+$.
15d		1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-{4-메틸-2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.77$; API-MS: m/z 592.4 $[M+H]^+$.
15e		{4-클로로-2-[1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페녹시}-아세트산 메틸 에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 2.76$; LC-MS: m/z 545.8 $[M+H]^+$.

[1911]

15f		{4-클로로-2-[1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페녹시}-아세트산. HPLC: $t_{Ret} = 2.49$; LC-MS: m/z 531.8 $[M+H]^+$.
15g		2-[5-클로로-2-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.00$; API-MS: m/z 544.7 $[M+H]^+$.
15h		2-[5-클로로-2-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 601.8 $[M+H]^+$.
15i		2-[5-클로로-2-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 586.8 $[M+H]^+$.
15j		2-[5-클로로-2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 558.9 $[M+H]^+$.

[1912]

15k		2-[5-클로로-2-(3-히드록시-프로폭시)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.57$; LC-MS: m/z 531.7 $[M+H]^+$.
15l ⁽¹⁾		2-[5-클로로-2-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.55$; LC-MS: m/z 517.8 $[M+H]^+$.

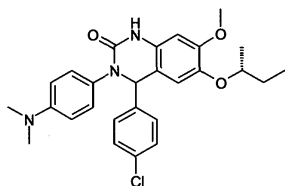
[1913]

[1914]

(1) 표제 화합물 (2.5 mg, 0.005 mmol, 15%)을 실시예 8과 유사하게 실시예 15e (17.4 mg, 0.032 mmol)의 메틸 에스테르 관능기의 환원에 의해 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[1915]

실시예 16: 6-((R)-sec-부톡시)-4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-7-메톡시-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. (방법 A)



[1916]

[1917]

MeOH (2 ml) 중 중간체 16.7 (90 mg, 0.19 mmol) 및 포름산암모늄 (237 mg, 3.77 mmol)의 혼합물에 Pd/C (2 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 가열하고, 14시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 AcOEt 중에 용해시키고, 물 및 Na₂CO₃ 2M으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 100% TBME)에 의해 정제하여 표제 화합물 (49 mg, 0.10 mmol, 54%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.14 (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: \hat{t}_{Ret} = 1.98 min; LC-MS: m/z

480.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.81 - 0.93 (m, 3H, 부분임체이성질체의

혼합물), 1.06 - 1.16 (2d, *J* = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.40 - 1.64

(m, 2H), 2.85 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.99 - 4.13 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.51 - 6.54 (m, 1H),

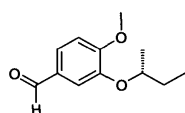
6.59 - 6.64 (m, 2H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 7.27 - 7.39 (m, 4H), 9.36 (s,

1H).

[1918]

[1919]

중간체 16.1: 3-((R)-sec-부톡시)-4-메톡시-벤즈알데히드.



[1920]

[1921]

DCM (100 ml) 중 3-히드록시-4-메톡시-벤즈알데히드 (4 g, 26.3 mmol), PPh₃ (9.65 g, 36.8 mmol) 및 (S)-부탄-2-올 (2.9 ml, 31.5 mmol)의 용액에 0℃ (빙조)에서 DTAD (9.08 g, 39.4 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 황색 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 중 HCl 2M (2 x) 및 Na₂CO₃ 2M으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헵탄 / TBME 95:5 → 7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.42 g, 11.6 mmol, 44%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.4 (헵탄 / TBME 1:1); HPLC: \hat{t}_{Ret} = 1.93 min;

LC-MS: m/z 209.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.93 (t, *J* = 7.5, 3H), 1.24 (d, *J*

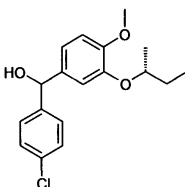
= 6.1, 3H), 1.53 - 1.75 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.38 - 4.47 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3, 1H),

7.39 (d, *J* = 1.7, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 2.0, 1 H), 9.83 (s, 1H).

[1922]

[1923]

중간체 16.2: [3-((R)-sec-부톡시)-4-메톡시-페닐]-(4-클로로-페닐)-메탄올.



[1924]

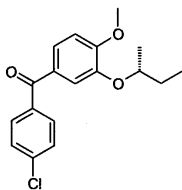
[1925]

THF (20 ml) 중 중간체 16.1 (576 mg, 2.77 mmol)의 용액을 0℃ (빙조)로 냉각시키고, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드 (1M THF 용액, 4.15 ml, 4.15 mmol)로 처리하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 추가로 0℃에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl 용액 (20 ml)을 첨가하여 퀀칭하였다. 생성된 슬러리를 물로 희석하고, DCM (2 x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (1.01 g)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.51$ min; API-MS: m/z 319.2 $[M-H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.86 - 0.93 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.13 - 1.21 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.47 - 1.70 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 3.9$, 1H), 5.86 (d, $J = 4.2$, 1H), 6.81 - 6.90 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 4H).

[1926]

[1927] 중간체 16.3: [3-((R)-sec-부톡시)-4-메톡시-페닐]-(4-클로로-페닐)-메탄올.



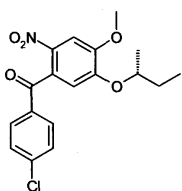
[1928]

[1929] $CHCl_3$ (15 ml) 중 중간체 16.2 (1.01 g)의 용액에 MnO_2 (2.88 g, 33.1 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 현탁액을 3 시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 DCM으로 세척하고, 여과물을 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (965 mg)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.85$ min; LC-MS: m/z 319.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.92 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.53 - 1.74 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 2H).

[1930]

[1931] 중간체 16.4: [5-((R)-sec-부톡시)-4-메톡시-2-니트로-페닐]-(4-클로로-페닐)-메탄올.



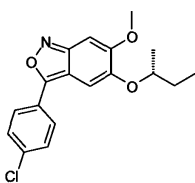
[1932]

[1933] AcOH (10 ml) 중 중간체 16.3 (965 mg)의 용액에 0°C (빙조)에서 HNO_3 (0.86 ml, 19.3 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 추가로 1시간 동안 교반하고, 냉수에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 2M 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 고체를 DCM 중에 용해시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (1.0 g, 2.76 mmol)을 갈색빛 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.82$ min; LC-MS: m/z 364.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.89 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.23 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.54 - 1.76 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.61 - 4.71 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

[1934]

[1935] 중간체 16.5: 5-((R)-sec-부톡시)-3-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-벤조[c]이속사졸.



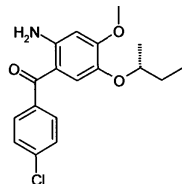
[1936]

[1937] 밀봉된 반응 플라스크에서, EtOH (10 ml) 중 중간체 16.4 (1.0 g, 2.76 mmol) 및 $SnCl_2$ (5.24 g, 27.6 mmol)의 혼합물을 80°C에서 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 DCM (200 ml) 중에 용해시키고, 1M 수성 NaOH 용액 (2 x)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조

시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (581 mg, 1.75 mmol, 63%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.97$ min; LC-MS: m/z 332.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.95 (t, $J = 7.5$, 3H), 1.29 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.58 - 1.79 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.60 - 4.71 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 8.01 - 8.08 (m, 2H).

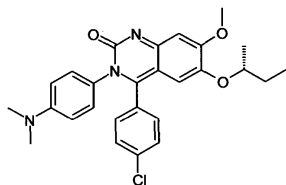
중간체 16.6: [2-아미노-5-((R)-sec-부톡시)-4-메톡시-페닐]-(4-클로로-페닐)-메탄올.



밀봉된 반응 플라스크에서, AcOH (3 ml), 물 (4 ml) 및 AcOEt (1 ml) 중 중간체 16.5 (522 mg, 1.57 mmol) 및 Fe (879 mg, 15.7 mmol)의 혼합물을 110°C에서 가열하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 pH 7로 중화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 고체를 AcOEt로 세척하고, 2상 여과물을 분리 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 분리하고, 추가로 AcOEt (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 등용매 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물 (525 mg, 1.57 mmol, 정량적)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_F = 0.57$ (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2.64$ min; LC-MS: m/z 334.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.82 (t, $J = 7.5$, 3H), 1.07 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.36 - 1.60 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.49 - 7.59 (m, 4H).

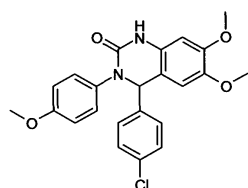
중간체 16.7: 6-((R)-sec-부톡시)-4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-2-온.



톨루엔 (8 ml) 중 중간체 16.6 (300 mg, 0.9 mmol)의 용액에 (4-이소시아네이트-페닐)-디메틸-아민 (219 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 가열하고, 4.5일 동안 교반하였다. 이어서, PTSA (15.48 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 110°C에서 추가로 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, DCM / MeOH 99:1 → 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 0.21 mmol, 23%)을 암색 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_F = 0.29$ (DCM / MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 2.07$ min; LC-MS: m/z 478.0 $[M+H]^+$.

실시예 17: 4-(4-클로로-페닐)-6,7-디메톡시-3-(4-메톡시-페닐)-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. (방법 B)



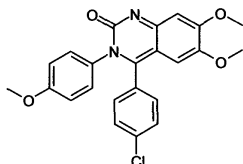
[1949] MeOH (1 ml) 중 조 중간체 17.1 (25 mg)의 용액에 실온에서 NaBH_4 (4.7 mg, 0.12 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.5 mg, 0.022 mmol, 38%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 2.17$ min; API-MS:

m/z 425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 2H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H).

[1950]

[1951] 중간체 17.1: 4-(4-클로로-페닐)-6,7-디메톡시-3-(4-메톡시-페닐)-3H-퀴나졸린-2-온.

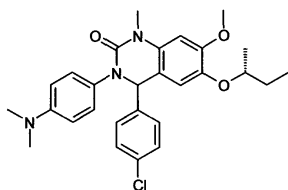


[1952]

[1953] 조 표제 중간체 (136 mg)를 중간체 16.7과 유사하게 (2-아미노-4,5-디메톡시-페닐)-(4-클로로-페닐)-메타논 (100 mg, 0.34 mmol, 켐컬렉트 게엠베하(ChemCollect GmbH)에서 구입) 및 1-이소시아네이트-4-메톡시-벤젠 (0.044 ml, 0.34 mmol)으로부터 담황색 고체로서 수득하였다. 조 중간체를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1954] HPLC: $t_{\text{Ref}} = 2.53$ min; API-MS: m/z 441.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1955] 실시예 18: 6-((R)-sec-부톡시)-4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-7-메톡시-1-메틸-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온.



[1956]

[1957] THF (0.3 ml) 중 실시예 16 (20 mg, 0.042 mmol)의 용액에 실온에서 NaH (광유 중 60%, 3.3 mg, 0.083 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 가열하고, 30분 동안 교반하였다. MeI (0.005 ml, 0.083 mmol)를 50°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, MeOH를 첨가하여 킨하였다. 생성된 투명한 용액을 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 9.4 mg, 0.015 mmol, 37%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ref}} = 2.10$ min; LC-MS: m/z 494.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.84 - 0.94 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.09 - 1.19 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.43 - 1.66 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.67 - 6.78 (m, 2H), 6.91 - 7.02 (m, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 2H).

[1958]

[1959] 실시예 19.

[1960] 화합물 19a 내지 19f를 실시예 16 (방법 A) 또는 실시예 17 (방법 B)과 유사하게 중간체 16.6 (또는 유사하게 제조된 유사체) 또는 상업적으로 입수가능한 (2-아미노-4,5-디메톡시-페닐)-(4-클로로-페닐)-메타논과 다양한 이소시아네이트를 반응시키거나, 실시예 18에 대해 기재된 바와 같이 실시예 16 (또는 유사하게 제조된 유사체)을 다양한 알킬 할로게나이드로 알킬화시켜 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS / NMR
19a		4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-6,7-디메톡시-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.54$; LC-MS: m/z 438.1 $[M+H]^+$.
19b		6-((R)-sec-부톡시)-4-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-3-(4-메톡시-페닐)-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.65$; LC-MS: m/z 467.1 $[M+H]^+$.
19c		4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-6,7-디메톡시-1-메틸-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.69$; LC-MS: m/z 452.0 $[M+H]^+$.
19d		4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-1-에틸-6,7-디메톡시-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.79$; LC-MS: m/z 466.1 $[M+H]^+$.
19e		4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-1-이소프로필-6,7-디메톡시-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.94$; LC-MS: m/z 480.1 $[M+H]^+$.

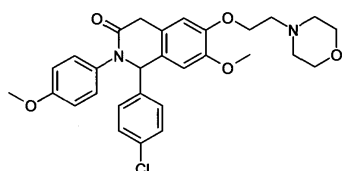
[1961]

19f		6-((R)-sec-부톡시)-4-(4-클로로-페닐)-3-(4-디메틸아미노-페닐)-1-에틸-7-메톡시-3,4-디히드로-1H-퀴나졸린-2-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.17$; LC-MS: m/z 508.6 $[M+H]^+$.
-----	--	--

[1962]

[1963]

실시예 20: 1-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-6-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1964]

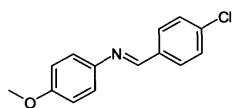
[1965]

DCM (0.5 ml) 중 중간체 20.3 (15 mg, 0.037 mmol)의 용액에 2-모르폴린-4-일-에탄올 (0.005 ml, 0.044 mmol), 지지된 PPh_3 (1.52 mmol/g, 72.2 mg, 0.11 mmol 로딩) 및 DTAD (12.6 mg, 0.055 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 진탕시킨 다음, 여과하고, 수지를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 5 mg, 0.008 mmol, 21%)을 수득하였다.

[1966] HPLC: $t_{Ret} = 1.66$ min; API-MS: m/z 523.2 $[M+H]^+$.

[1967] 중간체 20.1: [1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-(4-메톡시-페닐)-아민.

[1968]

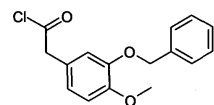


[1969] 표제 중간체 (1.88 g, 7.65 mmol, 94%)를 중간체 1.4와 유사하게 4-메톡시-페닐아민 (1 g, 8.12 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (1.14 g, 8.12 mmol)로부터 무색 고체로서 수득하였다.

[1970] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.86 (s, 3H), 6.93 - 6.98 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (m, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.83 - 7.87 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

[1971] 중간체 20.2: (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드.

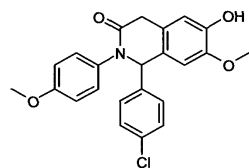
[1972]



[1973] 표제 중간체 (534 mg, 1.84 mmol, 정량적)를 중간체 1.3과 유사하게 (3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-아세트산 (500 mg, 1.84 mmol)으로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[1974] 중간체 20.3: 1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-7-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

[1975]

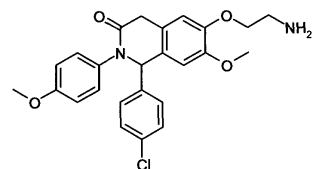


[1976] 표제 중간체 (340 mg, 0.83 mmol, 45%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 20.1 (452 mg, 1.84 mmol) 및 중간체 20.2 (535 mg, 1.84 mmol)로부터 수득하였다. 벤질 보호기를 반응 조건 하에 원위치 절단하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / TBME (5% 포름산 함유) 95:5 → 100% TBME (5% 포름산 함유))에 의해 수행하였다.

[1977] HPLC: $t_{Ret} = 2.09$ min; API-MS: m/z 410.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 3.47 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.66 - 3.72 (m, 6H), 3.87 (d, $J = 19.7$, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 4H), 9.06 (br. s., 1H).

[1978] 실시예 21: 6-(2-아미노-에톡시)-1-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

[1979]



[1980] DMF (0.5 ml) 중 중간체 20.3 (15 mg, 0.037 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (23.8 mg, 0.073 mmol) 및 (2-브로모-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (12.3 mg, 0.055 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 물과 AcOEt 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 황색 잔류물을 DCM (0.5 ml) 중에 용해시키고, TFA (0.028 ml, 0.37 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 증발 건조시키고, 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 8.5 mg, 0.015 mmol, 41%)을 수득하였다.

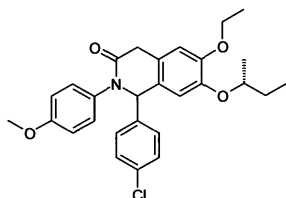
HPLC: $\lambda_{Ret} = 1.61$ min; API-MS: m/z 453.3 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3.14 - 3.24 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 19.7$, 1H), 4.07 - 4.16 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.89 (br. s., 2H).

[1981]

[1982]

실시예 22: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1983]

[1984]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 22.4 (15 mg, 0.033 mmol)의 용액에 CS_2CO_3 (21.6 mg, 0.066 mmol) 및 아이오도-에탄 (0.004 ml, 0.05 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물과 AcOEt 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.5 mg, 0.014 mmol, 41%)을 수득하였다.

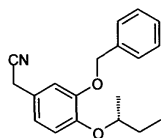
HPLC: $\lambda_{Ret} = 2.92$ min;

API-MS: m/z 480.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.90 - 1.01 (m, 3H), 1.14 - 1.24 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.42 (t, $J = 7.0$, 3H), 1.50 - 1.75 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 - 4.12 (m, 3H), 4.17 - 4.27 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 2.9$, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 3H), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H).

[1985]

[1986]

중간체 22.1: [3-벤질옥시-4-((R)-sec-부톡시)-페닐]-아세토니트릴.



[1987]

[1988]

표제 중간체 (519 mg, 1.76 mmol, 84%)를 중간체 1.1과 유사하게 (3-벤질옥시-4-히드록시-페닐)-아세토니트릴 (500 mg, 2.09 mmol) 및 (S)-부탄-2-올 (0.23 ml, 2.51 mmol)로부터 무색 발포체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구매 용리, 헵탄 / TBME 95:5 → 1:1)에 의해 수행하였다.

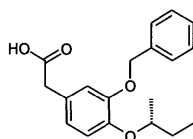
TLC: $R_f = 0.84$ (헵탄 / DCM / TBME

1:1:2); HPLC: $\lambda_{Ret} = 2.72$ min; LC-MS: m/z 296.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.32 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.75 - 1.87 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.31 (sxt, $J = 6.1$, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.84 - 6.95 (m, 3H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 7.44 - 7.50 (m, 2H).

[1989]

[1990]

중간체 22.2: [3-벤질옥시-4-((R)-sec-부톡시)-페닐]-아세트산.



[1991]

[1992]

물 (3 ml) 중 4M NaOH 및 EtOH (3 ml) 중 중간체 22.1 (519 mg, 1.76 mmol)의 혼합물을 80°C에서 가열하고, 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 조심스럽게 물 중 2M

HCl을 첨가하여 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (538 mg, 1.71 mmol, 97%)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

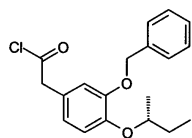
HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.42$

min; LC-MS: m/z 313.2 $[\text{M}-\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.99 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.32 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.75 - 1.87 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.29 (sxt, $J = 6.1$, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.82 - 6.87 (m, 1H), 6.88 - 6.92 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H).

[1993]

[1994]

중간체 22.3: 3-벤질옥시-4-((R)-sec-부톡시)-페닐]-아세틸 클로라이드.



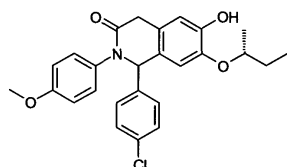
[1995]

[1996]

표제 중간체 (571 mg, 1.71 mmol, 정량적)를 중간체 1.3과 유사하게 중간체 22.2 (539 mg, 1.71 mmol)로부터 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1997]

중간체 22.4: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[1998]

[1999]

표제 중간체 (270 mg, 0.60 mmol, 35%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 20.1 (423 mg, 1.72 mmol) 및 중간체 22.3 (573 mg, 1.72 mmol)으로부터 회백색 발포체로서 수득하였다. 벤질 보호기를 반응 조건 하에 원위치 절단 하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구매 용리, 헵탄 / TBME (5% 포름산 함유) 95:5 → 4:6)에 의해 수행하였다.

TLC: $R_f = 0.76$ (헵탄 / DCM / TBME

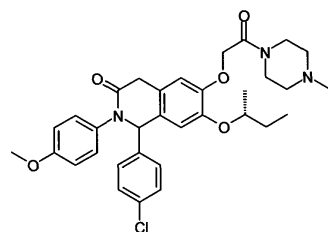
containing 5% of formic acid 1:1:2); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.53$ min; API-MS: m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.88 - 1.01 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.15 - 1.29 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.49 - 1.81 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 20.1$, 1H), 4.22 - 4.31 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 2H), 6.96 - 7.02 (m, 2H), 7.13 - 7.19 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H).

[2000]

[2001]

실시예 23: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-6-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2002]

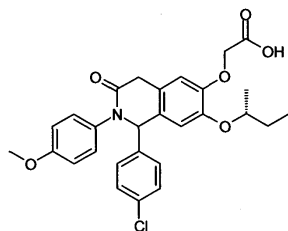
[2003]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 23.1 (15 mg, 0.029 mmol)의 용액에 1-메틸-피페라진 (0.016 ml, 0.15 mmol), NMM (0.016 ml, 0.15 mmol) 및 HATU (16.8 mg, 0.044 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, AcOEt와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물

(TFA 염, 11.1 mg, 0.016 mmol, 54%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.92$ min; API-MS: m/z 592.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.84 - 0.95 (2t, $J = 7.3$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.11 - 1.25 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.45 - 1.70 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.88 - 3.14 (m, 3H), 3.29 - 3.48 (m, 3H), 3.52 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 19.1$, 1H), 3.99 - 4.15 (m, 1H), 4.23 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.47 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 6.01 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.98 - 7.09 (m, 3H), 7.29 - 7.37 (m, 4H).

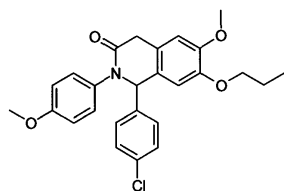
중간체 23.1: [7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일옥시]-아세트산.



표제 화합물 (116 mg, 0.23 mmol, 90% 2 단계에 걸침)을 실시예 13에 대해 기재된 것과 동일한 2 단계 순서에 따라 중간체 22.4 (120 mg, 0.27 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제는 물에 침전시켜 여과함으로써 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.42$ min; API-MS: m/z 509.8 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.84 - 0.94 (2t, $J = 7.4$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.11 - 1.22 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.46 - 1.67 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 19.7$, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 20.2$, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.99 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 7.01 - 7.06 (m, 3H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 12.87 (br. s., 1H).

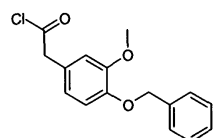
실시예 24: 1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-7-프로폭시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



DMF (0.5 ml) 중 중간체 24.2 (25 mg, 0.061 mmol)의 용액에 CS_2CO_3 (39.7 mg, 0.12 mmol) 및 1-아이오도-프로판 (0.015 ml, 0.15 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 가열하고, 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물과 AcOEt 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.2 mg, 0.027 mmol, 44%)을 수득하였다.

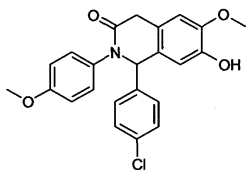
HPLC: $t_{Ret} = 2.64$ min; API-MS: m/z 452.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.01 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 20.3$, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 3H), 6.96 - 7.02 (m, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 2H), 7.30 (m, 2H).

중간체 24.1: (4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드.



[2015] 표제 중간체 (1.0 g, 3.44 mmol, 정량적)를 중간체 1.3과 유사하게 (4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-아세트산 (937 mg, 3.44 mmol)으로부터 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2016] 중간체 24.2: 1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2017]

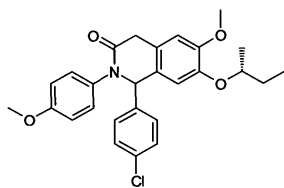
[2018] 표제 중간체 (681 mg, 1.66 mmol, 48%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 20.1 (845 mg, 3.44 mmol) 및 중간체 24.1 (1.0 g, 3.44 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다. 벤질 보호기를 반응 조건 하에 원위치 절단하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구매 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (5% 포름산 함유) 95:5 → 3:7)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.07$ min; API-MS:

m/z 410.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.56 (d, *J* = 20.0, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 19.8, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 2H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 8.91 (br. s., 1H).

[2019]

[2020] 실시예 25: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2021]

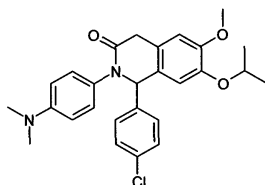
[2022] DCM (13 ml) 중 중간체 24.2 (200 mg, 0.49 mmol)의 용액에 (S)-부탄-2-올 (0.054 ml, 0.59 mmol), 지지된 PPh₃ (로딩 1.52 mmol/g, 963 mg, 1.46 mmol) 및 DTAD (169 mg, 0.73 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 진탕시킨 다음, 여과하고, 수지를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구매 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (136 mg, 0.29 mmol, 60%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.39$ (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2.74$ min;

API-MS: m/z 466.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.93 - 1.03 (m, 3H, 2개의 가지적인 부분임계이성질체), 1.23 - 1.35 (m, 3H, 2개의 가지적인 부분임계이성질체), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 20.1, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.85 - 3.94 (m, 4H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.6, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 2H), 6.99 - 7.10 (m, 4H), 7.23 - 7.28 (m, 2H).

[2023]

[2024] 실시예 26: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



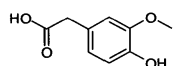
[2025]

[2026] DCM (1.5 ml) 중 중간체 26.3 (20 mg, 0.047 mmol)의 용액에 프로판-2-올 (0.011 ml, 0.14 mmol), 지지된 PPh₃ (로딩 1.52 mmol/g, 93 mg, 0.14 mmol) 및 DTAD (32.7 mg, 0.14 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물

을 실온에서 14시간 동안 진탕시킨 다음, 여과하고, 수지를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 17 mg, 0.029 mmol, 62%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.88$ min; LC-MS: m/z 465.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.24 (d, $J = 5.9$, 3H), 2.89 (s, 6H), 3.58 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.45 (spt, $J = 5.9$, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.69 - 6.80 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (s, 4H).

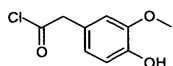
중간체 26.1: (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산.



MeOH (20 ml) 및 물 (10 ml) 중 (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르 (2 g, 9.51 mmol) 및 LiOH 1수화물 (1.2 g, 28.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 축시키고, 물로 희석하고, 물 (14.3 ml) 중 HCl 2M을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 슬러리를 DCM (3x) 및 AcOEt (2x)로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (1.67 g, 9.17 mmol, 96%)을 갈색빛 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

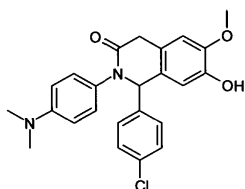
HPLC: $t_{Ret} = 0.77$ min; LC-MS: m/z 183.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3.43 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.61 - 6.66 (m, $J = 8.1$, 2.0, 1H), 6.67 - 6.72 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 2.0$, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.17 (s, 1H).

중간체 26.2: (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드.



표제 중간체 (1.78 g, 8.89 mmol, 정량적)를 중간체 1.3과 유사하게 중간체 26.1 (1.62 g, 8.89 mmol)로부터 수득하였다.

중간체 26.3: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



표제 화합물 (1.35 g, 3.19 mmol, 36%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 1.4 (2.3 g, 8.89 mmol) 및 중간체 26.2 (1.62 g, 8.9 mmol)로부터 갈색빛 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 95:5 → 4:6)에 의해 수행하였다.

TLC: $R_F = 0.16$

(헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 1.44$ min; LC-MS: m/z 423.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2.89 (s, 6H), 3.56 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 19.8$, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.70 - 6.77 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.91 - 6.98 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 4H), 8.99 (br. s., 1H).

실시예 27.

화합물 27aa 내지 27bp를 실시예 20 또는 21과 유사하게 중간체 20.3 (또는 유사하게 제조된 유사체)으로부터, 실시예 22 또는 23과 유사하게 중간체 22.4 (또는 유사하게 제조된 유사체)로부터, 실시예 24 또는 25와 유사하게 중간체 24.2 (또는 유사하게 제조된 유사체)로부터, 또는 실시예 26과 유사하게 중간체 26.3 (또는 유사하게

제조된 유사체)으로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
27aa		1-(4-클로로-페닐)-6-(2-디메틸아미노-에톡시)-7-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.65$; API-MS: m/z 481.2 $[M+H]^+$.
27ab ⁽¹⁾		1-(4-클로로-페닐)-6-(2-히드록시-에톡시)-7-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.99$; API-MS: m/z 454.2 $[M+H]^+$.
27ac		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-(3-디메틸아미노-프로폭시)-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.96$; API-MS: m/z 537.2 $[M+H]^+$.
27ad		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-이소부톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 3.29$; API-MS: m/z 509.7 $[M+H]^+$.

[2041]

27ae		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6- 이소프로폭시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H- 이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 3.06$; API-MS: m/z 494.2 $[M+H]^+$.
27af		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-메톡시- 페닐)-6-프로폭시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3- 온. HPLC: $t_{Ret} = 3.13$; API-MS: m/z 494.3 $[M+H]^+$.
27ag		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-(3- 히드록시-프로폭시)-2-(4-메톡시-페닐)-1,4- 디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.48$; API-MS: m/z 510.2 $[M+H]^+$.
27ah		2-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4- 메톡시-페닐)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로- 이소퀴놀린-6-일옥시]-N,N-디메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.45$; API-MS: m/z 538.5 $[M+H]^+$.
27ai		2-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4- 메톡시-페닐)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로- 이소퀴놀린-6-일옥시]-N-메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.41$; API-MS: m/z 524.5 $[M+H]^+$.

[2042]

27aj		1-(4-클로로-페닐)-7-이소부톡시-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.84$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.
27ak		7-sec-부톡시-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.76$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.
27al		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로프로필메톡시-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.61$; API-MS: m/z 464.2 $[M+H]^+$.
27am		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로펜틸메톡시-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.81$; API-MS: m/z 478.2 $[M+H]^+$.
27an		1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.61$; API-MS: m/z 538.6 $[M+H]^+$.
27ao		7-((S)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.73$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.

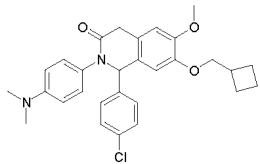
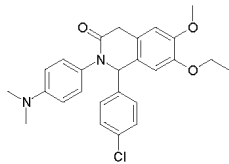
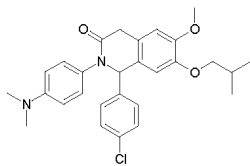
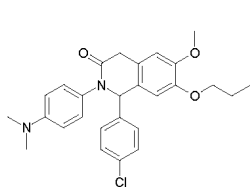
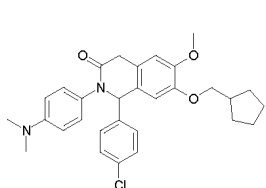
[2043]

27ap		1-(4-클로로-페닐)-7-(3-히드록시-프로폭시)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 1.99$; API-MS: m/z 468.2 $[M+H]^+$.
27aq		1-(4-클로로-페닐)-7-(3-디메틸아미노-프로폭시)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 1.61$; API-MS: m/z 495.2 $[M+H]^+$.
27r		1-(4-클로로-페닐)-7-(1-에틸-프로폭시)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.88$; API-MS: m/z 480.2 $[M+H]^+$.
27as		7-(3-아미노-프로폭시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 1.57$; API-MS: m/z 467.2 $[M+H]^+$.
27at		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.63$; API-MS: m/z 464.2 $[M+H]^+$.
27au		1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-7-(1-메틸-부톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.90$; API-MS: m/z 480.2 $[M+H]^+$.

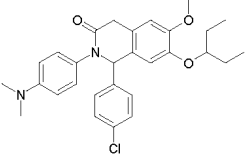
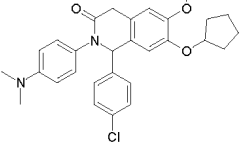
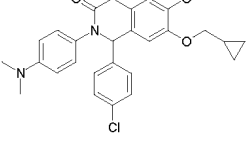
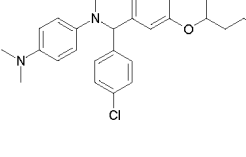
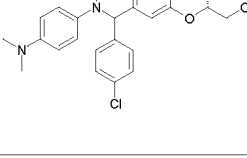
[2044]

27av		1-(4-클로로-페닐)-7-(1,2-디메틸-프로폭시)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.92$; API-MS: m/z 480.2 $[M+H]^+$.
27aw		7-(3-아미노-1-메틸-프로폭시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.64$; API-MS: m/z 481.3 $[M+H]^+$.
27ax		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로헥실옥시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.22$; LC-MS: m/z 505.3 $[M+H]^+$.
27ay		7-벤질옥시-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.07$; LC-MS: m/z 513.3 $[M+H]^+$.
27az		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로헥실메톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.45$; LC-MS: m/z 519.3 $[M+H]^+$.

[2045]

27ba		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부틸메톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.17$; LC-MS: m/z 491.3 $[M+H]^+$.
27bb		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-에톡시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.76$; LC-MS: m/z 451.3 $[M+H]^+$.
27bc		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-이소부톡시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.13$; LC-MS: m/z 479.3 $[M+H]^+$.
27bd		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-프로폭시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.96$; LC-MS: m/z 465.3 $[M+H]^+$.
27be		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로펜틸메톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.31$; LC-MS: m/z 505.3 $[M+H]^+$.

[2046]

27bf		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-(1-에틸-프로폭시)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.17$; LC-MS: m/z 493.3 $[M+H]^+$.
27bg		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로펜틸옥시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.08$; LC-MS: m/z 491.2 $[M+H]^+$.
27bh		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로프로필메톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.92$; LC-MS: m/z 477.3 $[M+H]^+$.
27bi		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(1-메틸-부톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.19$; LC-MS: m/z 493.3 $[M+H]^+$.
27bj		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-((R)-2-메톡시-1-메틸-에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.77$; LC-MS: m/z 495.3 $[M+H]^+$.

[2047]

27bk		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-(1,3-디메틸-but-3-에닐옥시)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.21$; LC-MS: m/z 505.3 $[M+H]^+$.
27bl		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(1-메틸-but-3-에닐옥시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.09$; LC-MS: m/z 491.3 $[M+H]^+$.
27bm		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6,7-디메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.61$; LC-MS: m/z 437.4 $[M+H]^+$.
27bn		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.96$; LC-MS: m/z 477.4 $[M+H]^+$.
27bo		7-((S)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.04$; LC-MS: m/z 479.4 $[M+H]^+$.

[2048]

27bp		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(피리딘-4-일메톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.22$; LC-MS: m/z 514.3 $[M+H]^+$.
------	--	---

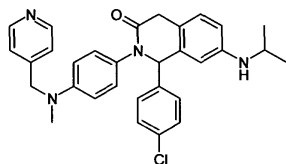
[2049]

[2050]

(1) 표제 화합물 (11.8 mg, 0.021 mmol, 57% 2 단계에 걸침)을 실시예 151에 대해 기재된 것과 동일한 2 단계 순서에 따라 중간체 20.3 (15 mg, 0.037 mmol)으로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2051]

실시예 28: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로필아미노-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2052]

[2053]

DCM (5 ml) 중 중간체 28.9 (400 mg, 0.85 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.176 ml, 3.07 mmol), 아세톤 (0.125 ml, 1.71 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (651 mg, 3.07 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / MeOH 99.5:0.5 → 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (392 mg, 0.77 mmol, 90%)을 갈색빛 수지로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.41 (DCM / MeOH

9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1.30$ min; LC-MS: m/z 511.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

1.03 - 1.13 (2d, J = 6.2, 6H), 3.03 (s, 3H), 3.40 - 3.55 (m, 2H), 3.77 (d, J = 19.6, 1H),

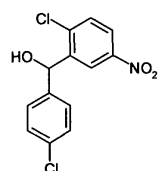
4.58 (s, 2H), 5.34 (d, J = 8.1, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 8.2, 2.1, 1H), 6.56 - 6.64 (m,

3H), 6.87 - 6.94 (m, 3H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 4H), 8.45 - 8.50 (m, 2H).

[2054]

[2055]

중간체 28.1: (2-클로로-5-니트로-페닐)-(4-클로로-페닐)-메탄올.



[2056]

[2057]

THF (200 ml) 중 (4-클로로페닐)마그네슘 브로마이드 (Et₂O 중 1M, 81 ml, 81 mmol)의 용액에 THF (100 ml) 중 2-클로로-5-니트로벤즈알데히드 (10 g, 53.9 mmol)의 용액을 -78℃ (드라이 아이스 / 아세톤 조)에서 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 추가로 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃ (빙조)에서 10분 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl 용액 (400 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 AcOEt (2 x 400 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헵탄 / TBME 95:5 → 6:4)에 의해 정제하여 표제 화합물 (14.4 g, 48.4 mmol, 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.80 (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: t_{Ret}

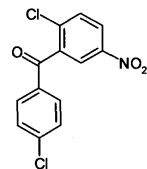
= 2.43 min; LC-MS: m/z 검출되지 않음; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.20 (s, 1H), 7.36 (s,

4H), 7.53 (d, J = 8.6, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 2.9, 1H), 8.66 (d, J = 2.7, 1H).

[2058]

[2059]

중간체 28.2: (2-클로로-5-니트로-페닐)-(4-클로로-페닐)-메탄.



[2060]

[2061]

DCM (236 ml) 중 중간체 28.1 (14.07 g, 47.2 mmol)의 용액에 실온에서 PDC (26.6 g, 70.8 mmol)를 한 번에 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 14시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 DCM으로 세척하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 내지 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.7 g, 39.5 mmol, 84%)을 오렌지색 점성 오일로서 수득하였다.

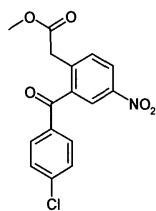
TLC: $R_F = 0.47$ (헵탄 /

AcOEt 4:1); HPLC: $t_{Ret} = 2.64$ min; LC-MS: m/z 296.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.51 (m, 2H), 7.65 - 7.81 (m, 3H), 8.23 - 8.39 (m, 2H).

[2062]

[2063]

중간체 28.3: [2-(4-클로로-벤조일)-4-니트로-페닐]-아세트산 메틸 에스테르.



[2064]

[2065]

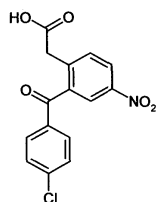
DMSO 중 NaH (광유 중 60%, 3.46 g, 86 mmol)의 현탁액에 0°C (빙조)에서 tert-부틸메틸말로네이트 (14.6 ml, 86 mmol)를 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 60°C에서 가열하고, 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. DMSO (40 ml) 중 중간체 28.2 (11.63 g, 39.3 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 혼합물을 다시 60°C에서 가열하고, 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, Et₂O로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 적색빛 오일을 DCM (30 ml) 중에 용해시키고, TFA (30 ml)를 실온에서 천천히 첨가하였다 (주의: 중요한 기체 발생이 일어남!). 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헵탄 / TBME 95:5 내지 100% TBME)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13.7 g, 39.4 mmol, 정량적)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2066]

[2067]

TLC: $R_F = 0.36$ (헵탄 / TBME 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 2.42$ min; LC-MS: m/z 334.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.48 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.74 - 7.83 (m, 3H), 8.19 (d, $J = 2.4$, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.4$, 2.6, 1H).

중간체 28.4: [2-(4-클로로-벤조일)-4-니트로-페닐]-아세트산.



[2068]

[2069]

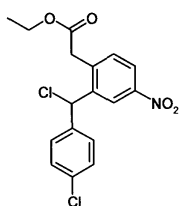
MeOH (100 ml) 및 물 (50 ml) 중 중간체 28.3 (13.7 g, 39.4 mmol) 및 LiOH 1수화물 (8.64 g, 206 mmol)의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 물 중 2M HCl을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, DCM 중에 용해시켰다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (10.16 g, 31.8 mmol, 81%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2070]

[2071]

HPLC: $t_{Ret} = 2.06$ min; LC-MS: m/z 320.5 $[M+H]^+$.

중간체 28.5: {2-[클로로-(4-클로로-페닐)-메틸]-4-니트로-페닐}-아세트산 에틸 에스테르.



[2072]

[2073]

EtOH (40 ml) 중 중간체 28.4 (2.5 g, 7.82 mmol)의 현탁액에 실온에서 NaBH₄ (888 mg, 23.46 mmol)를 첨가하였다 (주의: 중요한 기체 발생이 일어남!). 생성된 적색 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 0°C (빙조)로

냉각시킨 후, SOCl_2 (8.56 ml, 117 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 슬러리를 0°C 에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 AcOEt로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 내지 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 6.79 mmol, 87%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하자 황색 고체로 결정화되었다.

TLC: $R_f = 0.63$ (헵탄

/ AcOEt 1:1); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.85$ min; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.09 (t, $J = 7.2$, 3H),

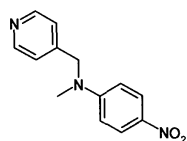
3.81 - 4.04 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8.6$, 1H), 8.21 (dd, $J =$

8.3, 2.2, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$, 1H).

[2074]

[2075]

중간체 28.6: 메틸-(4-니트로-페닐)-피리딘-4-일메틸-아민.



[2076]

[2077]

DMF (75 ml) 중 N-메틸-4-니트로아닐린 (5 g, 32.9 mmol)의 용액에 실온에서 NaH (광유 중 60%, 4.21 g, 105 mmol)를 천천히 첨가하였다 (주의: 중요한 기체 발생이 일어남!). 현탁액을 실온에서 15분 동안 격렬히 교반한 다음, 0°C (빙조)로 냉각시켰다. 4-(클로로메틸)피리딘 히드로클로라이드 (8.09 g, 49.3 mmol)를 조심스럽게 첨가한 다음, 슬러리를 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, Et_2O (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (10.13 g)을 옅은색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.01$ min; LC-MS: m/z 244.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$

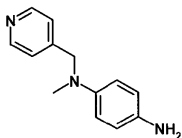
(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.23 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.77 - 6.83 (m, 2H), 7.17 - 7.22 (m, 2H),

8.02 - 8.08 (m, 2H), 8.49 - 8.54 (m, 2H).

[2078]

[2079]

중간체 28.7: N-메틸-N-피리딘-4-일메틸-벤젠-1,4-디아민.



[2080]

[2081]

AcOH (65.7 ml), 물 (82 ml) 및 AcOEt (16.4 ml) 중 중간체 28.6 (10.13 g) 및 분말 (18.34 g, 328 mmol) 중 Fe의 현탁액을 80°C 에서 가열하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 수성 혼합물을 2M 수성 Na_2CO_3 용액을 첨가하여 pH 8 내지 9로 염기성화시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 AcOEt로 세척하였다. 2상 여과물을 분리하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, DCM / MeOH 중 7M NH_3 99.7:0.3 내지 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 단계 동안 4.14 g, 19.41 mmol, 59%)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.37$ (DCM / MeOH 중 7M NH_3 95 : 5); HPLC: t_{Ret}

$= 0.73$ min; LC-MS: m/z 214.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.80 (s, 3H), 4.35

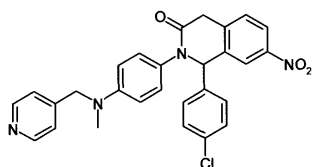
(s, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 6.44 - 6.50 (m, 2H), 6.51 - 6.58 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 5.4$, 2H),

8.46 (d, $J = 5.6$, 2H).

[2082]

[2083]

중간체 28.8: 1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-7-니트로-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2084]

[2085]

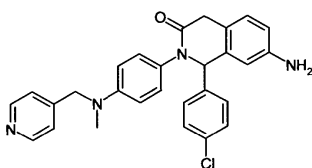
DCM (10 ml) 중 중간체 28.7 (1.46 g, 6.84 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (1.49 ml, 8.55 mmol) 및 DCM (10 ml) 중 중간체 28.5 (2.1 g, 5.70 mmol)의 용액을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. AcOH (20 ml) 중 생성된 잔류물의 용액에 실온에서 H₂SO₄ (0.456 ml, 8.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하고, 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 AcOEt로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, DCM / MeOH 99.5:0.5 내지 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.08 g, 4.17 mmol, 73%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2086]

[2087]

TLC: R_F = 0.43 (DCM / MeOH 9 : 1); HPLC: $\hat{A}t_{Ref}$ = 1.87 min; LC-MS: m/z 499.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.02 (s, 3H), 3.86 (d, J = 20.3, 1H), 4.15 (d, J = 20.3, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.58 - 6.64 (m, 2H), 6.90 - 6.96 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.5, 2H), 7.34 - 7.46 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.5, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 8.41 (d, J = 2.0, 1H), 8.44 - 8.49 (m, 2H).

중간체 28.9: 7-아미노-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2088]

[2089]

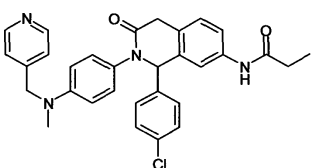
EtOH (30 ml) 중 중간체 28.8 (2.08 g, 4.17 mmol)의 용액에 실온에서 SnCl₂ 2수화물 (9.41 g, 41.7 mmol)을 첨가하였다. 슬러리를 80℃에서 가열하고, 30분 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (62.5 ml) 중 NaOH 2M에 부었다. 생성된 슬러리를 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 Et₂O로 세척하였다. 2상 여과물을 분리하고, 수성 상을 추가로 Et₂O (2 x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, DCM / MeOH 99.5:0.5 내지 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.17 g, 2.50 mmol, 60%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2090]

[2091]

TLC: R_F = 0.43 (DCM / MeOH 9 : 1); HPLC: $\hat{A}t_{Ref}$ = 1.20 min; LC-MS: m/z 469.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.02 (s, 3H), 3.45 (d, J = 19.6, 1H), 3.78 (d, J = 19.6, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.03 (br. s., 2H), 5.84 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 8.2, 1.8, 1H), 6.52 - 6.55 (m, 1H), 6.56 - 6.64 (m, 2H), 6.84 - 6.93 (m, 3H), 7.18 (d, J = 5.4, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 4H), 8.48 (d, J = 5.9, 2H).

실시예 29: N-{1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-프로피온아미드.



[2092]

[2093]

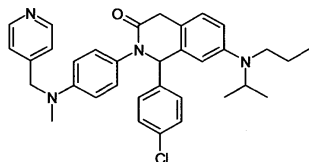
MeCN (0.5 ml) 중 중간체 28.9 (30 mg, 0.064 mmol)의 용액에 실온에서 피리딘 (0.010 ml, 0.128 mmol) 및 프

로피오닐 클로라이드 (0.008 ml, 0.096 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 20.2 mg, 0.032 mmol, 49%)을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.60$

min; LC-MS: m/z 525.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.05 (t, $J = 7.6$, 3H), 2.28 (q, $J = 7.6$, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.95 (d, $J = 20.1$, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.58 - 6.65 (m, 2H), 6.89 - 6.96 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 4H), 7.41 (dd, $J = 8.3$, 1.5, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 3H), 8.70 - 8.76 (m, 2H), 9.89 (s, 1H).

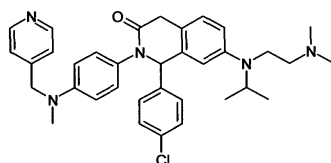
실시예 30: 1-(4-클로로-페닐)-7-(이소프로필-프로필-아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



MeCN (0.5 ml) 중 실시예 28 (20 mg, 0.039 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.007 ml, 0.117 mmol), 프로피온알데히드 (0.009 ml, 0.117 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (24.9 mg, 0.117 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 30분 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 21 mg, 0.027 mmol, 69%)을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.37$ min; LC-MS: m/z 553.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7$, 3H), 1.14 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.37 - 1.51 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.04 - 3.11 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 19.6$, 1H), 3.75 (d, $J = 19.6$, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.61 - 6.68 (m, 2H), 6.70 - 6.79 (m, 2H), 6.90 - 6.96 (m, 2H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 6H), 8.47 - 8.54 (m, 2H).

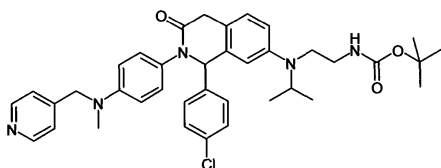
실시예 31: 1-(4-클로로-페닐)-7-[(2-디메틸아미노-에틸)-이소프로필-아미노]-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



MeCN (0.5 ml) 중 조 중간체 31.2 (138 mg)의 용액에 실온에서 AcOH (0.018 ml, 0.314 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.024 ml, 0.314 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (66.5 mg, 0.314 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 13 mg, 0.016 mmol, 31%, 3 단계에 걸침)을 담황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.48$ min; LC-MS: m/z 580.4 $[M+H]^+$.

중간체 31.1: [2-({1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-이소프로필-아미노)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르.



조 표제 화합물 (174 mg)을 실시예 30과 유사하게 실시예 28 (80 mg, 0.157 mmol) 및 N-Boc-2-아미노아세트알데히드 (100 mg, 0.626 mmol)로부터 갈색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하

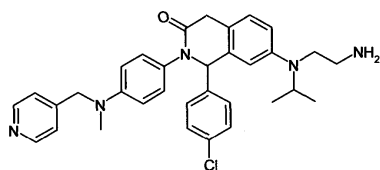
였다.

[2106]

HPLC: $t_{Ret} = 1.63$ min; LC-MS: m/z 654.5 $[M+H]^+$.

[2107]

중간체 31.2: 7-[(2-아미노-에틸)-이소프로필-아미노]-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2108]

[2109]

DCM (2 ml) 및 TFA (1 ml) 중 조 중간체 31.1 (174 mg)의 용액을 실온에서 1시간 30분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (415 mg)을 암색 수지로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

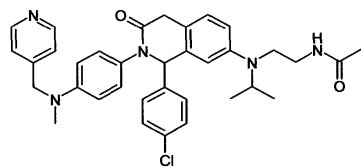
HPLC:

$t_{Ret} = 1.37$ min; LC-MS: m/z 554.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, $J = 6.8$, 6H), 2.76 - 2.90 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.28 - 3.36 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 19.6$, 1H), 3.80 (d, $J = 19.6$, 1H), 3.97 - 4.06 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.59 - 6.66 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 8.4$, 2.3, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 4H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.71 - 7.80 (m, 2H), 8.66 (d, $J = 6.1$, 2H).

[2110]

[2111]

실시예 32: N-[2-({1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-이소프로필-아미노)-에틸]-아세트아미드.



[2112]

[2113]

표제 화합물 (10.8 mg, 0.013 mmol, 25% 3 단계에 걸침)을 실시예 29와 유사하게 조 중간체 31.2 (138 mg) 및 아세트클로라이드 (0.033 ml, 0.471 mmol)로부터 베이지색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2114]

HPLC: $t_{Ret} = 1.28$ min; LC-MS: m/z 596.4 $[M+H]^+$.

[2115]

실시예 33.

[2116]

화합물 33a 내지 33r을 실시예 28 또는 29와 유사하게 중간체 28.9 (또는 유사하게 제조된 유사체)로부터, 또는 실시예 30, 31 또는 32와 유사하게 실시예 28 (또는 유사하게 제조된 유사체)로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS / NMR
33a		1-(4-클로로-페닐)-7-이소부틸아미노-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.64$; LC-MS: m/z 525.3 $[M+H]^+$.
33b		1-(4-클로로-페닐)-7-(시클로펜틸메틸-아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 551.2 $[M+H]^+$.
33c		1-(4-클로로-페닐)-7-(1-에틸-프로필아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.63$; LC-MS: m/z 539.3 $[M+H]^+$.
33d		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로헥실아미노-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.51$; LC-MS: m/z 551.3 $[M+H]^+$.
33e		7-sec-부틸아미노-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.42$; LC-MS: m/z 525.2 $[M+H]^+$.

[2117]

33f		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부틸아미노-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.50$; LC-MS: m/z 523.2 $[M+H]^+$.
33g		1-(4-클로로-페닐)-7-시클로펜틸아미노-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.47$; LC-MS: m/z 537.2 $[M+H]^+$.
33h		1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-7-프로필아미노-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.40$; LC-MS: m/z 511.2 $[M+H]^+$.
33i		1-(4-클로로-페닐)-7-에틸아미노-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.27$; LC-MS: m/z 497.2 $[M+H]^+$.
33j		7-벤질아미노-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.79$; LC-MS: m/z 559.2 $[M+H]^+$.

[2118]

33k		1-(4-클로로-페닐)-7-(시클로프로필메틸-아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.40$; LC-MS: m/z 523.3 $[M+H]^+$.
33l		1-(4-클로로-페닐)-7-(시클로헥실메틸-아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.87$; LC-MS: m/z 565.2 $[M+H]^+$.
33m		N-{1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.49$; LC-MS: m/z 511.1 $[M+H]^+$.
33n		N-{1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-이소부티르아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.71$; LC-MS: m/z 539.2 $[M+H]^+$.
33o		N-{1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-N-이소프로필-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.67$; LC-MS: m/z 553.3 $[M+H]^+$.

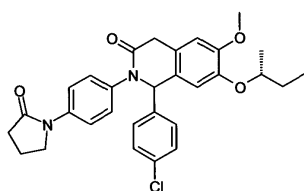
[2119]

33p		N-{1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일}-N-이소프로필-프로피온아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.77$; LC-MS: m/z 567.3 [M+H] ⁺ .
33q		1-(4-클로로-페닐)-7-(이소프로필-메틸-아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.27$; LC-MS: m/z 525.4 [M+H] ⁺ .
33r		1-(4-클로로-페닐)-7-(에틸-이소프로필-아미노)-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.29$; LC-MS: m/z 539.4 [M+H] ⁺ .

[2120]

[2121]

실시예 34: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2122]

[2123]

반응 플라스크에 CuI (0.51 mg, 0.003 mmol) 및 K₃PO₄ (22.67 mg, 0.11 mmol)를 채운 다음, 배기시키고 아르곤으로 재충전하였다 (3회). N,N'-디메틸에틸렌디아민 (0.006 ml, 0.006 mmol), 피롤리딘-2-온 (5 μ l, 0.064 mmol), 중간체 34.3 (30 mg, 0.053 mmol) 및 톨루엔 (0.5 ml)을 첨가하고, 반응 플라스크를 밀봉하고, 80℃에서 가열하고, 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 0.015 mmol, 28%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.50$ min; API-MS: m/z

519.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.92 - 1.03 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물 혼합물), 1.23 - 1.33 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.56 - 1.84

(m, 2H), 2.20 (quin, $J = 7.5$, 2H), 2.67 (t, $J = 8.1$, 2H), 3.79 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.85 - 3.97

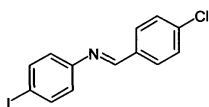
(m, 6H), 4.20 (sxt, $J = 6.1$, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 3.9$, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.03 -

7.09 (m, 2H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 2H).

[2124]

[2125]

중간체 34.1: [1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-(4-아이오도-페닐)-아민.



[2126]

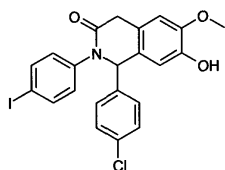
[2127]

표제 화합물 (2.08 g, 6.10 mmol, 89%)을 중간체 1.4와 유사하게 4-아이오도-페닐아민 (1.5 g, 6.85 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (963 mg, 6.85 mmol)로부터 갈색빛 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.94 - 7.02 (m, 2H), 7.44 -

7.51 (m, 2H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 8.40 (s, 1H).

중간체 34.2: 1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-2-(4-아이오도-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

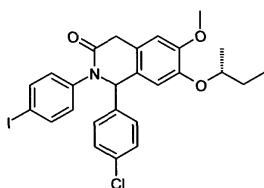


표제 중간체 (496 mg, 0.98 mmol, 36%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 34.1 (939 mg, 2.75 mmol) 및 중간체 24.1 (799 mg, 2.75 mmol)로부터 담황색 고체로서 수득하였다. 벤질 보호기를 반응 조건 하에 원위치 절단하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (5% 포름산 함유) 95:5 → 7:3)에 의해 수행하였다.

TLC: R_F = 0.40 (헵탄 / DCM /

TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2.42$ min; API-MS: m/z 506.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.71 (d, J = 19.6, 1H), 3.84 (d, J = 19.8, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.65 - 7.71 (m, 2H).

중간체 34.3: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-아이오도-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

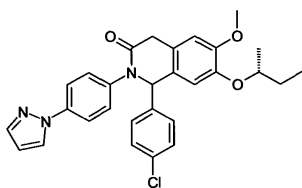


표제 화합물 (350 mg, 0.62 mmol, 64%)을 실시예 25와 유사하게 중간체 34.2 (496 mg, 0.98 mmol) 및 (S)-부탄-2-올 (0.11 ml, 1.18 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 4:6)에 의해 수행하였다.

TLC: R_F = 0.64 (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC:

$t_{Ret} = 3.06$ min; API-MS: m/z 562.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.89 - 1.00 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.14 - 1.25 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.50 - 1.75 (m, 2H), 3.75 (d, J = 20.3, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (d, J = 20.3, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.4, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 3H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.68 - 7.75 (m, 2H).

실시예 35: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-피라졸-1-일-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



반응 플라스크에 중간체 34.3 (25 mg, 0.044 mmol), 1H-피라졸 (4.5 mg, 0.067 mmol), Cu₂O (0.3 mg, 0.002 mmol), 살리실알독심 (1.2 mg, 0.009 mmol) 및 Cs₂CO₃ (29.0 mg, 0.089 mmol)을 채운 다음, 배기시키고 아르곤으로 재충전하였다 (3회). MeCN (0.5 ml)을 첨가하고, 반응 플라스크를 밀봉하고, 80℃에서 가열하고, 14시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 고체를 DCM으로 세척하고, 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.5 mg, 0.02 mmol, 46%)을 수득하였다.

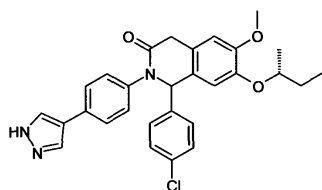
HPLC: $t_{Ret} = 2.71$ min; API-MS: m/z

503.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.83 - 0.93 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.10 - 1.21 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.44 - 1.67 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 20.0$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 4.15 - 4.28 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 3.3$, 1H), 6.49 - 6.52 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 6.7$, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.74 - 7.79 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 2.5$, 1H).

[2140]

[2141]

실시예 36: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2142]

[2143]

DME (0.6 ml) 중 중간체 34.3 (20 mg, 0.036 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (10.36 mg, 0.053 mmol) 및 수성 Na_2CO_3 2M (0.062 ml, 0.125 mmol)의 혼합물을 진공 하에 배기시키고 아르곤으로 재충전하였다 (3회). $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.25 mg, 0.0018 mmol)를 첨가하고, 반응 플라스크를 밀봉하고, 마이크로웨이브 오븐에서 150°C에서 15분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, AcOEt로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 5 mg, 0.008 mmol, 23%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.38$ min; LC-MS: m/z 502.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6): 0.84 - 0.92 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.11 - 1.21 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.45 - 1.67 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 20.0$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.92 (dd, $J = 19.8$, 3.7, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 4.1$, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.01 - 7.04 (m, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 4H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 8.02 (br. s., 2H).

[2144]

[2145]

실시예 37.

[2146]

화합물 37a 내지 37c를 실시예 34, 35 또는 36과 유사하게 중간체 34.3 (또는 유사하게 제조된 유사체)으로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
37a		N-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.33$; API-MS: m/z 493.2 $[M+H]^+$.
37b		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.49$; API-MS: m/z 505.1 $[M+H]^+$.
37c ⁽¹⁾		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.14$; LC-MS: m/z 530.2 $[M+H]^+$.

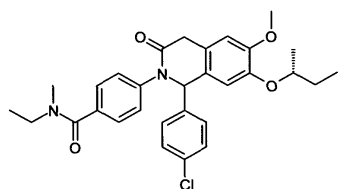
[2147]

[2148]

(1) 표제 화합물 (TFA 염, 15 mg, 0.023 mmol, 44%)을 실시예 36과 유사하게 중간체 34.3 (30 mg, 0.053 mmol), 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (11.9 mg, 0.053 mmol) 및 촉매로서 Pd(PPh₃)₄ (3.1 mg, 0.003 mmol)로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2149]

실시예 38: 4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-에틸-N-메틸-벤즈아미드.



[2150]

[2151]

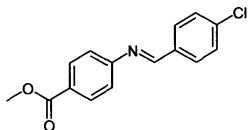
DMF (0.5 ml) 중 중간체 38.3 (25 mg, 0.052 mmol)의 용액에 실온에서 에틸-메틸-아민 (0.013 ml, 0.156 mmol), NMM (0.017 ml, 0.156 mmol) 및 HATU (23.77 mg, 0.063 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.7 mg, 0.024 mmol, 47%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.46$ min;

LC-MS: m/z 521.7 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.89 - 1.00 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.11 - 1.28 (m, 6H), 1.50 - 1.77 (m, 2H), 2.95 - 3.10 (m, 3H), 3.53 - 3.62 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 20.3$, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 6.80 - 6.85 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.18 - 7.33 (m, 6H), 7.37 - 7.46 (m, 2H).

[2152]

[2153] 중간체 38.1: 4-([1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리텐]-아미노)-벤조산 메틸 에스테르.



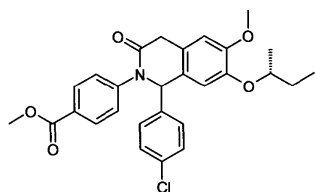
[2154]

[2155] 표제 화합물 (2.35 g, 8.59 mmol, 87%)을 중간체 1.4와 유사하게 메틸 4-아미노벤조에이트 (1.5 g, 9.92 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (1.40 g, 9.92 mmol)로부터 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.95 (s, 3H), 7.20 -

[2156] 7.25 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

[2157] 중간체 38.2: 4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조산 메틸 에스테르.



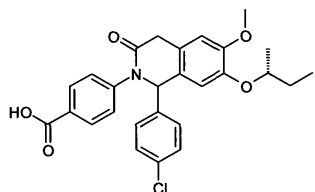
[2158]

[2159] 표제 화합물 (780 mg, 1.58 mmol, 64%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 38.1 (672 mg, 2.45 mmol) 및 중간체 1.3 (630 mg, 2.45 mmol)으로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 칼럼 크로마토그래피 (C18; 구배 용리, 0.5% TFA를 함유하는 물 / MeCN 95:5 → 1:9)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.75$ min; LC-MS: m/z 494.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.94 - 1.03 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.26 - 1.35 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.56 - 1.85 (m, 2H), 3.72 - 3.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.75 (d, J = 4.9, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.25 - 7.32 (m, 4H), 8.01 - 8.08 (m, 2H).

[2160]

[2161] 중간체 38.3: 4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조산.



[2162]

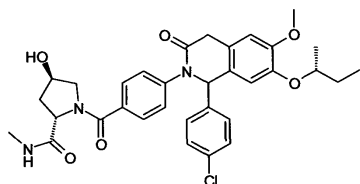
[2163] MeOH (8 ml) 및 물 (2 ml) 중 중간체 38.2 (400 mg, 0.81 mmol) 및 LiOH 1수화물 (170 mg, 4.05 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 물 중 HCl 2M을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 슬러리를 DCM (3x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (461 mg, 정량적)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.41$ min; LC-MS: m/z 480.5

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.95 - 1.03 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.29 - 1.34 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.58 - 1.85 (m, 2H), 3.72 - 3.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (d, J = 4.9, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 4H), 8.05 - 8.11 (m, 2H).

[2164]

[2165] 실시예 39: (2S,4R)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조일}-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸아미드.



[2166]

[2167]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 39.1 (30 mg, 0.051 mmol)의 용액에 실온에서 메틸아민 (THF 중 2M 용액, 0.25 ml, 0.50 mmol), NMM (0.017 ml, 0.156 mmol) 및 HATU (28.9 mg, 0.076 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, AcOEt로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19.9 mg, 0.033 mmol, 65%)을 황색 고체로서 수득하였다.

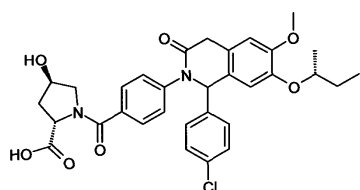
HPLC: $t_{Ret} = 2.00$ min;

LC-MS: m/z 606.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0.83 - 0.94 (2t, *J* = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.11 - 1.22 (2d, *J* = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.47 - 1.68 (m, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.55 - 2.60 (m, 2H), 3.26 (d, *J* = 11.0, 1H), 3.51 - 3.77 (m, 5H), 3.89 (dd, *J* = 19.8, 7.3, 1H), 4.17 - 4.29 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 8.5, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.9, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 10.5, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 7.81 - 7.89 (m, 1H).

[2168]

[2169]

중간체 39.1: (2S,4R)-1-([4-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조일)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산.



[2170]

[2171]

DCM (1 ml) 중 중간체 38.3 (73 mg, 0.15 mmol)의 용액에 0℃ (빙조)에서 옥살릴클로라이드 (0.020 ml, 0.23 mmol) 및 촉매량의 DMF (0.001 ml, 0.015 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, DIPEA (0.106 ml, 0.608 mmol) 및 (2S,4R)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (41.4 mg, 0.228 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 2M 수성 KOH 용액을 첨가한 다음, 불균질 혼합물을 30분 동안 교반하고, Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (71 mg, 0.12 mmol, 79%)을 황색 수지로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2172]

HPLC: $t_{Ret} = 2.04$ min; LC-MS: m/z 593.4 [M+H]⁺.

[2173]

실시예 40.

[2174]

화합물 40a 내지 40l을 실시예 38 또는 39와 유사하게 중간체 38.3 (또는 유사하게 제조된 유사체)으로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS / NMR
40a		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.63$; LC-MS: m/z 547.5 $[M+H]^+$.
40b		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-메틸-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.29$; LC-MS: m/z 493.4 $[M+H]^+$.
40c		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N,N-디에틸-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.58$; LC-MS: m/z 535.5 $[M+H]^+$.
40d		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.35$; LC-MS: m/z 507.4 $[M+H]^+$.
40e		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(피롤리딘-1-카르보닐)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

[2175]

		HPLC: $t_{Ret} = 2.47$; LC-MS: m/z 533.5 $[M+H]^+$.
40f		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.19$; LC-MS: m/z 479.4 $[M+H]^+$.
40g		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-메틸-N-피리딘-4-일-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.98$; LC-MS: m/z 570.3 $[M+H]^+$.
40h		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-피리딘-4-일-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.04$; LC-MS: m/z 556.3 $[M+H]^+$.
40i		4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-피리딘-3-일-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.99$; LC-MS: m/z 556.3 $[M+H]^+$.
40j		(S)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조일}-피롤리딘-2-카르복실산 메틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.18$; LC-MS: m/z 590.3 $[M+H]^+$.

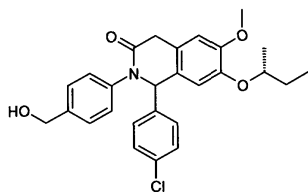
[2176]

40k		(R)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조일}-피롤리딘-2-카르복실산 메틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.18$; LC-MS: m/z 590.2 $[M+H]^+$.
40l		(2R,4S)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조일}-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.99$; LC-MS: m/z 606.3 $[M+H]^+$.

[2177]

[2178]

실시예 41: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-히드록시메틸-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2179]

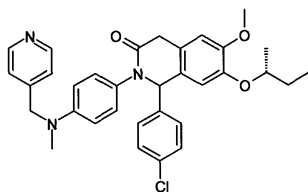
[2180]

THF (1 ml) 중 중간체 38.2 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 실온에서 LiBH_4 (6.6 mg, 0.30 mmol) 및 MeOH (0.012 ml, 0.30 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 조심스럽게 물 중 HCl 2M을 첨가하여 키티하고, DCM으로 희석하고, 물 중 Na_2CO_3 2M로 세척하였다. 수성 층을 추가로 DCM (2x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 100% TBME)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 0.047 mmol, 47%)을 발포체로서 수득하였다.

[2181]

[2182]

실시예 42: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2183]

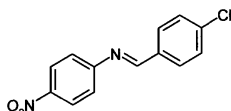
[2184]

DCM (1 ml) 중 중간체 42.3 (25 mg, 0.055 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.009 ml, 0.15 mmol), 피리딘-4-카르브알데히드 (0.006 ml, 0.061 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (19.4 mg, 0.091 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 추가의 AcOH (0.008 ml, 0.14 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.008 ml, 0.11 mmol) 및 추가의 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (17 mg, 0.083 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하고, 두 상을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 10.8 mg, 0.016 mmol, 29%)을 수득하였다.

[2185]

[2186]

중간체 42.1: [1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-(4-니트로-페닐)-아민.



[2187]

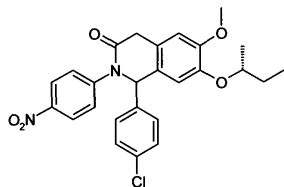
[2188]

표제 화합물 (2.27 g, 8.69 mmol, 80%)을 중간체 1.4와 유사하게 4-니트로-페닐아민 (1.5 g, 10.86 mmol) 및

4-클로로-벤즈알데히드 (1.53 g, 10.86 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.85 - 7.92 (m, 2H), 8.26 - 8.34 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

중간체 42.2: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-니트로-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

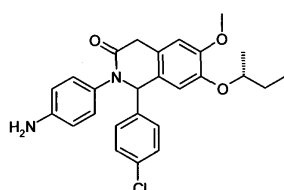


표제 화합물 (700 mg, 1.46 mmol, 47%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 42.1 (812 mg, 3.12 mmol) 및 중간체 1.3 (800 mg, 3.12 mmol)으로부터 황색 발포체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.81$ min; LC-MS: m/z 481.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.96 - 1.04 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.28 - 1.35 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.60 - 1.87 (m, 2H, 부분임체이성질체의 혼합물), 3.75 - 3.80 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.19 - 4.31 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (d, J = 4.9, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 8.20 - 8.27 (m, 2H).

중간체 42.3: 2-(4-아미노-페닐)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

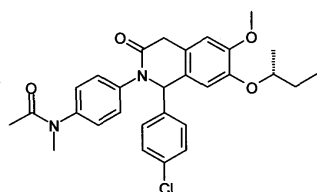


밀봉된 반응 플라스크에서, AcOH (2.8 ml), 물 (4 ml) 및 AcOEt (0.8 ml) 중 중간체 42.2 (700 mg, 1.46 mmol) 및 Fe (813 mg, 14.6 mmol)의 혼합물을 80°C에서 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH 7로 중화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 고체를 AcOEt로 세척하고, 2상 여과물을 분리 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 분리하고, 추가로 AcOEt (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (651 mg, 1.44 mmol, 99%)을 황색 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.88$ min; LC-MS: m/z

451.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.91 - 1.02 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.21 - 1.32 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.54 - 1.83 (m, 2H), 3.83 (d, J = 20.3, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.97 (d, J = 20.1, 1H), 4.12 - 4.23 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.61 (d, J = 4.6, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 4H), 6.99 - 7.04 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 2H).

실시예 43: N-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-N-메틸-아세트아미드.

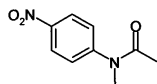


[2199]

[2200] 표제 화합물 (50.7 mg, 0.10 mmol, 57%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 43.3 (50 mg, 0.17 mmol) 및 중간체 1.3 (44.8 mg, 0.17 mmol)으로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2201]

[2202] 중간체 43.1: N-메틸-N-(4-니트로-페닐)-아세트아미드.

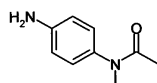


[2203]

[2204] THF (5 ml) 중 N-메틸-4-니트로아닐린 (200 mg, 1.31 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.364 ml, 2.63 mmol), 아세트 클로라이드 (0.14 ml, 1.97 mmol) 및 DMAP (8.0 mg, 0.066 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, AcOEt로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (275 mg)을 갈색빛 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2205]

[2206] 중간체 43.2: N-(4-아미노-페닐)-N-메틸-아세트아미드.



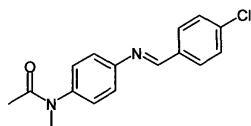
[2207]

[2208] EtOH (5 ml) 중 중간체 43.1 (275 mg, 1.232 mmol)의 용액을 진공 하에 탈기하고, 아르곤으로 재충전하였다. Pd/C (1.31 mg, 0.012 mmol) 및 포름산암모늄 (155 mg, 2.46 mmol)을 연속적으로 첨가하고, 불균질 혼합물을 실온에서 2시간 동안 잘 교반한 다음, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 촉매를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시키고, 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유))에 의해 정제하여 표제 화합물 (190 mg, 1.16 mmol, 94%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2209]

TLC: R_F = 0.35 (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 1:1:2); HPLC: ^Bt_{Ret} = 0.17 및 0.24 min; API-MS: m/z 165.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.87 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 6.67 - 6.73 (m, 2H), 6.94 - 6.99 (m, 2H).

[2210] 중간체 43.3: N-(4-{[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-아미노}-페닐)-N-메틸-아세트아미드.



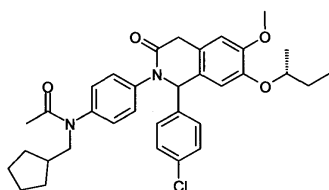
[2211]

[2212] 표제 화합물 (160 mg, 0.56 mmol, 92%)을 중간체 1.4와 유사하게 중간체 43.2 (100 mg, 0.61 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (86 mg, 0.61 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.93 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 7.19 - 7.30 (m, 4H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.84 - 7.92 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

[2213]

[2214] 실시예 44: N-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-N-시클로펜틸메틸-아세트아미드.



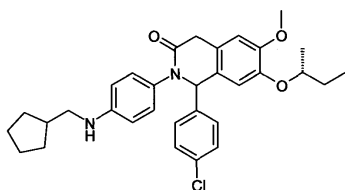
[2215]

[2216] THF (1 ml) 중 중간체 44.1 (24 mg, 0.045 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.012 ml, 0.090 mmol), DMAP (0.28 mg, 0.002 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.007 ml, 0.090 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하였다.

HPLC: $\lambda_{Ret} = 2.89$ min; LC-MS: m/z 575.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.94 - 1.03 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.18 - 1.26 (m, 2H), 1.26 - 1.34 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.47 - 1.84 (m, 8H), 1.88 (s, 3H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 3.75 - 3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 2H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 4H).

[2217]

[2218] 중간체 44.1: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로펜틸메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2219]

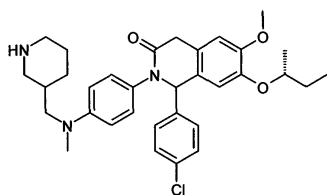
[2220] DCM (1 ml) 중 중간체 42.3 (25 mg, 0.044 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.006 ml, 0.11 mmol), 시클로펜탄 카르브알데히드 (0.006 ml, 0.053 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (14.1 mg, 0.066 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 중 Na₂CO₃ 2M을 첨가하고, 두 상을 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (23.6 mg, 0.044 mmol, 정량적)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

HPLC: $\lambda_{Ret} = 2.57$ min; LC-MS: m/z 533.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.93 - 1.02 (m, 3H), 1.23 - 1.33 (m, 5H), 1.51 - 1.88 (m, 8H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 3.01 (d, J = 7.3, 2H), 3.74 (d, J = 19.8, 1H), 3.85 - 3.92 (m, 4H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.52 - 6.58 (m, 2H), 6.66 (d, J = 4.2, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.85 - 6.90 (m, 2H), 7.05 - 7.10 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H).

[2221]

[2222]

실시예 45: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(메틸-피페리딘-3-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2223]

[2224]

DCM (0.5 ml) 중 중간체 42.3 (25 mg, 0.055 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.006 ml, 0.111 mmol), tert-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (13.0 mg, 0.061 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (23.5 mg, 0.111 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 황색 수지를 DCM (0.5 ml) 중에 용해시킨 다음, AcOH (0.006 ml, 0.111 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.008 ml, 0.111 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (23.5 mg, 0.111 mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 황색 수지를 DCM (1 ml) 중에 용해시키고, TFA (0.021 ml, 0.272 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7 mg, 0.01 mmol, 19%)을 무색 고체로서 수득하였다.

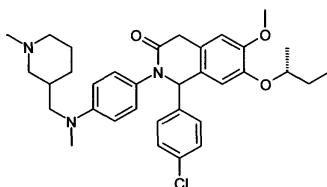
HPLC: t_{Ret} = 2.11 min; LC-MS: m/z

562.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.83 - 0.95 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체 이성질체의 혼합물), 1.10 - 1.26 (m, 4H), 1.44 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.84 (m, 2H), 2.01 - 2.15 (m, 1H), 2.59 - 2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.10 - 3.26 (m, 4H), 3.58 (d, J = 19.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 1H), 5.92 - 5.99 (m, 1H), 6.58 - 6.66 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.89 - 6.96 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.36 (s, 4H).

[2225]

[2226]

실시예 46: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-3-일메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2227]

[2228]

DCM (0.5 ml) 중 실시예 45 (TFA 염, 7 mg, 0.01 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.001 ml, 0.021 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.002 ml, 0.021 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (4.4 mg, 0.021 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7.4 mg, 0.01 mmol, 정량적)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: t_{Ret}

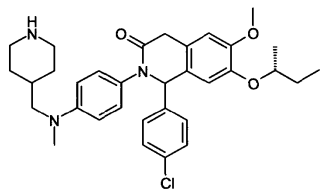
= 2.11 min; LC-MS: m/z 576.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.83 - 0.92 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체 이성질체의 혼합물), 1.10 - 1.20 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체 이성질체의 혼합물), 1.44 - 1.67 (m, 4H), 1.69 - 1.87 (m, 2H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 5H), 2.84 - 2.93 (m, 3H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.22 - 3.41 (m, 3H), 3.56 (d, J = 20.0, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.91 (d, J = 20.0, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 1H), 5.91 - 5.96 (m, 1H), 6.58 - 6.63 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 4H).

[2229]

[2230]

실시예 47: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(메틸-피페리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2231]

[2232]

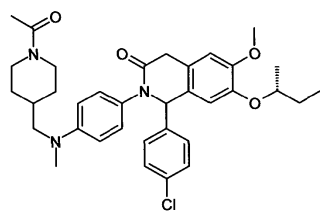
표제 화합물 (TFA 염, 27 mg, 0.04 mmol, 36%)을 실시예 45와 유사하게 중간체 42.3 (50 mg, 0.111 mmol) 및 벤질 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (30.2 mg, 0.122 mmol)로부터 담황색 고체로서 수득하였다. 벤질옥시 카르바메이트 보호기의 절단을 실온에서 2시간 동안 EtOH (0.1 M) 중 촉매로서 포름산암모늄 (1.5 당량) 및 Pd/C (0.05 당량)로 수소화분해에 의해 달성하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.01$ min; LC-MS: m/z 562.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.83 - 0.95 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.10 - 1.22 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.23 - 1.37 (m, 2H), 1.45 - 1.69 (m, 2H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.75 - 2.88 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.16 - 3.30 (m, 4H), 3.60 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.86 - 3.95 (m, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 2.9$, 1H), 6.56 - 6.64 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.88 - 6.96 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 5.9$, 1H), 7.36 (s, 4H), 8.06 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H).

[2233]

[2234]

실시예 48: 2-{4-[(1-아세틸-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2235]

[2236]

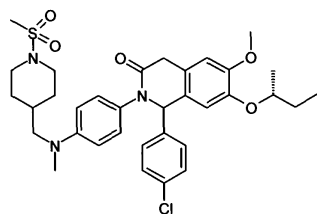
DCM (0.5 ml) 중 실시예 47 (TFA 염, 12 mg, 0.018 mmol)의 용액에 실온에서 피리딘 (0.009 ml, 0.107 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.002 ml, 0.026 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, AcOEt로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7.1 mg, 0.01 mmol, 55%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.24$ min; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.82 - 0.92 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 0.93 - 1.03 (m, 1H), 1.05 - 1.21 (m, 4H), 1.45 - 1.65 (m, 4H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.37 - 2.45 (m, 1H), 2.84 - 2.98 (m, 4H), 3.12 - 3.20 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 3.84 - 3.92 (m, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 4.31 - 4.39 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 4.1$, 1H), 6.55 - 6.62 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.34 (s, 4H).

[2237]

[2238]

실시예 49: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2239]

[2240]

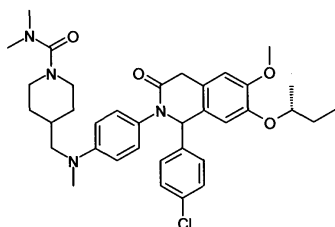
MeCN (0.5 ml) 중 실시예 47 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.015 ml, 0.11 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (8.2 mg, 0.071 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 16.1 mg, 0.021 mmol, 60%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2241]

HPLC: $t_{Ret} = 2.53$ min; LC-MS: m/z 640.4 [M+H]⁺.

[2242]

실시예 50:
4-[(4-[(7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 디메틸아미드.



[2243]

[2244]

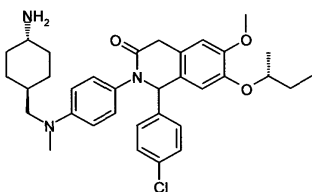
MeCN (0.5 ml) 중 실시예 47 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.015 ml, 0.11 mmol) 및 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.007 ml, 0.071 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 17.4 mg, 0.023 mmol, 65%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2245]

HPLC: $t_{Ret} = 2.39$ min; LC- MS: m/z 633.4 [M+H]⁺.

[2246]

실시예 51:
2-{4-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2247]

[2248]

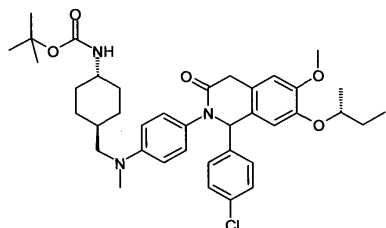
DCM (16 ml) 중 중간체 51.1 (1.35 g, 2.0 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (8.0 ml, 104 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 AcOEt 중에 용해시키고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / MeOH 중 7M NH₃ 99.5:0.5 → 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (761 mg, 1.32 mmol, 66%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.26$ (DCM / 7M NH_3 in MeOH 9 : 1); HPLC: $\lambda_{\text{Ret}} = 1.91$ min; LC-MS: m/z 576.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.84 - 0.97 (m, 6H), 1.11 - 1.23 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.43 - 1.78 (m, 8H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.04 - 3.14 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 3.4$, 1H), 6.51 - 6.61 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 5.9$, 1H), 7.35 (s, 4H).

[2249]

[2250]

중간체 51.1: {4-[(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2251]

[2252]

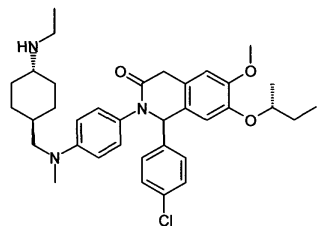
DCM (13 ml) 중 중간체 42.3 (1.0 g, 2.23 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.26 ml, 4.46 mmol), (트랜스)-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (557 mg, 2.45 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (945 mg, 4.46 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 황색 고체를 DCM (13 ml) 중에 용해시킨 다음, AcOH (0.25 ml, 4.44 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.33 ml, 4.44 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (940 mg, 4.44 mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구매 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 7M NH_3 의 55 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.35 g, 2.0 mmol, 90%)을 황색 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.32$ (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 1% 7M NH_3 함유) 1 : 1 : 2); HPLC: $\lambda_{\text{Ret}} = 2.80$ min; LC-MS: m/z 676.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2253]

[2254]

실시예 52: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-에틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2255]

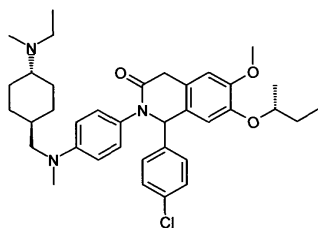
[2256]

DCM (1.5 ml) 중 실시예 51 (60 mg, 0.10 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.06 ml, 1.04 mmol), 아세트알데히드 (0.032 ml, 0.57 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (221 mg, 1.04 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (55 mg, 0.091 mmol, 88%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2257]

[2258]

실시예 53: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{4-(에틸-메틸-아미노)-트랜스-시클로헥실메틸}-메틸-아미노)-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2259]

[2260]

MeCN (0.5 ml) 중 실시예 52 (13.8 mg, 0.023 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.003 ml, 0.046 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.003 ml, 0.046 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (9.7 mg, 0.046 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7.4 mg, 0.010 mmol, 44%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2261]

HPLC: $t_{Ret} = 2.01$ min; LC-MS: m/z 618.4 [M+H]⁺.

[2262]

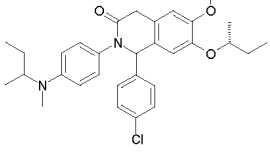
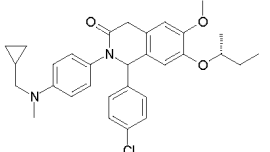
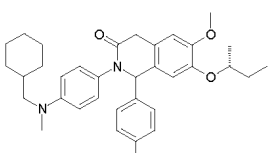
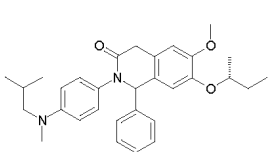
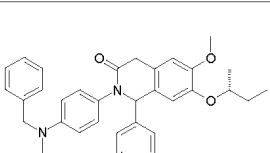
실시예 54.

[2263]

화합물 54aa 내지 54ce를 중간체 44.1, 실시예 42, 46, 48, 49, 50, 52, 또는 53과 유사하게 중간체 42.3 (또는 유사하게 제조된 유사체), 실시예 47 (또는 유사하게 제조된 유사체), 실시예 51 (또는 유사하게 제조된 유사체) 또는 실시예 52 (또는 유사하게 제조된 유사체)로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
54aa		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(디에틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.01$; LC-MS: m/z 507.1 [M+H] ⁺ .
54ab		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로펜틸메틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.52$; LC-MS: m/z 547.6 [M+H] ⁺ .
54ac		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.02$; LC-MS: m/z 507.5 [M+H] ⁺ .
54ad		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로펜틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.11$; LC-MS: m/z 533.5 [M+H] ⁺ .
54ae		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로헥실-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.22$; LC-MS: m/z 547.5 [M+H] ⁺ .

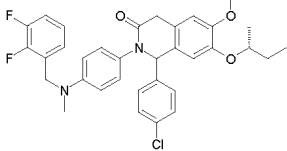
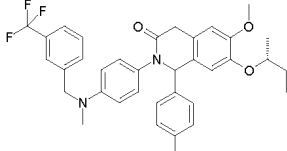
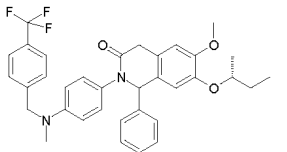
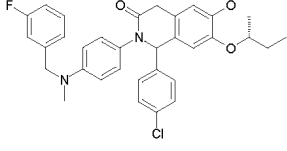
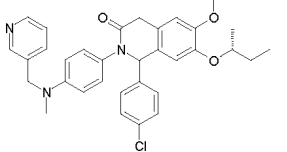
[2264]

54af		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-2-[4-(<i>sec</i> -부틸-메틸-아미노)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.19$; LC-MS: m/z 521.5 $[M+H]^+$.
54ag		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로프로필메틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.12$; LC-MS: m/z 519.4 $[M+H]^+$.
54ah		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로헥실메틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.85$; LC-MS: m/z 561.4 $[M+H]^+$.
54ai		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.57$; LC-MS: m/z 521.4 $[M+H]^+$.
54aj		2-[4-(벤질-메틸-아미노)-페닐]-7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ref} = 2.81$; LC-MS: m/z 555.4 $[M+H]^+$.

[2265]

54ak		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(에틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.01$; LC-MS: m/z 493.4 $[M+H]^+$.
54al		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-에틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.99$; LC-MS: m/z 479.6 $[M+H]^+$.
54am		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디프로필아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.28$; LC-MS: m/z 535.6 $[M+H]^+$.
54an		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로부틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.08$; LC-MS: m/z 519.4 $[M+H]^+$.
54ao		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(2-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.99$; LC-MS: m/z 573.2 $[M+H]^+$.

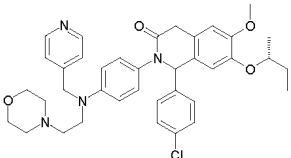
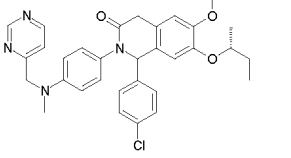
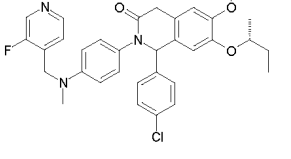
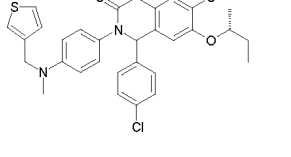
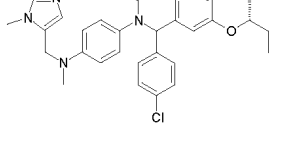
[2266]

54ap		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(2,3-디플루오로-벤질)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 3.13$; LC-MS: m/z 591.2 $[M+H]^+$.
54aq		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(3-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 3.21$; LC-MS: m/z 623.2 $[M+H]^+$.
54ar		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 3.23$; LC-MS: m/z 623.2 $[M+H]^+$.
54as		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(3-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 3.00$; LC-MS: m/z 573.2 $[M+H]^+$.
54at		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(메틸-피리딘-3-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 2.05$; LC-MS: m/z 556.2 $[M+H]^+$.

[2267]

54au		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(4-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.84$; LC-MS: m/z 573.2 $[M+H]^+$.
54av		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(3,4-디플루오로-벤질)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 3.06$; LC-MS: m/z 591.2 $[M+H]^+$.
54aw		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.97$; LC-MS: m/z 542.5 $[M+H]^+$.
54ax		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로프로필메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.23$; LC-MS: m/z 596.5 $[M+H]^+$.
54ay		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(에틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.13$; LC-MS: m/z 570.3 $[M+H]^+$.

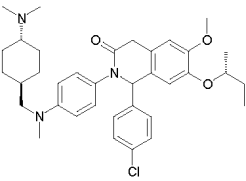
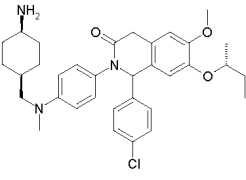
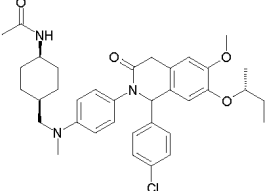
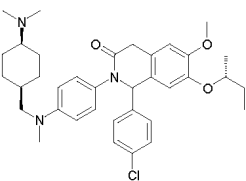
[2268]

54az		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[(2-모르폴린-4-일-에틸)-피리딘-4-일메틸-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 655.4 [M+H] ⁺ .
54ba		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[(메틸-피리미딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.48$; LC-MS: m/z 557.1 [M+H] ⁺ .
54bb		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(3-플루오로-피리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.40$; LC-MS: m/z 574.2 [M+H] ⁺ .
54bc		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[(메틸-티오펜-3-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.58$; LC-MS: m/z 561.2 [M+H] ⁺ .
54bd		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[(메틸-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.04$; LC-MS: m/z 559.2 [M+H] ⁺ .

[2269]

54be		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(푸란-3-일메틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.40$; LC-MS: m/z 545.2 $[M+H]^+$.
54bf		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 578.3 $[M+H]^+$.
54bg		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.04$; LC-MS: m/z 576.3 $[M+H]^+$.
54bh		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(4-프로필아미노-트랜스-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 618.5 $[M+H]^+$.
54bi ⁽¹⁾		N-{4-[(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아세트아미드.

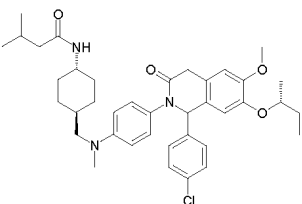
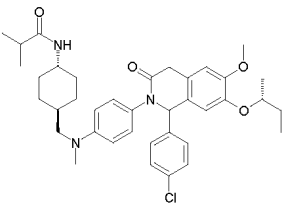
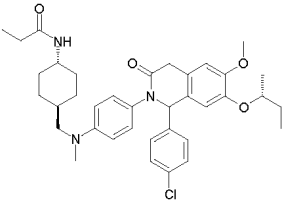
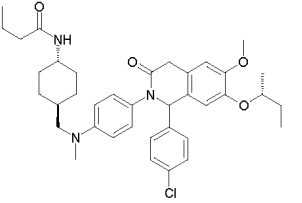
[2270]

		HPLC: $t_{Ret} = 2.13$; LC-MS: m/z 618.3 $[M+H]^+$.
54bj		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(4-디메틸아미노-트랜스-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.98$; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$.
54bk		2-{4-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.91$; LC-MS: m/z 576.3 $[M+H]^+$.
54bl ⁽¹⁾		N-{4-[(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.15$; LC-MS: m/z 618.3 $[M+H]^+$.
54bm		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(4-디메틸아미노-트랜스-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.89$; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$.

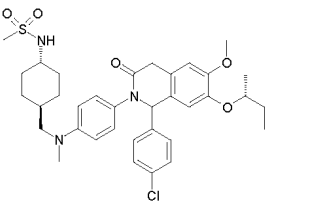
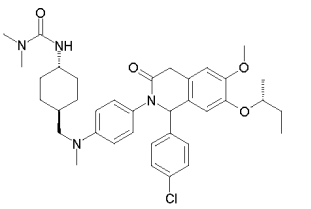
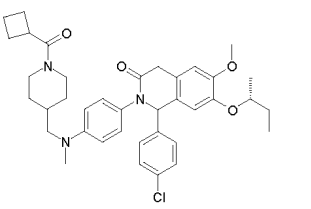
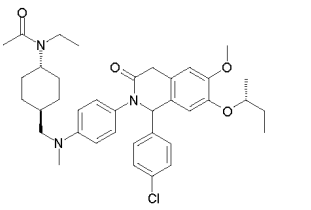
[2271]

54bn		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-(1-프로피오닐-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.41$; LC-MS: m/z 618.3 $[M+H]^+$.
54bo		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[메틸-[1-(3-메틸-부틸)-피페리딘-4-일메틸]-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.66$; LC-MS: m/z 646.5 $[M+H]^+$.
54bp		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(1-이소부틸-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.54$; LC-MS: m/z 632.5 $[M+H]^+$.
54bq		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(1-시클로프로판카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.47$; LC-MS: m/z 630.4 $[M+H]^+$.
54br		7-((R)-sec-부톡시)-2-{4-[(1-부틸-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

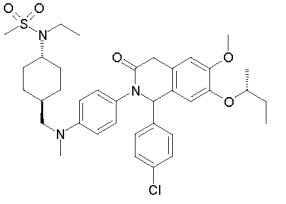
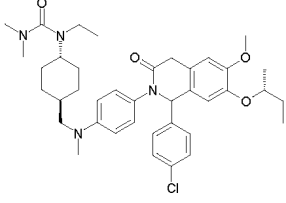
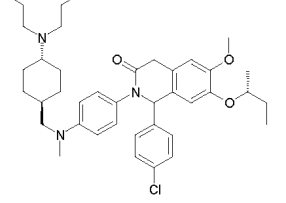
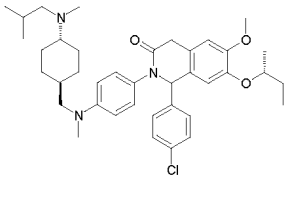
[2272]

		HPLC: $t_{Ret} = 2.54$; LC-MS: m/z 632.4 $[M+H]^+$.
54bs ⁽¹⁾		N-{4-[(4-{7-((R)-sec-butyl)-1-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-3-oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-2-yl]-phenyl}-methyl-amino)-methyl]-trans-cyclohexyl}-3-methylbutyramide. HPLC: $t_{Ret} = 2.45$; LC-MS: m/z 660.5 $[M+H]^+$.
54bt ⁽¹⁾		N-{4-[(4-{7-((R)-sec-butyl)-1-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-3-oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-2-yl]-phenyl}-methyl-amino)-methyl]-trans-cyclohexyl}-isobutyramide. HPLC: $t_{Ret} = 2.36$; LC-MS: m/z 646.4 $[M+H]^+$.
54bu ⁽¹⁾		N-{4-[(4-{7-((R)-sec-butyl)-1-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-3-oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-2-yl]-phenyl}-methyl-amino)-methyl]-trans-cyclohexyl}-propionamide. HPLC: $t_{Ret} = 2.25$; LC-MS: m/z 632.4 $[M+H]^+$.
54bv ⁽¹⁾		N-{4-[(4-{7-((R)-sec-butyl)-1-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-3-oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-2-yl]-phenyl}-methyl-amino)-methyl]-trans-cyclohexyl}-butyramide. HPLC: $t_{Ret} = 2.35$; LC-MS: m/z 646.4 $[M+H]^+$.

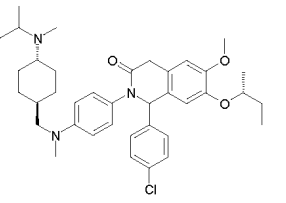
[2273]

54bw ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-{7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-메탄술폰아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.33$; LC-MS: m/z 654.3 $[M+H]^+$.</p>
54bx ⁽¹⁾		<p>3-{4-[(4-{7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-1,1-디메틸-우레아.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.20$; LC-MS: m/z 647.4 $[M+H]^+$.</p>
54by		<p>7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(1-시클로부탄카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.61$; LC-MS: m/z 644.5 $[M+H]^+$.</p>
54bz ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-{7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-N-에틸-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.42$; LC-MS: m/z 646.4 $[M+H]^+$.</p>

[2274]

54ca ⁽¹⁾		N-{4-[(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸-트랜스-시클로헥실}-N-에틸-메탄술폰아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.62$; LC-MS: m/z 682.4 $[M+H]^+$.
54cb ⁽¹⁾		1-{4-[(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸-트랜스-시클로헥실}-1-에틸-3,3-디메틸-우레아. HPLC: $t_{Ret} = 2.58$; LC-MS: m/z 675.5 $[M+H]^+$.
54cc		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디프로필아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.26$; LC-MS: m/z 659.5 $[M+H]^+$.
54cd		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-[(트랜스-4-(이소부틸-메틸-아미노)-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.13$; LC-MS: m/z 646.4 $[M+H]^+$.

[2275]

54ce		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-[(트랜스-4-(이소프로필-메틸-아미노)-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.05$; LC-MS: m/z 632.4 $[M+H]^+$.
------	---	---

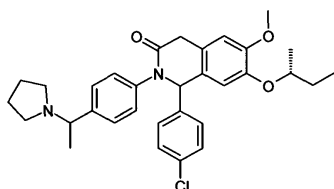
[2276]

[2277]

(1) 표제 화합물을 실시예 48, 49 또는 50과 유사하게 다양한 아실 클로라이드, 술폰일 클로라이드 또는 카르바모일 클로라이드를 이용하여 상응하는 아민으로부터 수득하였다.

[2278]

실시예 55: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(1-피롤리딘-1-일-에틸)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. (방법 A)



[2279]

[2280]

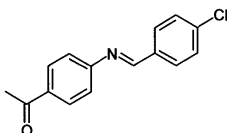
MeOH (1 ml) 중 중간체 55.2 (35 mg, 0.073 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.017 ml, 0.29 mmol), 피롤리딘 (0.018 ml, 0.22 mmol) 및 NaBH₃CN (13.8 mg, 0.22 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 중 Na₂CO₃ 2M 및 DCM을 첨가하였다. 두 상을 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM (2x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (24.1 mg, 0.037 mmol, 51%)을 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.01$ min; LC-MS: m/z 533.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.89 - 1.00 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.14 - 1.25 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.50 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.76 (m, 3H), 1.86 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 2.28 (m, 3H), 2.92 - 3.17 (m, 2H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 3.73 - 3.82 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 20.5$, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 4H), 7.46 - 7.52 (m, 2H).

[2281]

[2282]

중간체 55.1: 1-(4-([1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-아미노)-페닐)-에탄올.



[2283]

[2284]

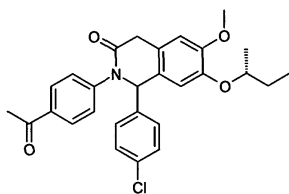
표제 화합물 (460 mg, 1.80 mmol, 49%)을 중간체 1.4와 유사하게 1-(4-아미노-페닐)-에탄올 (500 mg, 3.7 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (520 mg, 3.7 mmol)로부터 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.64 (s, 3H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.85 - 7.92 (m, 2H), 8.00 - 8.06 (m, 2H), 8.43 (s, 1H).

[2285]

[2286]

중간체 55.2: 2-(4-아세틸-페닐)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2287]

[2288]

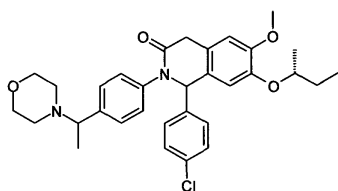
표제 화합물 (286 mg, 0.60 mmol, 62%)을 실시예 1과 유사하게 중간체 55.1 (248 mg, 0.96 mmol) 및 중간체 1.3 (247 mg, 0.96 mmol)으로부터 황색 발포체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 칼럼 크로마토그래피 (C18; 구배 용리, 0.5% TFA를 함유하는 물 / MeCN 95:5 → 3:7)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.63$ min; LC-MS: m/z 478.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.85 - 0.95 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.13 - 1.23 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.46 - 1.69 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 19.8, 3.9$, 1H), 4.20 - 4.31 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 3.4$, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.1$, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 6H), 7.91 - 7.97 (m, 2H).

[2289]

[2290]

실시예 56: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(1-모르폴린-4-일-에틸)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. (방법 B)



[2291]

[2292]

THF (0.5 ml) 중 중간체 55.2 (30 mg, 0.063 mmol)의 용액에 실온에서 모르폴린 (0.016 ml, 0.188 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.056 ml, 0.188 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, 14시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. MeOH (0.2 ml)에 이어서 NaBH_4 (2.4 mg, 0.063 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 및 물을 첨가하고, 불균질 혼합물을 15분 동안 격렬히 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 AcOEt로 세척하였다. 여과물을 2M 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 19.8 mg, 0.038 mmol, 48%)을 무색 고체로서 수득하였다.

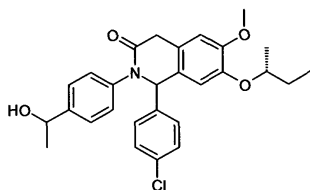
HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.91$ min; LC-MS: m/z

549.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.89 - 1.00 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.14 - 1.26 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.50 - 1.73 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 6.4$, 3H), 2.93 - 3.20 (m, 3H), 3.60 - 3.84 (m, 3H), 3.79 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.94 - 4.16 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 20.5$, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 4.43 - 4.52 (m, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 4H), 7.48 - 7.55 (m, 2H).

[2293]

[2294]

실시예 57: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1-히드록시-에틸)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2295]

[2296]

MeOH (1 ml) 중 중간체 55.2 (25 mg, 0.052 mmol)의 용액에 실온에서 NaBH_4 (4 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.021 mmol, 39%)을 수득하였다.

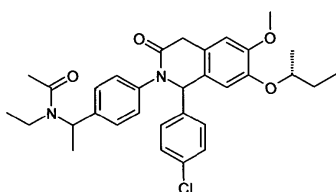
HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.42$ min; LC-MS: m/z 480.5

$[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.84 - 0.93 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.11 - 1.21 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.28 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.45 - 1.67 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 19.7$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.89 (dd, $J = 19.6$, 3.6, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 4.64 - 4.70 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 4.3$, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 4H).

[2297]

[2298]

실시예 58: N-(1-(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-에틸)-N-에틸-아세트아미드.



[2299]

[2300]

DCM (5 ml) 중 용액 중간체 58.1 (272 mg, 0.54 mmol)에 실온에서 피리딘 (0.22 ml, 2.68 mmol) 및 아세트산

무수물 (0.061 ml, 0.64 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, AcOEt로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 95:5 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (215 mg, 0.39 mmol, 73%)을 황색 수지로서 수득하였다.

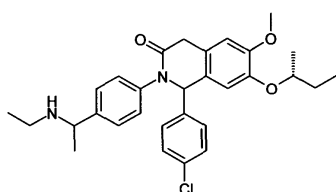
TLC: R_f =

0.31 (DCM / MeOH 95:5); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.54$ min; LC-MS: m/z 549.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.74 - 0.96 (m, 6H), 1.10 - 1.23 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.38 - 1.71 (m, 5H), 2.02 - 2.14 (m, 3H), 2.82 - 3.26 (m, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 1H), 5.04 - 5.74 (m, 1H, 부분임체이성질체의 혼합물), 6.07 - 6.15 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 4H).

[2301]

[2302]

중간체 58.1: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1-에틸아미노-에틸)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2303]

[2304]

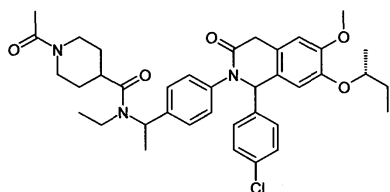
건조 THF (5 ml) 중 중간체 55.2 (500 mg, 1.05 mmol)의 용액에 실온에서 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.929 ml, 3.14 mmol) 및 에틸아민 (THF 중 2M 용액, 2.62 ml, 5.23 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. NaBH_3CN (197 mg, 3.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 셀라이트 및 물을 첨가하고, 불균질 혼합물을 15분 동안 격렬히 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 AcOEt로 세척하였다. 여과물을 2M 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유))에 의해 정제하여 표제 화합물 (272 mg, 0.54 mmol, 51%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.95$ min; LC-MS: m/z 507.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.83 - 0.98 (m, 6H), 1.12 - 1.22 (m, 3H), 1.45 - 1.68 (m, 3H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 2.20 - 2.38 (m, 3H), 3.54 - 3.67 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 1H), 6.05 - 6.11 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.35 (s, 4H).

[2305]

[2306]

실시예 59: 1-아세틸-피페리딘-4-카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸-아미드.



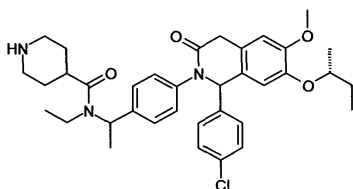
[2307]

[2308]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 58.1 (25 mg, 0.049 mmol)의 용액에 실온에서 1-아세틸피페리딘-4-카르복실산 (16.9 mg, 0.099 mmol), NMM (0.016 ml, 0.148 mmol) 및 HATU (28.1 mg, 0.074 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 가열하고, 24시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, AcOEt로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.6 mg, 0.013 mmol, 26%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.47$ min; LC-MS: m/z 660.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.87 - 1.07 (m, 6H), 1.11 - 1.27 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.48 - 1.87 (m, 9H), 2.10 - 2.15 (m, 3H), 2.60 - 2.79 (m, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 1H), 2.98 - 3.27 (m, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 - 4.11 (m, 2H), 4.16 - 4.30 (m, 1H), 4.48 - 4.66 (m, 1H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 5.80 - 5.93 (m, 1H), 5.97 - 6.08 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 3.4$, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 4H), 7.26 - 7.37 (m, 4H).

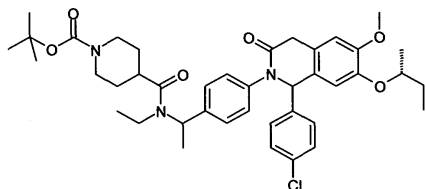
실시예 60: 피페리딘-4-카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸-아미드.



DCM (1 ml) 중 중간체 60.1 (13.7 mg, 0.019 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.058 ml, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 8.2 mg, 0.011 mmol, 58%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.01$ min; LC-MS: m/z 618.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.84 - 1.04 (m, 6H), 1.10 - 1.25 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.45 - 1.76 (m, 5H), 1.83 - 2.07 (m, 4H), 2.89 - 3.54 (m, 5H), 3.69 - 3.81 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.99 - 4.11 (m, 1H), 4.15 - 4.31 (m, 1H), 5.27 - 5.41 (m, 1H), 5.77 - 5.90 (m, 1H), 5.95 - 6.05 (m, 1H), 6.72 - 6.82 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.08 - 7.41 (m, 8H).

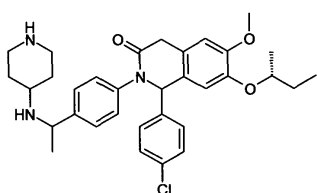
중간체 60.1: 4-[(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸-카르바모일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



표제 화합물 (15 mg, 0.02 mmol, 40%)을 실시예 59와 유사하게 중간체 58.1 (25 mg, 0.049 mmol) 및 피페리딘-1,4-디카르복실산 모노-tert-부틸 에스테르 (22.6 mg, 0.099 mmol)로부터 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 3.07$ min; LC-MS: m/z 718.8 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.86 - 1.06 (m, 6H), 1.11 - 1.27 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.48 (s, 9H), 1.51 - 1.78 (m, 9H), 2.70 - 3.26 (m, 4H), 3.71 - 3.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.98 - 4.31 (m, 4H), 5.28 - 5.42 (m, 1H), 5.80 - 5.91 (m, 1H), 5.96 - 6.06 (m, 1H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 4H), 7.26 - 7.36 (m, 4H).

실시예 61: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[1-(피페리딘-4-일아미노)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

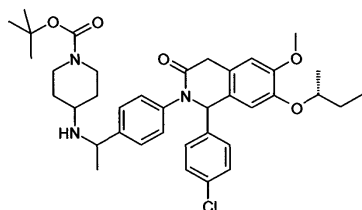


- [2320] DCM (0.5 ml) 중 중간체 61.1 (20 mg, 0.030 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.023 ml, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7 mg, 0.01 mmol, 34%)을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.69$ min; LC-MS: m/z 562.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.89 - 1.00 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.14 - 1.26 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.49 - 1.78 (m, 5H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 2.92 - 3.10 (m, 2H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.09 (d, $J = 20.8$, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 4.56 - 4.66 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.79 - 6.83 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 4H), 7.49 - 7.56 (m, 2H).

[2321]

- [2322] 중간체 61.1: 4-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



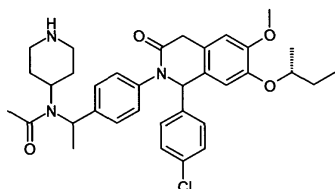
[2323]

- [2324] THF (1 ml) 중 중간체 55.2 (136 mg, 0.285 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (171 mg, 0.854 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.253 ml, 0.854 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, 14시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. MeOH (0.2 ml)에 이어서 NaBH_4 (10.76 mg, 0.285 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 및 물을 첨가하고, 불균질 혼합물을 15분 동안 격렬히 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 AcOEt로 세척하였다. 여과물을 2M 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 95:5 → 2:8)에 의해 정제하여 표제 화합물 (162 mg, 0.245 mmol, 86%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.31$ (DCM / MeOH 95:5); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.20$ min; LC-MS: m/z 662.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.84 - 0.95 (2t, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 0.98 - 1.28 (m, 7H), 1.32 - 1.44 (m, 9H), 1.45 - 1.72 (m, 3H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.89 - 2.04 (m, 1H), 2.24 - 2.37 (m, 1H), 2.57 - 2.80 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 19.6$, 1H), 3.68 - 3.92 (m, 7H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 6.07 - 6.14 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.05 - 7.14 (m, 3H), 7.27 - 7.40 (m, 6H).

[2325]

- [2326] 실시예 62: N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-피페리딘-4-일-아세트아미드.



[2327]

- [2328] DCM (0.5 ml) 중 중간체 61.1 (20 mg, 0.030 mmol)의 용액에 실온에서 아세틸 클로라이드 (0.003 ml, 0.045 mmol) 및 Et_3N (0.013 ml, 0.090 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (0.5 ml) 중에 용해시킨 다음, TFA (0.023 ml, 0.300 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스

시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 11.6 mg, 0.016 mmol, 54%)을 무색 고체로서 수득하였다.

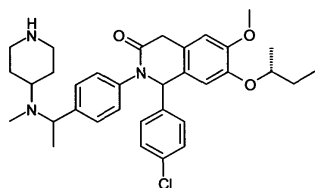
HPLC: $t_{Ret} = 1.93$ min; LC-MS: m/z 604.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.85 - 0.96 (m, 3H), 1.12 - 1.24 (m, 4H), 1.49 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 2.78 - 3.02 (m, 4H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 3.25 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.46 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 19.7$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 6.84 (s, 1H), 6.86 - 6.89 (m, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 4H).

[2329]

실시예

63:

7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[1-(메틸-피페리딘-4-일-아미노)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2331]

DCM (0.5 ml) 중 중간체 61.1 (25 mg, 0.038 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.006 ml, 0.113 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.008 ml, 0.113 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (24.0 mg, 0.113 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 황색 발포체를 DCM (0.5 ml) 중에 용해시키고, TFA (0.059 ml, 0.760 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 22 mg, 0.038 mmol, 정량적)을 무색 고체로서 수득하였다.

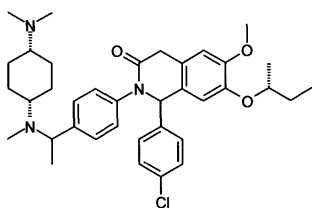
[2332]

[2333]

HPLC: $t_{Ret} = 1.66$ min; LC-MS: m/z 576.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.85 - 0.96 (m, 3H), 1.12 - 1.30 (m, 4H), 1.47 - 1.69 (m, 5H), 1.71 - 1.83 (m, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.46 (m, 2H), 2.60 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.86 (m, 1H), 2.88 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 3.17 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83 - 3.98 (m, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 1H), 4.61 - 4.87 (m, 1H), 6.12 - 6.23 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 6H), 7.51 - 7.63 (m, 2H).

[2334]

실시예 64: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{1-[(시스-4-디메틸아미노-시클로헥실)-메틸-아미노]-에틸}-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2335]

표제 화합물 (TFA 염, 17.4 mg, 0.024 mmol, 54%)을 실시예 63과 유사하게 중간체 64.2 (TFA 염, 30 mg, 0.043 mmol)를 포름알데히드 (물 중 37%, 0.013 ml, 0.17 mmol)로 메틸화하여 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

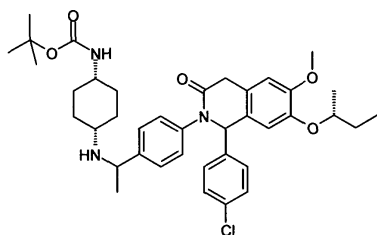
[2336]

HPLC: $t_{Ret} = 1.71$ min; LC-MS: m/z 618.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.87 - 1.01 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.12 - 1.27 (m, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.46 - 2.44 (m, 13H), 2.57 - 2.73 (m, 1H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 3.80 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.08 (d, $J = 20.5$, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 6.05 - 6.10 (m, 1H), 6.77 - 6.82 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.36 (m, 6H), 7.51 - 7.59 (m, 2H).

[2337]

[2338]

중간체 64.1: [4-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸아미노)-시스-시클로헥실]-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2339]

[2340]

표제 화합물 (137 mg, 0.20 mmol, 97%)을 중간체 61.1과 유사하게 중간체 55.2 (100 mg, 0.21 mmol) 및 (4-아미노-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (135 mg, 0.63 mmol)로부터 황색 수지로써 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유)에 의해 수행하였다.

TLC: R_F =

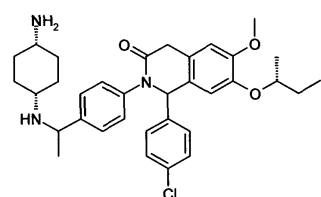
0.16 (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 1:1:2); HPLC: t_{Ret} =

2.20 min; LC-MS: m/z 676.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.82 - 0.92 (m, 3H), 1.13 - 1.22 (m, 3H), 1.31 - 1.70 (m, 22H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 3.22 - 3.31 (m, 1H), 3.60 (d, J = 19.8, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 19.7, 3.3, 1H), 4.19 - 4.31 (m, 1H), 6.07 - 6.12 (m, 1H), 6.55 - 6.62 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 3H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 4H).

[2341]

[2342]

중간체 64.2: 2-{4-[1-(시스-4-아미노-시클로헥실아미노)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2343]

[2344]

표제 화합물 (TFA 염, 50 mg, 0.072 mmol, 49%)을 실시예 61과 유사하게 중간체 64.1 (100 mg, 0.15 mmol)의 Boc 보호의 절단에 의해 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: t_{Ret} = 1.68 min; LC-MS: m/z 576.3 [M+H]⁺;

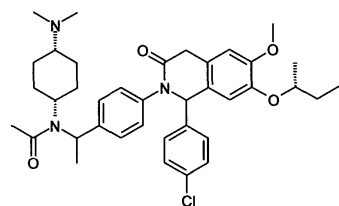
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.89 - 1.00 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물),

1.14 - 1.25 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.48 - 1.75 (m, 5H), 1.76 - 2.06 (m, 8H), 2.98 - 3.09 (m, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 1H), 3.79 (d, J = 20.5, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (d, J = 20.5, 1H), 4.17 - 4.29 (m, 1H), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 4H), 7.49 - 7.55 (m, 2H).

[2345]

[2346]

실시예 65: N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(시스-4-디메틸아미노-시클로헥실)-아세트아미드.



[2347]

[2348]

DCM (0.5 ml) 중 중간체 64.1 (35 mg, 0.052 mmol)의 용액에 실온에서 아세틸 클로라이드 (0.006 ml, 0.078

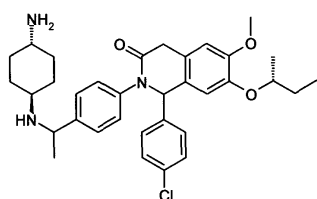
mmol) 및 Et₃N (0.022 ml, 0.155 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 황색 발포체를 DCM (0.5 ml) 중에 용해시키고, TFA (0.08 ml, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 갈색 수지를 DCM (0.7 ml) 및 AcOH (0.009 ml, 0.155 mmol) 중에 용해시키고, 물 중 포름알데히드 37% (0.012 ml, 0.155 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (32.9 mg, 0.155 mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 16.8 mg, 0.022 mmol, 42%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2349]

HPLC: $\lambda_{Ret} = 1.99$ min; LC-MS: m/z 646.5 [M+H]⁺.

[2350]

실시예 66: 2-{4-[1-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2351]

[2352]

EtOH (1 ml) 중 중간체 66.1 (40 mg, 0.056 mmol)의 용액을 진공 하에 배기시키고 아르곤 (2x)으로 재충전하였다. 포름산암모늄 (5.3 mg, 0.084 mmol) 및 Pd/C (3.0 mg, 0.003 mmol)를 실온에서 첨가하고, 현탁액을 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 촉매를 DCM으로 세척하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 12.6 mg, 0.018 mmol, 32%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $\lambda_{Ret} = 1.73$ min; LC-

MS: m/z 576.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.88 - 1.01 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체

이성질체의 혼합물), 1.13 - 1.27 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.33 -

1.78 (m, 9H), 2.09 - 2.23 (m, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 1H), 3.07 - 3.18

(m, 1H), 3.79 (d, J = 20.3, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.09 (d, J = 20.3, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 1H),

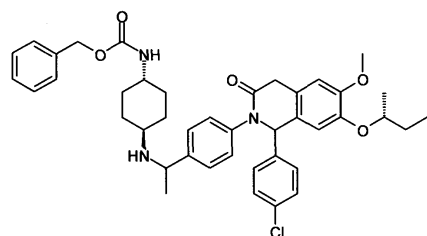
4.52 - 4.63 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.77 - 6.83 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H),

7.26 - 7.35 (m, 4H), 7.48 - 7.55 (m, 2H).

[2353]

[2354]

중간체 66.1: [4-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸아미노)-트랜스-시클로헥실]-카르바산 벤질 에스테르.



[2355]

[2356]

표제 화합물 (232 mg, 0.29 mmol, 70%)을 중간체 61.1과 유사하게 중간체 55.2 (200 mg, 0.42 mmol) 및 트랜스-(4-아미노-시클로헥실)-카르바산 벤질 에스테르 (312 mg, 1.26 mmol)로부터 황색 수지로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구매 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유)에 의해 수행하였다.

TLC: R_F =

0.10 (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 1:1:2); HPLC: t_{Ret} =

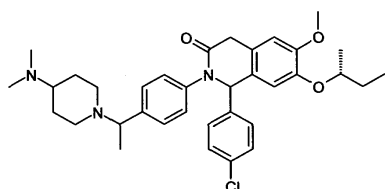
2.24 min; LC-MS: m/z 710.4 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 0.80 - 0.93 (m, 3H), 1.09 - 1.20 (m, 3H), 1.43 - 2.10 (m, 12H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.60 (d, J = 19.6, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.78 - 3.90 (m, 2H), 4.17 - 4.32 (m, 1H), 4.95 - 5.01 (m, 2H), 6.10 (br. s., 1H), 6.86 (s, 1H), 7.03 - 7.14 (m, 4H), 7.25 - 7.41 (m, 11H).

[2357]

[2358]

실시예 67: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2359]

[2360]

DCM (0.5 ml) 중 중간체 67.2 (20 mg, 0.030 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.005 ml, 0.089 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.007 ml, 0.089 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (18.81 mg, 0.089 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7.5 mg, 0.011 mmol, 36%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: t_{Ret} = 1.70

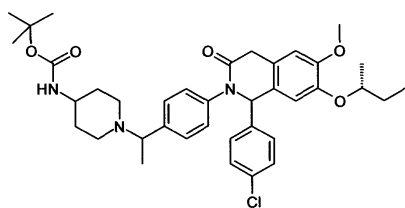
min; LC-MS: m/z 590.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.89 - 1.01 (2t, J = 7.5, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.14 - 1.26 (2d, J = 6.1, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물),

1.49 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.80 (m, 3H), 1.96 - 2.17 (m, 2H), 2.28 - 2.45 (m, 2H), 2.84 - 3.07 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 3.79 (d, J = 20.3, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (d, J = 20.3, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 4.48 - 4.59 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.79 - 6.85 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 4H), 7.50 - 7.58 (m, 2H).

[2361]

[2362]

중간체 67.1: [1-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피페리딘-4-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2363]

[2364]

표제 화합물 (230 mg, 0.35 mmol, 83%)을 중간체 61.1과 유사하게 중간체 55.2 (200 mg, 0.42 mmol) 및 피페리딘-4-일-카르바산 tert-부틸 에스테르 (251 mg, 1.26 mmol)로부터 황색 수지로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유)에 의해 수행하였다.

TLC: $R_f = 0.29$ (헵탄 / DCM /

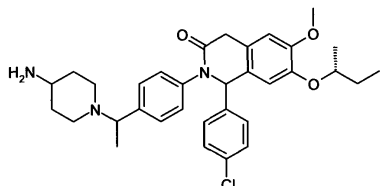
TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2.15$ min; LC-MS: m/z

662.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.83 - 0.96 (m, 3H), 1.13 - 1.22 (m, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 9H), 1.45 - 1.96 (m, 8H), 2.26 - 2.42 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.81 - 3.00 (m, 2H), 3.06 - 3.20 (m, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (dd, $J = 19.7$, 3.8, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 1H), 6.06 - 6.15 (m, 1H), 6.67 - 6.78 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06 - 7.17 (m, 3H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 4H).

[2365]

[2366]

중간체 67.2: 2-{4-[1-(4-아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2367]

[2368]

표제 화합물 (TFA 염, 25.3 mg, 0.037 mmol, 59%)을 실시예 61과 유사하게 중간체 67.1 (41.7 mg, 0.063 mmol)로부터 TFA로 처리하여 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

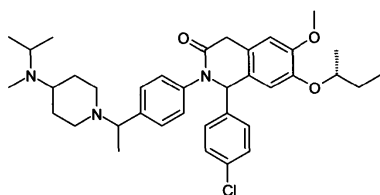
HPLC: $t_{Ret} = 1.70$ min; LC-MS: m/z 562.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, CD_3OD): 0.88 - 1.01 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.13 - 1.26 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.51 - 1.81 (m, 5H), 1.83 - 2.07 (m, 2H), 2.16 - 2.34 (m, 2H), 2.80 - 3.12 (m, 2H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.79 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (d, $J = 20.1$, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 4.43 - 4.59 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 4H), 7.48 - 7.57 (m, 2H).

[2369]

[2370]

실시예 68: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{1-[4-(이소프로필-메틸-아미노)-피페리딘-1-일]-에틸}-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2371]

[2372]

표제 화합물 (TFA 염, 15.3 mg, 0.021 mmol, 43%)을 실시예 53과 유사하게 각각 아세트 및 포름알데히드를 이용한 2번의 연속적 환원성 아미노화 후에, 중간체 67.2 (27 mg, 0.048 mmol)로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

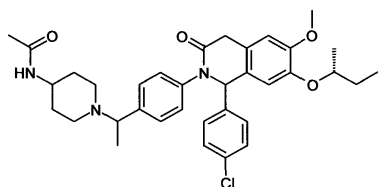
HPLC:

$t_{Ret} = 1.71$ min; LC-MS: m/z 618.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.89 - 1.01 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.15 - 1.26 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.29 - 1.43 (m, 6H), 1.49 - 1.80 (m, 5H), 1.95 - 2.20 (m, 2H), 2.23 - 2.49 (m, 2H), 2.80 - 3.06 (m, 2H), 3.22 - 3.37 (m, 3H), 3.45 - 3.65 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 20.5$, 1H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 20.1$, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 4.39 - 4.55 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.79 - 6.85 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 4H), 7.49 - 7.58 (m, 2H).

[2373]

[2374]

실시예 69: N-[1-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피페리딘-4-일]-아세트아미드.



[2375]

[2376]

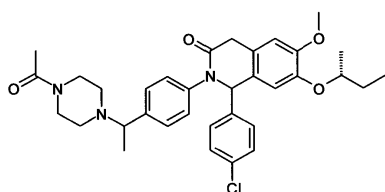
MeCN (0.5 ml) 중 중간체 67.2 (24 mg, 0.043 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.018 ml, 0.13 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.005 ml, 0.064 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 3.2 mg, 0.004 mmol, 10%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2377]

HPLC: $t_{Ret} = 1.88$ min; LC- MS: m/z 604.5 [M+H]⁺.

[2378]

실시예 70: 2-{4-[1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2379]

[2380]

MeCN (0.5 ml) 중 중간체 70.1 (TFA 염, 15.4 mg, 0.023 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.013 ml, 0.093 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.003 ml, 0.035 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 7.6 mg, 0.011 mmol, 46%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.90$ min; LC-

MS: m/z 590.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.88 - 1.02 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분임체 이성질체의 혼합물), 1.12 - 1.27 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체 이성질체의 혼합물), 1.48 -

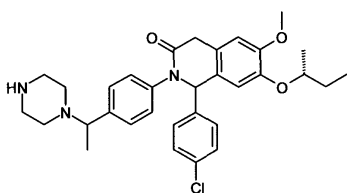
1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.83 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.81 - 3.40 (m, 8H), 3.79 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 20.3$, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 4.46 - 4.56 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 4H), 7.48 -

7.54 (m, 2H).

[2381]

[2382]

중간체 70.1: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(1-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2383]

[2384]

표제 화합물 (TFA 염, 18.9 mg, 0.029 mmol, 45%)을 실시예 61과 유사하게 중간체 55.2 (30 mg, 0.063 mmol) 및 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (35.1 mg, 0.188 mmol)로부터 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} =$

1.71 min; LC-MS: m/z 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.87 - 1.01 (2t, $J = 7.5$, 3H, 부분입체이성질체의 혼합물), 1.13 - 1.27 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분입체이성질체의 혼합물), 1.46 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.78 (m, 2H), 2.79 - 3.06 (m, 4H), 3.24 - 3.38 (m, 4H), 3.76 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.82 - 3.92 (m, 4H), 4.05 (d, $J = 20.1$, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 4H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 2H).

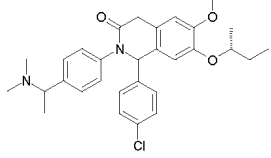
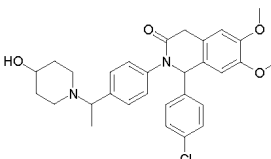
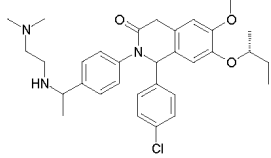
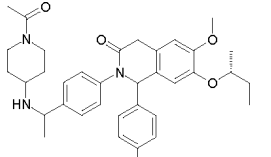
[2385]

[2386]

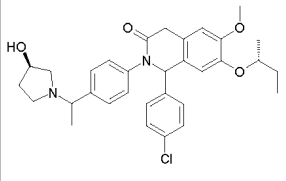
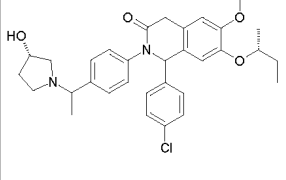
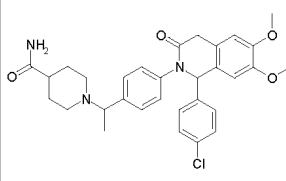
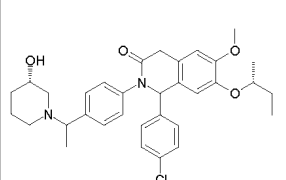
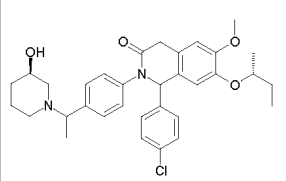
실시예 71.

[2387]

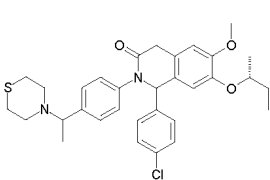
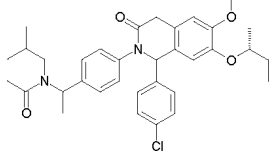
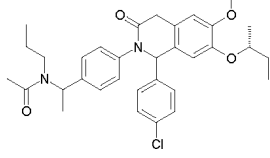
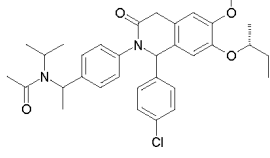
화합물 71aa 내지 71ca를 실시예 55 내지 70과 유사하게 중간체 55.2 (또는 유사하게 제조된 유사체) 또는 중간체 58.1 (또는 유사하게 제조된 유사체)로부터 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
71aa		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1-디메틸아미노-에틸)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.97$; LC-MS: m/z 507.3 $[M+H]^+$.
71ab		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-[1-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; LC-MS: m/z 563.3 $[M+H]^+$.
71ac		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-[1-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-에틸]-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 550.5 $[M+H]^+$.
71ad		2-[4-[1-(1-아세틸-피페리딘-4-일아미노)-에틸]-페닐]-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; LC-MS: m/z 604.7 $[M+H]^+$.

[2388]

71ae		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; LC-MS: m/z 549.5 $[M+H]^+$.
71af		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; LC-MS: m/z 549.4 $[M+H]^+$.
71ag		1-(1-{4-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피페리딘-4-카르복실산 아마이드. HPLC: $t_{Ret} = 1.87$; LC-MS: m/z 590.4 $[M+H]^+$.
71ah		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((S)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.90$; LC-MS: m/z 563.4 $[M+H]^+$.
71ai		7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((R)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.91$; LC-MS: m/z 563.3 $[M+H]^+$.

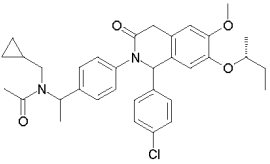
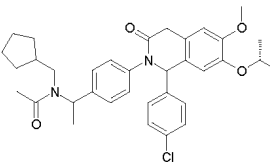
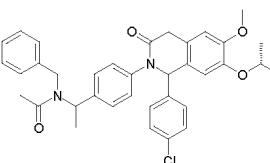
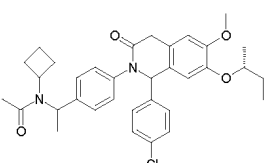
[2389]

71aj		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(1-티오모르폴린-4-일-에틸)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.99$; LC-MS: m/z 565.3 $[M+H]^+$.
71ak		N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-이소부틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.83$; LC-MS: m/z 577.3 $[M+H]^+$.
71al		N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-프로필-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.71$; LC-MS: m/z 563.3 $[M+H]^+$.
71am		N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-이소프로필-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.71$; LC-MS: m/z 563.4 $[M+H]^+$.

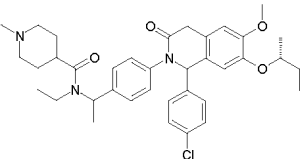
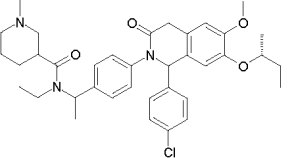
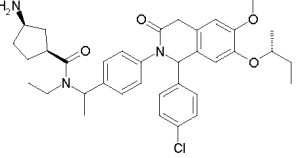
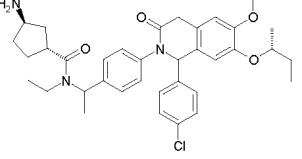
[2390]

71an		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-시클로프로필-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.69$; LC-MS: m/z 561.4 $[M+H]^+$.</p>
71ao		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-시클로헥실메틸-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3.13$; LC-MS: m/z 617.5 $[M+H]^+$.</p>
71ap		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-시클로펜틸-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.90$; LC-MS: m/z 589.4 $[M+H]^+$.</p>
71aq		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-시클로헥실-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3.02$; LC-MS: m/z 603.3 $[M+H]^+$.</p>

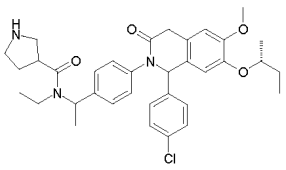
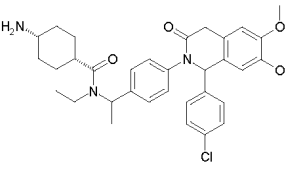
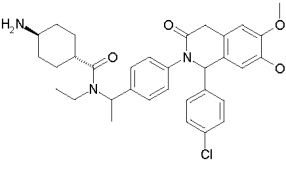
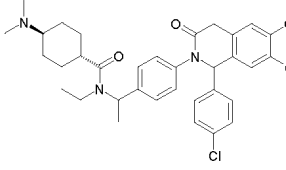
[2391]

71ar		N-(1-(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-에틸)-N-시클로프로필메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.75$; LC-MS: m/z 575.3 $[M+H]^+$.
71as		N-(1-(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-에틸)-N-시클로펜틸메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 3.03$; LC-MS: m/z 603.6 $[M+H]^+$.
71at		N-벤질-N-(1-(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-에틸)-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.87$; LC-MS: m/z 611.5 $[M+H]^+$.
71au		N-(1-(4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-에틸)-N-시클로부틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.81$; LC-MS: m/z 575.3 $[M+H]^+$.

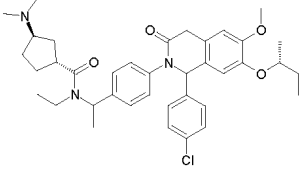
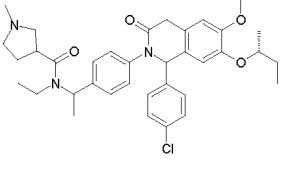
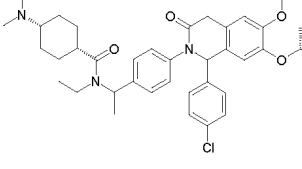
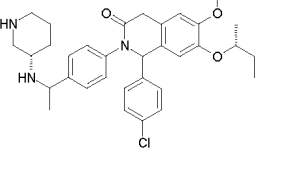
[2392]

71av		1-메틸-피페리딘-4-카르복실산 (1-{4-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.00$; LC-MS: m/z 632.7 $[M+H]^+$.
71aw		1-메틸-피페리딘-3-카르복실산 (1-{4-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.05$; LC-MS: m/z 632.7 $[M+H]^+$.
71ax		(1S,3R)-3-아미노-시클로펜탄카르복실산 (1-{4-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.08$; LC-MS: m/z 618.7 $[M+H]^+$.
71ay		(1R,3R)-3-아미노-시클로펜탄카르복실산 (1-{4-[7-((R)- <i>sec</i> -부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.02$; LC-MS: m/z 618.7 $[M+H]^+$.

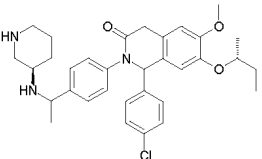
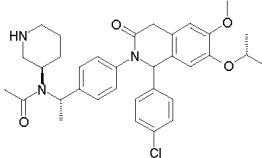
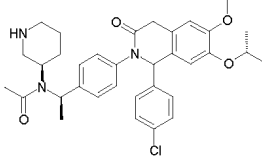
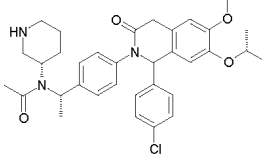
[2393]

71az		피롤리딘-3-카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.01$; LC-MS: m/z 604.6 $[M+H]^+$.
71ba		시스-4-아미노-시클로헥산카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.08$; LC-MS: m/z 632.5 $[M+H]^+$.
71bb		트랜스-4-아미노-시클로헥산카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 632.5 $[M+H]^+$.
71bc ⁽¹⁾		트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥산-카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.07$; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$.

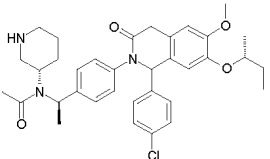
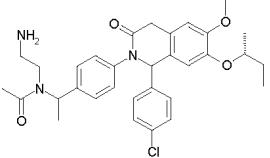
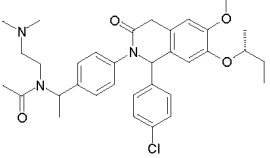
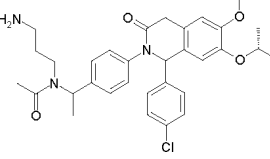
[2394]

71bd		<p>(1R,3R)-3-디메틸아미노- 시클로펜탄카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.05$; LC-MS: m/z 645.3 $[M+H]^+$.</p>
71be		<p>1-메틸-피롤리딘-3-카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.04$; LC-MS: m/z 618.5 $[M+H]^+$.</p>
71bf		<p>시스-4-디메틸아미노-시클로헥산카르복실산 (1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-에틸아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.12$; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$.</p>
71bg		<p>7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[1-((S)-피페리딘-3-일아미노)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1.70$; LC-MS: m/z 562.2 $[M+H]^+$.</p>

[2395]

71bh		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[1-((R)-피페리딘-3-일아미노)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.71$; LC-MS: m/z 562.3 $[M+H]^+$.
71bi		N-((S)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(R)-피페리딘-3-일-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.93$; LC-MS: m/z 604.4 $[M+H]^+$.
71bj		N-((R)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(R)-피페리딘-3-일-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.02$; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$.
71bk		N-((S)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(S)-피페리딘-3-일-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.02$; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$.

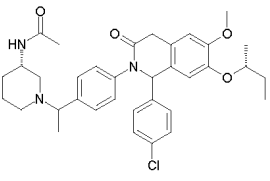
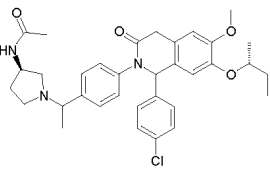
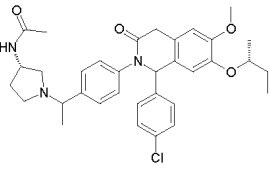
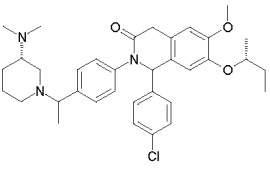
[2396]

71bl		N-((R)-1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(S)-피페리딘-3-일-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.92$; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$.
71bm		N-(2-아미노-에틸)-N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(2-디메틸아미노-에틸)-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.92$; LC-MS: m/z 564.5 $[M+H]^+$.
71bn		N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(2-디메틸아미노-에틸)-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.94$; LC-MS: m/z 592.4 $[M+H]^+$.
71bo		N-(3-아미노-프로필)-N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(2-디메틸아미노-에틸)-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.93$; LC-MS: m/z 578.4 $[M+H]^+$.

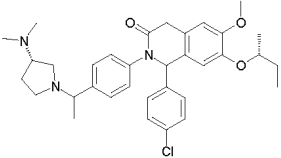
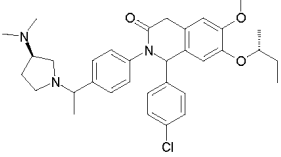
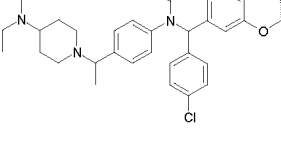
[2397]

71bp		N-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-(3-디메틸아미노-프로필)-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.96$; LC-MS: m/z 606.4 $[M+H]^+$.
71bq		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-(에틸-피페리딘-4-일-아미노)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.68$; LC-MS: m/z 590.5 $[M+H]^+$.
71br		2-{4-[1-((S)-3-아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 562.3 $[M+H]^+$.
71bs		2-{4-[1-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.73$; LC-MS: m/z 548.3 $[M+H]^+$.
71bt		2-{4-[1-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.71$; LC-MS: m/z 548.3 $[M+H]^+$.

[2398]

71bu		N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피페리딘-3-일]-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.90$; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$.
71bv		N-[(R)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피롤리딘-3-일]-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; LC-MS: m/z 590.3 $[M+H]^+$.
71bw		N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피롤리딘-3-일]-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.88$; LC-MS: m/z 590.3 $[M+H]^+$.
71bx		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((S)-3-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.74$; LC-MS: m/z 590.4 $[M+H]^+$.

[2399]

71by		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((S)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.77$; LC-MS: m/z 576.4 $[M+H]^+$.
71bz		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 576.5 $[M+H]^+$.
71ca		7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-(4-디에틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.70$; LC-MS: m/z 618.5 $[M+H]^+$.

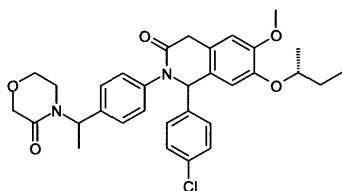
[2400]

[2401]

(1) 표제 화합물 (TFA 염, 7.9 mg, 0.01 mmol, 63%)을 실시예 67과 유사하게 이전 실시예 (TFA 염, 12 mg, 0.016 mmol)로부터 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2402]

실시예 72: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-{4-[1-(3-옥소-모르폴린-4-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2403]

[2404]

DCM (1 ml) 중 중간체 72.1 (53 mg, 0.10 mmol) 및 Et_3N (0.042 ml, 0.30 mmol)의 용액에 실온에서 클로로아세틸 클로라이드 (0.020 ml, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 EtOH (0.5 ml) 중에 용해시키고, NaOH (물 중 35%, 0.025 ml, 0.22 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 현탁액을 2시간 동안 잘 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.9 mg, 0.034 mmol, 33%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

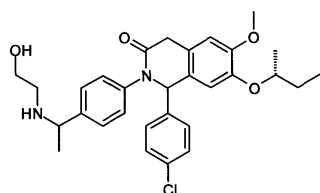
HPLC: $t_{Ret} = 2.45$ min; LC-MS: m/z 563.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

0.83 - 0.96 (m, 3H), 1.12 - 1.25 (2d, $J = 6.1$, 3H, 부분임체이성질체의 혼합물), 1.40 - 1.48 (m, 3H), 1.48 - 1.72 (m, 2H), 2.75 - 2.86 (m, 1H), 3.23 - 3.36 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.68 - 3.93 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 5.76 (q, $J = 7.3$, 1H), 6.11 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 4H).

[2405]

[2406]

중간체 72.1: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2407]

[2408]

표제 화합물 (139 mg, 0.27 mmol, 63%)을 중간체 61.1과 유사하게 중간체 55.2 (200 mg, 0.42 mmol) 및 에탄올 아민 (0.076 ml, 1.26 mmol)으로부터 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / MeOH 99.5:0.5 → 9:1)에 의해 수행하였다.

TLC: R_F = 0.26 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: t_{Ret} = 1.88

min; LC-MS: m/z 523.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.82 - 0.97 (m, 3H), 1.11

- 1.25 (2d, *J* = 6.1, 3H, 부분임제이성질체의 혼합물), 1.45 - 1.72 (m, 5H), 2.59 - 2.75 (m,

1H), 2.81 - 2.97 (m, 1H), 3.53 - 3.95 (m, 7H), 4.18 - 4.32 (m, 1H), 4.33 - 4.46 (m, 1H),

6.16 (br. s., 1H), 6.87 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.6, 1H), 7.23 - 7.42 (m, 6H), 7.44 - 7.55 (m,

2H), 8.73 - 8.91 (m, 1H), 8.94 - 9.10 (m, 1H).

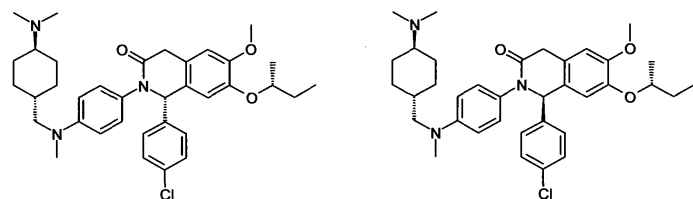
[2409]

[2410]

실시예 73a: (S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온 및

[2411]

실시예 73b: (R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2412]

[2413]

표제 실시예를 라세미 실시예 54bj의 키랄 분리예 의해 수득하였다. 키랄 크로마토그래피를 키랄팩 AD 500 x 50 mm, 20 μM 칼럼을 갖는 길슨(Gilson) HPLC 시스템을 사용하여 60 내지 120 ml/분의 유량으로 *n*-헵탄 중 40% EtOH + 0.1% 디에틸아민으로 용리시키면서 수행하였다.

[2414]

실시예 73a:

HPLC: HPLC: t_{Ret} = 1.97; LC-MS: m/z 604.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆): 0.86 (t, *J* = 7.5, 3H), 0.94 - 1.06 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.22 - 1.34 (m,

2H), 1.43 - 1.67 (m, 3H), 1.71 - 1.80 (m, 2H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 2.54 (br. s., 6H), 2.76 -

2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 7.0, 2H), 3.56 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.88

(d, *J* = 19.8, 1H), 4.17 - 4.24 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.52 - 6.59 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.86

- 6.91 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.34 (s, 4H).

[2415]

[2416]

실시예 73b:

HPLC: t_{Ret} = 1.98; LC-MS: m/z 604.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆): 0.90 (t, *J* = 7.5, 3H), 0.97 - 1.07 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.0, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 2H),

1.49 - 1.69 (m, 3H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 2.66 - 2.72 (2s, 6H), 2.87 (s,

3H), 2.89 - 2.96 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.0, 2H), 3.55 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.88

(d, *J* = 19.8, 1H), 4.21 - 4.29 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.53 - 6.60 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.87

- 6.92 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.34 (s, 4H).

[2417]

[2418]

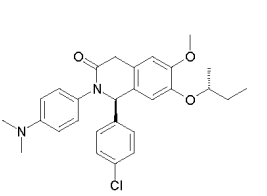
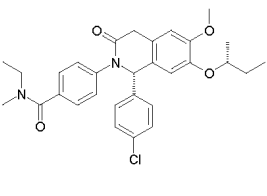
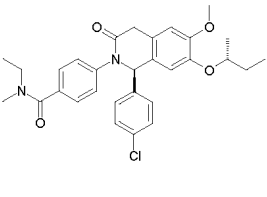
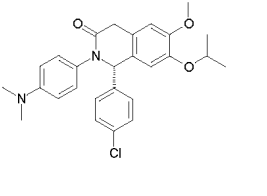
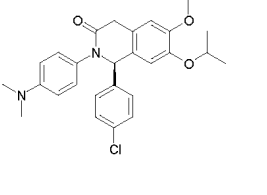
실시예 74.

[2419]

화합물 74aa 내지 74bb를 실시예 73과 유사하게 상응하는 라세미 혼합물에 대해 키랄 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS
74aa		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^B = 2.78$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.
74ab		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^B = 2.78$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.
74ac		(S)-7-((S)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^B = 2.78$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.
74ad		(R)-7-((S)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^B = 2.78$; API-MS: m/z 466.2 $[M+H]^+$.
74ae		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 2.03$ min; API-MS: m/z 480.6 $[M+H]^+$.

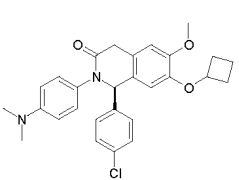
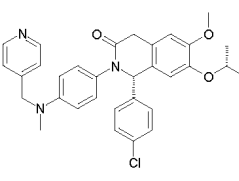
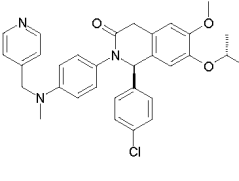
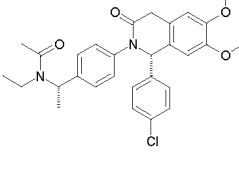
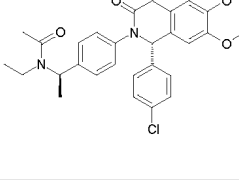
[2420]

74af		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.03$ min; API-MS: m/z 480.6 $[M+H]^+$.
74ag		4-[(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-에틸-N-메틸-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.47$; LC-MS: m/z 521.4 $[M+H]^+$.
74ah		4-[(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-N-에틸-N-메틸-벤즈아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.46$; LC-MS: m/z 521.3 $[M+H]^+$.
74ai		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.87$; LC-MS: m/z 465.3 $[M+H]^+$.
74aj		(R)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.87$; LC-MS: m/z 465.3 $[M+H]^+$.

[2421]

74ak		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로프로필메틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.09$; LC-MS: m/z 519.4 $[M+H]^+$.
74al		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로프로필메틸-메틸-아미노)-페닐]-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.09$; LC-MS: m/z 519.4 $[M+H]^+$.
74am		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.49$; LC-MS: m/z 505.4 $[M+H]^+$.
74an		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.49$; LC-MS: m/z 505.5 $[M+H]^+$.
74ao		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.94$; LC-MS: m/z 477.3 $[M+H]^+$.

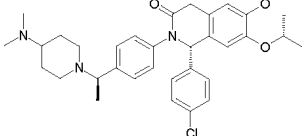
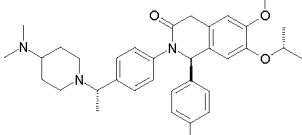
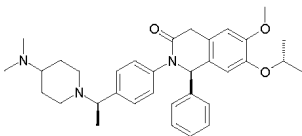
[2422]

74ap		(R)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.94$; LC-MS: m/z 477.3 $[M+H]^+$.
74aq		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.05$; LC-MS: m/z 556.2 $[M+H]^+$.
74ar		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-[4-(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.06$; LC-MS: m/z 556.2 $[M+H]^+$.
74as		N-((S)-1-{4-[(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-에틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.57$; LC-MS: m/z 549.6 $[M+H]^+$.
74at		N-((R)-1-{4-[(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-에틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.57$; LC-MS: m/z 549.4 $[M+H]^+$.

[2423]

74au		N-((S)-1-{4-[(R)-7-((R)-sec-butoxy)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-에틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.58$; LC-MS: m/z 549.5 $[M+H]^+$.
74av		N-((R)-1-{4-[(R)-7-((R)-sec-butoxy)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-N-에틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.58$; LC-MS: m/z 549.6 $[M+H]^+$.
74aw		N-{4-[(4-[(S)-7-((R)-sec-butoxy)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실}-프로피온아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.22$; LC-MS: m/z 632.6 $[M+H]^+$.
74ax		N-{4-[(4-[(R)-7-((R)-sec-butoxy)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실}-프로피온아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.22$; LC-MS: m/z 632.7 $[M+H]^+$.
74ay		(S)-7-((R)-sec-butoxy)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(S)-1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

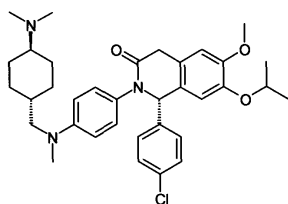
[2424]

		HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 590.7 $[M+H]^+$.
74az		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(R)-1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.73$; LC-MS: m/z 590.7 $[M+H]^+$.
74ba		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(S)-1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.70$; LC-MS: m/z 590.7 $[M+H]^+$.
74bb		(R)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(R)-1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.72$; LC-MS: m/z 590.7 $[M+H]^+$.

[2425]

[2426]

실시예 75: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2427]

[2428]

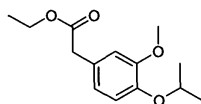
밀봉가능한 반응 플라스크에 중간체 75.6 (30 mg, 0.087 mmol), CuI (3.3 mg, 0.017 mmol), (+/-)-트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 (0.002 ml, 0.017 mmol) 및 K_3PO_4 (36.8 mg, 0.17 mmol)를 채운 다음, 진공 하에 배기시키고 아르곤 (3x)으로 재충전하였다. 무수 디옥산 (0.5 ml) 중 중간체 75.8 (48.4 mg, 0.13 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 플라스크를 밀봉하고, 슬러리를 110°C에서 가열하고, 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 25 mg, 0.036 mmol, 40%)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.83$ min; LC-MS: m/z 590.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$). 0.96 - 1.10 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.30 - 1.46 (m, 2H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.74 - 1.86 (m, 2H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.71 (2s, 6H), 2.89 (s, 3H), 3.03 - 3.19 (m, 3H), 3.57 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.54 - 6.63 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 9.22 - 9.37 (m, 1H).

[2429]

[2430]

중간체 75.1: (4-이소프로폭시-3-메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르.



[2431]

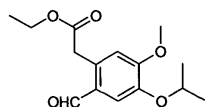
[2432] DMF (100 ml) 중 에틸 (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르 (11.22 g, 53.4 mmol) 및 K_2CO_3 (22.13 g, 160 mmol)의 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 2-아이오도프로판 (9.06 ml, 91 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, AcOEt로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 상을 분리하고, 추가로 AcOEt로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 98:2 → 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.94 g, 47.3 mmol, 89%)을 무색 오일로서 수득하였다.

TLC: R_f = 0.44 (헵탄 /

AcOEt 7:3); HPLC: t_{Ret} = 2.14 min; LC-MS: m/z 253.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (t, J = 7.1, 3H), 1.38 (d, J = 6.1, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.1, 2H), 4.50 (h, J = 6.1, 1H), 6.77 - 6.89 (m, 3H).

[2433]

[2434] 중간체 75.2: (2-포르밀-4-이소프로폭시-5-메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르.



[2435]

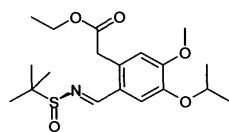
[2436] DCM (350 ml) 중 중간체 75.1 (11.94 g, 47.3 mmol) 및 디클로로-메톡시-메탄 (8.56 ml, 95 mmol)의 용액에 0℃ (빙조)에서 $SnCl_4$ (DCM 중 1M 용액, 95 ml, 95 mmol)를 45분 기간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 추가로 0℃에서 45분 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 상을 2M 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.13 g, 39.7 mmol, 84%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하자 회백색 고체로 결정화되었다.

TLC: R_f = 0.50 (헵탄 /

AcOEt 1:1); HPLC: t_{Ret} = 1.93 min; LC-MS: m/z 281.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.18 (t, J = 7.1, 3H) 1.28 (d, J = 6.1, 6H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (s, 2H) 4.07 (q, J = 7.1, 2H) 4.56 - 4.68 (m, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 9.93 (s, 1H).

[2437]

[2438] 중간체 75.3: (4-이소프로폭시-5-메톡시-2-[(E)-(S)-2-메틸-프로판-2-술폰일이미노]-메틸)-페닐)-아세트산 에틸 에스테르.



[2439]

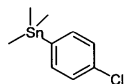
[2440] DCM (200 ml) 중 중간체 75.2 (9.14 g, 32.6 mmol) 및 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 (5.93 g, 48.9 mmol)의 용액에 0℃ (빙조)에서 $Ti(OEt)_4$ (27.3 ml, 130 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (14.7 ml)을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭하였다. 생성된 백색 침전물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척한 다음, 여과물을 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.07 g, 28.9 mmol, 89%)을 황색 오일로서 수득하였다.

TLC: R_f = 0.40 (헵탄 / AcOEt 1:1); HPLC: t_{Ret} = 2.35 min; LC-MS: m/z

384.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.17 (t, J = 7.1, 3H) 1.15 (s, 9H) 1.27 (d, J = 6.1, 6H) 3.83 (s, 3H) 3.94 - 4.07 (m, 4H) 4.58 - 4.66 (m, 1H) 7.04 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 8.49 (s, 1H).

[2441]

[2442] 중간체 75.4: (4-클로로-페닐)-트리메틸-스탄난.



[2443]

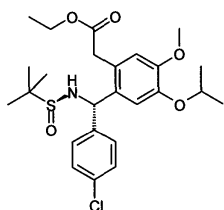
[2444] THF (92 ml, 92 mmol) 중 트리메틸염화주석의 1M 용액에, Et₂O (92 ml, 92 mmol) 중 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드의 1M 용액을 -10℃에서 40분에 걸쳐 첨가하여 온도가 0℃를 절대 초과하지 않도록 하였다. 첨가한 후, 냉각 조를 제거하고, 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NH₄Cl의 포화 수용액 (14 ml)을 첨가하고, 이어서 침전물이 완전히 용해될 때까지 물을 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, Et₂O (3x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 시클로헥산으로 등용매 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (24.47 g, 89 mmol, 97%)을 무색 오일로서 수득하였다.

TLC:

R_f = 0.76 (시클로헥산 / AcOEt 95:5); HPLC: t_{Ret} = 3.25 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.31 (s, 9H) 7.32 - 7.36 (m, 2H) 7.41 - 7.45 (m, 2H).

[2445]

[2446] 중간체 75.5: {2-[(S)-(4-클로로-페닐)-((S)-2-메틸-프로판-2-술폰아미노)-메틸]-4-이소프로폭시-5-메톡시-페닐}-아세트산 에틸 에스테르.



[2447]

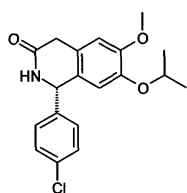
[2448] 250-mL 플라스크에 중간체 75.3 (10.97 g, 28.6 mmol) 및 무수 THF (50 ml)를 채운 다음, 진공 하에 배기시키고 아르곤 (3x)으로 재충전하였다. 중간체 75.4 (15.75 g, 57.2 mmol) 및 비스(아세트오니트릴)(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)테트라플루오로-보레이트 (1.09 g, 2.86 mmol)를 실온에서 연속적으로 첨가하고, 생성된 오렌지색 현탁액을 60℃에서 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 비스(아세트오니트릴)(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)테트라플루오로보레이트 (1.09 g, 2.86 mmol)를 60℃에서 첨가하고, 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, AcOEt로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 → 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.96 g, 7.98 mmol, 28%)을 갈색빛 수지로서 수득하였다.

TLC: R_f = 0.29 (헵탄 / AcOEt 1:1); HPLC: t_{Ret} =

2.70 min; LC-MS: m/z 496.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.10 - 1.19 (m, 15H), 1.23 (d, J = 5.9, 3H), 3.57 (d, J = 16.4, 1H), 3.68 (d, J = 16.1, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.93 - 4.05 (m, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 5.62 (d, J = 6.1, 1H), 5.82 (d, J = 6.1, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H).

[2449]

[2450] 중간체 75.6: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2451]

[2452] MeOH (128 ml) 중 1.25M HCl 중 중간체 75.5 (3.96 g, 7.98 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 MeOH (40 ml) 중에 용해시켰다. Et₃N (5.56 ml, 39.9 mmol)

을 실온에서 첨가한 다음, 혼합물을 15분 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 9:1 → 100% TBME)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.51 g, 7.24 mmol, 91%, ee 92%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

TLC:

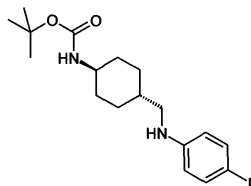
R_F = 0.13 (헵탄 / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: t_{Ret} = 2.03 min; LC-MS: m/z 346.4

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.16 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.1, 3H), 3.36 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.51 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.40 (spt, *J* = 6.1, 1H), 5.55 (d, *J* = 3.4, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 3.9, 1H).

[2453]

[2454]

중간체 75.7: {4-[(4-아이오도-페닐아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2455]

[2456]

DCM (25 ml) 중 4-아이오도-페닐아민 (1 g, 4.57 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.523 ml, 9.13 mmol), (4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.14 g, 5.02 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (1.94 g, 9.13 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, Et₂O로 희석하고, 2M 수성 HCl 용액 및 2M 수성 Na₂CO₃ 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.56 g, 3.62 mmol, 79%)을 무색 고체로서 수득하였다.

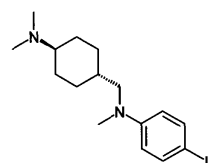
TLC: R_F = 0.72 (헵탄 / AcOEt 1:1); HPLC: t_{Ret} = 2.64 min;

LC-MS: m/z 431.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.87 - 1.03 (m, 2H), 1.03 - 1.17 (m, 2H), 1.32 - 1.48 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.70 - 1.86 (m, 4H), 2.76 - 2.86 (m, 2H), 3.08 - 3.25 (m, 1H), 5.77 - 5.89 (m, 1H), 6.34 - 6.46 (m, 2H), 6.59 - 6.71 (m, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 2H).

[2457]

[2458]

중간체 75.8: (트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-(4-아이오도-페닐)-메틸-아민.



[2459]

[2460]

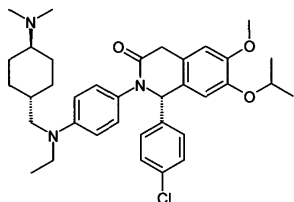
DCM (2 ml) 중 중간체 75.7 (200 mg, 0.47 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (1.07 ml, 13.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (5 ml) 및 AcOH (0.221 ml, 3.86 mmol) 중에 용해시키고, 포름알데히드 (물 중 37%, 0.289 ml, 3.86 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (818 mg, 3.86 mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물 (141 mg, 0.38 mmol, 83%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

TLC:

$R_f = 0.32$ (헵탄 / DCM / TBME (MeOH 중 5% 7M NH_3 함유) 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 1.42$ min; LC-MS: m/z 373.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.89 - 1.01 (m, 2H), 1.02 - 1.14 (m, 2H), 1.51 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.87 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 7.1$, 2H), 6.46 - 6.53 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H).

[2461]

[2462] 실시예 76: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-에틸-아미노]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2463]

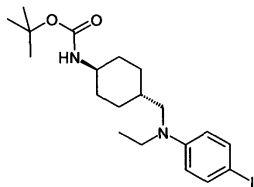
[2464] 표제 화합물 (TFA 염, 18.8 mg, 0.026 mmol, 36%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (25 mg, 0.072 mmol) 및 중간체 76.3 (41.9 mg, 0.108 mmol)으로부터 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.75$ min; LC-MS: m/z 604.5

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.96 - 1.11 (m, 5H), 1.20 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.30 - 1.45 (m, 2H), 1.54 - 1.70 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 2H), 1.92 - 2.03 (m, 2H), 2.67 - 2.74 (2s, 6H), 3.02 - 3.16 (m, 3H), 3.33 (q, $J = 6.8$, 2H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.54 - 6.62 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 4H).

[2465]

[2466] 중간체 76.1: (4-{[에틸-(4-아이오도-페닐)-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2467]

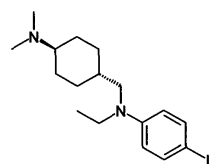
[2468] DMF (1 ml) 중 중간체 75.7 (100 mg, 0.232 mmol) 및 K_2CO_3 (64.2 mg, 0.465 mmol)의 현탁액에 실온에서 아이오도에탄 (0.192 ml, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 가열하고, 14시간 동안 격렬히 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 혼합물을 Et_2O (2x)로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (104 mg, 0.23 mmol, 정량적)을 갈색빛 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.76$ min; API-MS: m/z 459.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): 0.92 - 1.14 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.45 - 1.59 (m, 1H), 1.61 - 1.82 (m, 4H), 3.05 (d, $J = 7.1$, 2H), 3.10 - 3.24 (m, 1H), 3.31 (q, $J = 6.8$, 2H), 6.44 - 6.55 (m, 2H), 6.60 - 6.69 (m, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H).

[2469]

[2470] 중간체 76.2: (트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-에틸-(4-아이오도-페닐)-아민.



[2471]

[2472] 표제 화합물 (45 mg, 0.116 mmol, 54%)을 중간체 75.8과 유사하게 중간체 76.1 (101 mg, 0.22 mmol)로부터 무

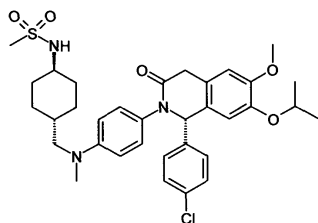
색 오일로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 9:1 → 100% TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ret} =$

1.30 min; API-MS: m/z 387.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.89 - 1.17 (m, 7H), 1.47 - 1.65 (m, 1H), 1.67 - 1.85 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 3.04 (d, *J* = 7.1, 2H), 3.26 - 3.39 (m, 3H), 6.44 - 6.52 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 2H).

[2473]

실시예 77: N-{4-[(4-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-메탄술폰아미드.



[2475]

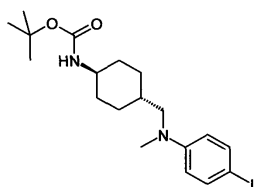
MeCN (0.5 ml) 중 중간체 77.3 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.015 ml, 0.107 mmol) 및 메탄술폰일 클로라이드 (8.2 mg, 0.071 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 5 mg, 0.007 mmol, 19%)을 적색빛 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.15$ min; LC-MS:

m/z 640.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.94 - 1.21 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 5.9, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.49 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 2H), 1.84 - 1.93 (m, 2H), 2.85 - 2.90 (m, 6H), 2.96 - 3.20 (m, 3H), 3.57 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 19.8, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.54 - 6.62 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.35 (s, 4H).

[2477]

중간체 77.1: (4-{[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2479]

DCM (15 ml) 중 중간체 75.7 (748 mg, 1.74 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.199 ml, 3.48 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.259 ml, 3.48 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (737 mg, 3.48 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 98:2 → 7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물 (584 mg, 1.31 mmol, 76%)을 무색 고체로서 수득하였다.

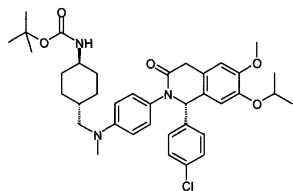
TLC: R_F = 0.36

(헵탄 / AcOEt 3:1); HPLC: $t_{Ret} = 2.76$ min; LC-MS: m/z 445.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.90 - 1.13 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.48 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.1, 2H), 6.45 - 6.54 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 2H).

[2481]

중간체 77.2: {4-[(4-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

[2482]



[2483]

[2484]

표제 화합물 (1.03 g, 1.56 mmol, 69%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (780 mg, 2.26 mmol) 및 중간체 77.1 (1.2 g, 2.71 mmol)로부터 갈색빛 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 4:6)에 의해 수행하였다.

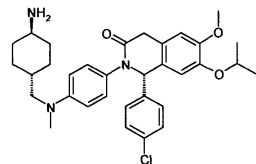
HPLC: $t_{Ret} = 2.63$ min; LC-MS: m/z 662.7 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.91 - 1.12 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.05 - 3.21 (m, 3H), 3.57 (d, *J* = 20.1, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 20.1, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.52 - 6.60 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.8, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.35 (s, 4H).

[2485]

[2486]

중간체 77.3: (S)-2-{4-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-페닐}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2487]

[2488]

DCM (2 ml) 중 중간체 77.2 (270 mg, 0.41 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.942 ml, 12.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (251 mg, 0.41 mmol, 정량적)을 갈색빛 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

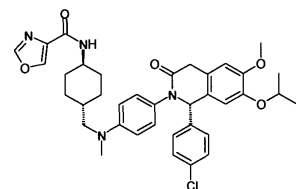
HPLC: $t_{Ret} = 1.77$ min; LC-MS: m/z 562.6 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.89 - 1.00 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 5.9, 3H), 1.21 - 1.33 (m, 5H), 1.51 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.06 - 3.14 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 19.6, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.52 - 6.60 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.36 (s, 4H).

[2489]

[2490]

실시예 78: 옥사졸-4-카르복실산 {4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미드.



[2491]

[2492]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 77.3 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 실온에서 4-옥사졸카르복실산 (4.8 mg, 0.043 mmol), Et₃N (0.010 ml, 0.071 mmol) 및 HATU (17.6 mg, 0.046 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 가열하고, 14시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 11 mg, 0.014 mmol, 40%)을 적색빛 고체로서 수득하였다.

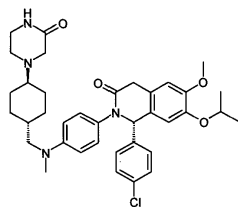
HPLC: $t_{Ret} = 2.14$ min; LC-MS: m/z 657.7 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.99 - 1.14 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 1.54 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.82 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 6.6$, 2H), 3.57 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.56 - 6.64 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.88 - 6.95 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.96 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

[2493]

[2494]

실시예 79: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2495]

[2496]

DCM (0.5 ml) 중 중간체 79.2 (49 mg, 0.063 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.097 ml, 1.261 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (0.5 ml) 중에 용해시킨 다음, Et₃N (0.088 ml, 0.63 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 19.4 mg, 0.026 mmol, 41%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

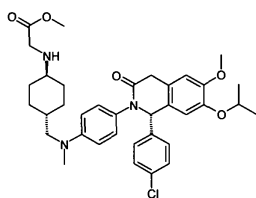
HPLC: $t_{Ret} = 1.76$ min; LC-MS: m/z 645.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

0.90 - 1.04 (m, 2H), 1.08 - 1.20 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.52 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.83 (m, 4H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 3.04 - 3.15 (m, 4H), 3.57 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.52 - 6.60 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.66 (br. s., 1H).

[2497]

[2498]

중간체 79.1: {4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.



[2499]

[2500]

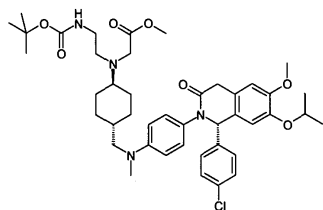
DCM (1.5 ml) 중 중간체 77.3 (100 mg, 0.178 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.050 ml, 0.356 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (0.018 ml, 0.196 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 추가의 Et₃N (0.050 ml, 0.356 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (0.018 ml, 0.196 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 중 7M NH₃ 9:1] 95:5 → 100% DCM / MeOH 중 7M NH₃ 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg, 0.118 mmol, 67%)을 황색 수지로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.68 (DCM / MeOH 중 7M NH₃ 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1.85$

min; LC-MS: m/z 634.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.83 - 1.01 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 3H), 1.74 - 1.86 (m, 2H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.06 - 3.13 (m, 2H), 3.29 - 3.35 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 19.8$, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 1H), 5.92 - 5.96 (m, 1H), 6.51 - 6.59 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.35 (s, 4H).

[2501]

[2502] 중간체 79.2: ((2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



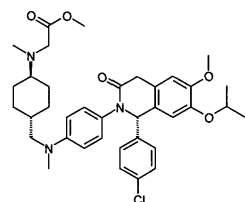
[2503]

[2504] DCM (2 ml) 중 중간체 79.1 (144 mg, 0.227 mmol)의 용액에 실온에서 N-Boc-2-아미노아세트알데히드 (72.3 mg, 0.454 mmol), AcOH (0.039 ml, 0.681 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (144 mg, 0.681 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하였다. 순수한 물질을 함유하는 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 수성 혼합물을 Na₂CO₃ 2M을 첨가하여 염기성화시키고, AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (142.6 mg, 0.183 mmol, 81%)을 황색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.20$ min; LC-MS: m/z 777.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.89 - 0.99 (m, 2H), 1.02 - 1.12 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.0, 3H), 1.22 (d, J = 6.0, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.49 - 1.74 (m, 6H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.86 - 2.93 (m, 2H), 3.05 - 3.10 (m, 2H), 3.28 (s, H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (d, J = 19.8, 1H), 4.39 - 4.48 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.44 - 6.50 (m, 1H), 6.51 - 6.58 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (s, 4H).

[2505]

[2506] 실시예 80: ({4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-메틸-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



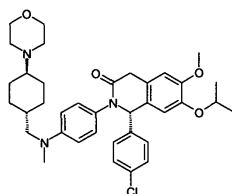
[2507]

[2508] DCM (0.5 ml) 중 중간체 79.1 (22 mg, 0.035 mmol)의 용액에 실온에서 AcOH (0.006 ml, 0.10 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.008 ml, 0.10 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (22.1 mg, 0.10 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 4.6 mg, 0.006 mmol, 17%)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.87$ min; LC-MS: m/z 648.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.96 - 1.11 (m, 2H), 1.19 (d, J = 5.9, 3H), 1.24 (d, J = 5.9, 3H), 1.36 - 1.54 (m, 2H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 2H), 2.76 (br. s., 3H), 2.89 (s, 3H), 3.10 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 1H), 3.57 (d, J = 20.1, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (d, J = 20.1, 1H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.54 - 6.62 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H).

[2509]

[2510] 실시예 81: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[메틸-(트랜스-4-모르폴린-4-일-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2511]

[2512]

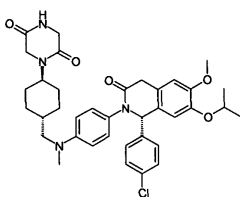
DMF (0.5 ml) 중 중간체 77.3 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 실온에서 K_2CO_3 (24.59 mg, 0.178 mmol) 및 비스 (2-브로모에틸) 에테르 (0.022 ml, 0.178 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, AcOEt로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 14.3 mg, 0.019 mmol, 54%)을 적색빛 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.86$ min; LC-MS: m/z 632.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.96 - 1.12 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.30 - 1.44 (m, 2H), 1.57 - 1.72 (m, 1H), 1.75 - 1.86 (m, 2H), 2.01 - 2.11 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.02 - 3.19 (m, 5H), 3.32 - 3.41 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.95 - 4.03 (m, 2H), 4.40 - 4.51 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.54 - 6.62 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H).

[2513]

[2514]

실시예 82: 1-{4-[(4-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-피페라진-2,5-디온.



[2515]

[2516]

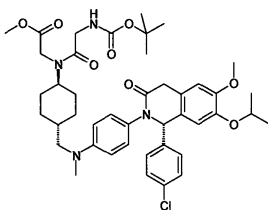
DCM (0.5 ml) 중 조 중간체 82.1 (45.1 mg)의 용액에 실온에서 TFA (0.182 ml, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (0.5 ml) 중에 용해시킨 다음, Et_3N (0.066 ml, 0.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 18 mg, 0.023 mmol, 49%, 2 단계에 걸침)을 무색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.99$ min; LC-MS: m/z 659.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.01 - 1.15 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.24 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.39 - 1.56 (m, 4H), 1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 6.6$, 2H), 3.57 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.90 (d, $J = 19.8$, 2H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 4.41 - 4.51 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.54 - 6.64 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 8.09 (br. s., 1H).

[2517]

[2518]

중간체 82.1: ((2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세트)-{4-[(4-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[2519]

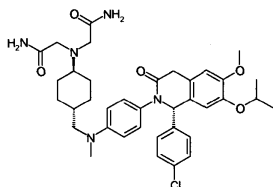
[2520]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 79.1 (30 mg, 0.047 mmol)의 용액에 실온에서 *tert*-부톡시카르보닐아미노-아세트산 (9.12 mg, 0.052 mmol), Et_3N (0.013 ml, 0.095 mmol) 및 HATU (23.38 mg, 0.061 mmol)를 연속적으로 첨가하였

다. 반응 혼합물을 50℃에서 가열하고, 2시간 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, Et₂O로 희석하고, 물 (2x)로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (45.1 mg)을 황색 수지로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2521] HPLC: $t_{Ret} = 2.67$ min; LC- MS: m/z 791.3 [M+H]⁺.

[2522] 실시예 83: 2-(카르바모일메틸)-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트아미드.



[2523]

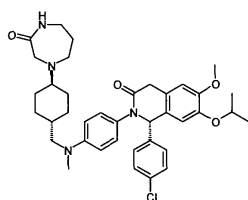
[2524] DMF (0.5 ml) 중 중간체 77.3 (20 mg, 0.036 mmol), 2-브로모아세트아미드 (15.7 mg, 0.114 mmol) 및 K₂CO₃ (14.8 mg, 0.107 mmol)의 현탁액을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 중 7M NH₃] 9:1] 95:5 → 100% DCM / MeOH 중 7M NH₃ 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 0.025 mmol, 71%)을 무색 고체로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.16 (DCM

/MeOH 중 7M NH₃ 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1.81$ min; LC-MS: m/z 676.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.87 - 1.01 (m, 2H), 1.05 - 1.16 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.1, 3H), 1.24 (d, J = 6.1, 3H), 1.50 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.81 (m, 4H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.97 (s, 4H), 3.05 - 3.12 (m, 2H), 3.57 (d, J = 19.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, J = 19.8, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.52 - 6.59 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 2H), 7.35 (s, 4H), 7.66 - 7.73 (m, 2H).

[2525]

[2526] 실시예 84: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(3-옥소-[1,4]디아제판-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노)-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2527]

[2528] MeOH (0.5 ml) 중 조 중간체 84.1 (41.9 mg)의 용액에 NH₄Cl (22.97 mg, 0.429 mmol) 및 포름산암모늄 (6.02 mg, 0.095 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공 하에 배기시키고 아르곤 (3x)으로 플러싱한 다음, Pd/C (1.016 mg, 0.01 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 밀봉하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 포름산암모늄 (18.05 mg, 0.286 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 AcOEt 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (0.5 ml) 중에 용해시킨 다음, Et₃N (0.062 ml, 0.44 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 12.8 mg, 0.017 mmol, 중간체 79.1로부터 35%)을 무색 고체로서 수득하였다.

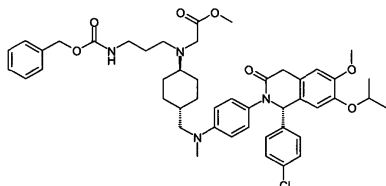
HPLC: $t_{Ret} = 1.81$ min; LC-MS: m/z 659.3

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.97 - 1.13 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.37 - 1.54 (m, 2H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 2.10 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 3.16 - 3.51 (m, 5H), 3.57 (d, *J* = 20.1, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 19.6, 1H), 4.09 - 4.21 (m, 1H), 4.40 - 4.52 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.53 - 6.62 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 8.30 - 8.40 (m, 1H).

[2529]

[2530]

중간체 84.1: ((3-벤질옥시카르보닐아미노-프로필)-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[2531]

[2532]

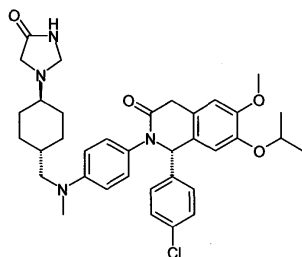
DCM (0.5 ml) 중 중간체 79.1 (30 mg, 0.047 mmol)의 용액에 실온에서 3-[(벤질옥시카르보닐)-아미노]프로피온알데히드 (11.76 mg, 0.057 mmol), AcOH (0.005 ml, 0.095 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (20.05 mg, 0.095 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (41.9 mg)을 황색 수지로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2533]

HPLC: $t_{Ret} = 2.25$ min; LC- MS: m/z 825.4 [M+H]⁺.

[2534]

실시예 85: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2535]

[2536]

EtOH (3 ml) 중 조 중간체 85.1 (135 mg) 및 포름알데히드 (물 중 37%, 0.156 ml, 2.1 mmol)의 용액을 80℃에서 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 150℃에서 진공 하에 14시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 22.5 mg, 0.030 mmol, 중간체 79.1로부터 14%)을 황색 고체로서 수득하였다.

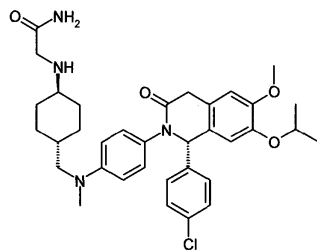
HPLC: $t_{Ret} = 1.89$ min; LC-MS: m/z 631.2

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.07 - 1.18 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.33 - 1.47 (m, 2H), 1.71 - 1.85 (m, 1H), 1.87 - 1.96 (m, 2H), 2.10 - 2.21 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 6.6, 2H), 3.26 - 3.29 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 20.3, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 20.3, 1H), 4.39 - 4.49 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.64 - 6.71 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.85 - 6.93 (m, 3H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

[2537]

[2538]

중간체 85.1: 2-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트아미드.



[2539]

[2540]

밀봉된 반응 플라스크에서, MeOH 중 7M NH₃ 용액 (3.35 ml) 중 중간체 79.1 (134 mg, 0.21 mmol)의 용액을 70℃에서 가열하고, 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (135 mg)을 오렌지색 수지로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.85$ min; LC-MS: m/z 619.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.95 - 1.14 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.26 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.64 - 1.80 (m, 3H), 1.90 - 1.98 (m, 2H), 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 20.1$, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.02 (d, $J = 20.5$, 1H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.59 - 6.65 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 3H), 7.13 - 7.18 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

[2541]

[2542]

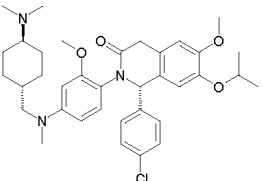
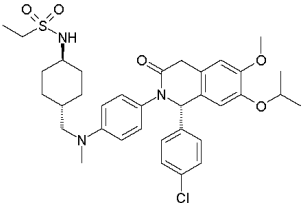
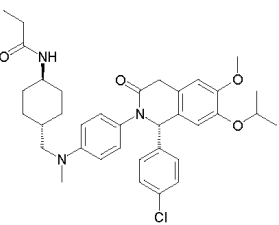
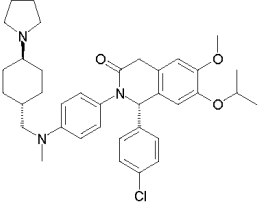
실시예 86.

[2543]

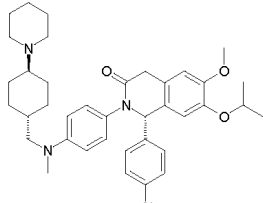
화합물 86a 내지 86e를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (또는 유사하게 제조된 유사체)과, 중간체 75.8과 유사하게 제조된 다양한 브로모- 또는 아이오도-아릴 중간체를 반응시켜 수득하였다. 화합물 86f 및 86g를 실시예 77 및 실시예 78과 유사하게 중간체 77.3 (또는 유사하게 제조된 유사체)과 다양한 술폰일 클로라이드, 아실 클로라이드 또는 카르복실산을 반응시켜 수득하였다. 화합물 86h 및 86i를 실시예 81과 유사하게 중간체 77.3 (또는 유사하게 제조된 유사체)과 다양한 비스-할로젠화 알킬 유사체를 반응시켜 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS / NMR
86a		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{5-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.83$; LC-MS: m/z 591.6 [M+H] ⁺ .
86b		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-3-메틸-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온 NVP-CEX461-AI-1 HPLC: $t_{Ret} = 1.61$; LC-MS: m/z 604.7 [M+H] ⁺ .
86c		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{6-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.56$; LC-MS: m/z 591.7 [M+H] ⁺ .
86d		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-3-플루오로-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.98$; LC-MS: m/z 608.7 [M+H] ⁺ .

[2544]

86e		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.92$; LC-MS: m/z 620.3 $[M+H]^+$.
86f		에탄술폰산 {4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸-트랜스-시클로헥실}-아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.25$; LC-MS: m/z 654.7 $[M+H]^+$.
86g		N-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노]-메틸-트랜스-시클로헥실}-프로피온아미드. HPLC: $t_{Ret} = 2.13$; LC-MS: m/z 618.3 $[M+H]^+$.
86h		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[메틸-(트랜스-4-피롤리딘-1-일-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.89$; LC-MS: m/z 616.4 $[M+H]^+$.

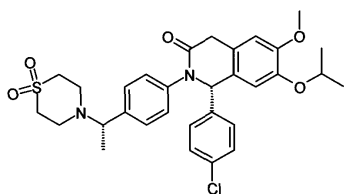
[2545]

86i		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[메틸-(트랜스-4-피롤리딘-1-일-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.92$; LC-MS: m/z 630.4 $[M+H]^+$.
-----	---	--

[2546]

[2547]

실시예 87: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(S)-1-(1,1-디옥소-1람다^{6*}-티오모르폴린-4-일)-에틸]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2548]

[2549]

표제 화합물 (TFA 염, 11.9 mg, 0.017 mmol, 20%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (30 mg, 0.087 mmol) 및 중간체 87.1 (41.4 mg, 0.13 mmol)로부터 담황색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC

(워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

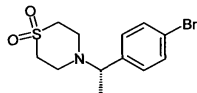
HPLC: $t_{Ret} = 1.90$ min; LC-MS: m/z 583.5

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.23 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.28 (d, $J = 6.1$, 1H), 1.53 (d, $J = 6.6$, 1H), 3.21 (br. s., 8H), 3.77 (d, $J = 20.3$, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 20.3$, 1H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 4.42 - 4.52 (spt, $J = 5.9$, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 4H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H).

[2550]

[2551]

중간체 87.1: 4-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-티오모르폴린 1,1-디옥사이드.



[2552]

[2553]

EtOH (4.0 ml) 중 (S)-1-(4-브로모페닐)에탄아민 (0.144 ml, 1.0 mmol) 및 비닐술폰에탄 (0.100 ml, 1.0 mmol)의 용액을 100℃에서 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헵탄 / AcOEt 95:5 내지 4:6)에 의해 정제하여 표제 화합물 (256 mg, 0.804 mmol, 80 % 수율)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하자 무색 고체로 결정화되었다.

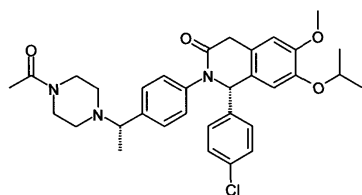
TLC: $R_F = 0.40$ (헵탄 / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 1.29$

min; LC-MS: m/z 320.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.39 (d, $J = 6.8$, 3H), 2.92 - 3.09 (m, 8H), 3.76 (q, $J = 6.8$, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H).

[2554]

[2555]

실시예 88: (S)-2-{4-[(S)-1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2556]

[2557]

표제 화합물 (TFA 염, 18.3 mg, 0.027 mmol, 26%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (36 mg, 0.104 mmol) 및 중간체 88.3 (48.6 mg, 0.156 mmol)으로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

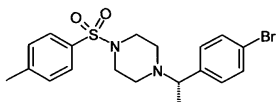
HPLC: $t_{Ret} = 1.76$ min; LC-MS: m/z 576.5 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.22 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.25 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.53 - 1.68 (m, 3H), 2.01 (br. s., 3H), 2.69 - 3.20 (m, 4H), 3.56 - 3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.90 - 4.08 (m, 1H), 4.36 - 4.61 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 6H), 7.44 - 7.54 (m, 2H).

[2558]

[2559]

중간체 88.1: 1-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-4-(톨루엔-4-술폰일)-피페라진.



[2560]

[2561]

DIPEA (0.873 ml, 5.0 mmol) 중 (S)-1-(4-브로모페닐)에탄아민 (0.36 ml, 2.50 mmol) 및 N,N-비스(2-클로로에틸)-4-메틸벤젠술포나미드 (864 mg, 2.62 mmol)의 혼합물을 125℃에서 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, DCM (30 ml)으로 희석하고, 물 (40 ml) 중 Na₂CO₃ 2M으로 세척하였다. 수성 상을 추가로 DCM (3 x 20 ml)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. AcOEt를 헵탄 중 조의 뜨거운 혼합물에 완전히 용해될 때까지 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였고, 그 동안 침전이 발생하였다. 혼합물을 0℃ (빙조)로 30분 동안 냉각시킨 다음, 여과하였다. 고체를 헵탄으로 세척하고, 공기 하에, 그리고 최종적으로 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (810

mg, 1.91 mmol, 77 % 수율)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

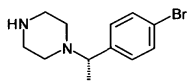
HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.66$ min; LC-MS: m/z

425.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.29 (d, J = 6.8, 3H), 2.41 - 2.50 (m, 5H), 2.52 - 2.61 (m, 2H), 2.93 - 3.05 (m, 4H), 3.34 (q, J = 6.7, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 2H).

[2562]

[2563]

중간체 88.2: 1-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-피페라진.



[2564]

[2565]

TFA (1.46 ml, 18.95 mmol) 중 중간체 88.1 (802 mg, 1.89 mmol)의 용액에 실온에서 H₂SO₄ (0.707 ml, 13.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 가열하고, 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, AcOEt로 희석하고, 물 중 Na₂CO₃ 2M (2 x) 및 염수로 조심스럽게 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 조 표제 화합물 (479.6 mg, 1.728 mmol, 91 % 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

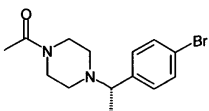
HPLC:

$t_{\text{Ret}} = 0.86$ min; LC-MS: m/z 269.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.33 (d, J = 6.6, 3H), 2.29 - 2.39 (m, 2H), 2.40 - 2.53 (m, 2H), 2.84 - 2.90 (m, 4H), 3.32 (q, J = 6.8, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 2H).

[2566]

[2567]

중간체 88.3: 1-{4-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-에탄논.



[2568]

[2569]

DCM (1.8 ml) 중 중간체 88.2 (103 mg, 0.371 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (0.155 ml, 1.113 mmol) 및 아세트릴 클로라이드 (0.066 ml, 0.928 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, AcOEt (20 ml)로 희석하고, 물 (10 ml) 중 Na₂CO₃ 2M로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, [헵탄 / DCM 1:1] / TBME (MeOH 중 5% 7M NH₃ 함유) 95:5 내지 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (108 mg, 0.347 mmol, 93 % 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

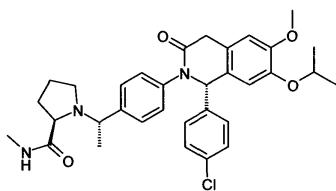
HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.01$ min;

LC-MS: m/z 311.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (d, J = 6.6, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.29 - 2.54 (m, 4H), 3.37 (q, J = 6.8, 1H), 3.43 (t, J = 5.1, 2H), 3.52 - 3.68 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H).

[2570]

[2571]

실시예 89: (R)-1-((S)-1-(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-에틸)-피롤리딘-2-카복실산 메틸아미드.



[2572]

[2573]

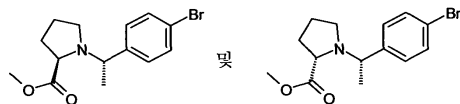
DMF (0.5 ml) 중 중간체 89.4 (TFA 염, 8.7 mg, 0.013 mmol)의 용액에 실온에서 메틸아민 (THF 중 2M, 0.077 ml, 0.155 mmol), Et₃N (0.004 ml, 0.031 mmol) 및 HATU (11.8 mg, 0.031 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 가열하고, 14시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 4.8 mg, 0.007 mmol, 54%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2574] HPLC: $t_{Ret} = 1.76$ min; LC-MS: m/z 576.5 $[M+H]^+$.

[2575] 중간체 89.1: (R)-1-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[2576] 및

[2577] 중간체 89.2: (S)-1-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르.



[2578]

[2579] 하기 절차는 문헌 [W.A.J. Starmans, R.W.A. Walgers, L. Thijs, R. de Gelder, J.M.M. Smits, and B. Zwanenburg, Tetrahedron 54 (1998) 4991-5004]에 따랐다. MeCN (7 ml) 및 물 (0.7 ml) 중 메틸 2,5-디브로모펜타노에이트 (0.401 ml, 2.56 mmol) 및 K_2CO_3 (706 mg, 5.11 mmol)의 혼합물에 MeCN (3.5 ml) 중 (S)-1-(4-브로모페닐)에탄아민 (0.405 ml, 2.81 mmol)의 용액을 80℃에서 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 추가로 80℃에서 14시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, AcOEt (50 ml)로 희석하고, 물 (40 ml)로 세척하였다. 수성 상을 추가로 AcOEt로 추출하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 정제하고, 두개의 부분이성질체를 역상 정제용 HPLC (구배 용리, MeCN / 물 (20 mM 포름산암모늄 함유)에 의해 분리하였다. 순수한 물질을 함유하는 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 수성 혼합물을 Na_2CO_3 2M을 첨가하여 염기성화시키고, AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다. 중간체 89.1: 240 mg, 0.77 mmol, 30%;

HPLC:

$t_{Ret} = 1.15$ min, $t_{Ret} = 4.07$ min; LC-MS: m/z 314.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.76 - 1.99 (m, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 1H), 2.52 (q, $J = 8.1$, 1H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.4$, 3.5, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.66 (q, $J = 6.6$, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H).

[2580]

[2581] 중간체 89.2: 222 mg, 0.71 mmol, 28%;

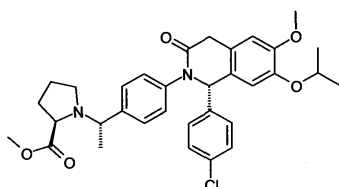
HPLC: $t_{Ret} =$

1.15 min, $t_{Ret} = 5.18$ min; LC-MS: m/z 314.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.36 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.93 - 3.02 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 9.2$, 4.0, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (q, $J = 6.6$, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H).

[2582]

[2583] 1H NMR 스펙트럼과 공개된 1H NMR 데이터의 밀접한 유사체를 비교함으로써 각각의 부분이성질체의 구조를 확인하였다 (문헌 [R. Almansa, D. Guijarro and M. Yus Tetrahedron: Asymmetry 18, 2007, 2828-840] 참조).

[2584] 중간체 89.3: (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르.

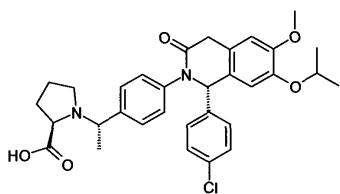


[2585]

[2586] 표제 화합물 (TFA 염, 50.3 mg, 0.073 mmol, 36%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (70 mg, 0.20 mmol) 및 중간체 89.1 (95 mg, 0.30 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2587] HPLC: $t_{Ret} = 1.85$ min; LC-MS: m/z 577.5 $[M+H]^+$.

- [2588] 중간체 89.4: (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피롤리딘-2-카르복실산.



[2589]

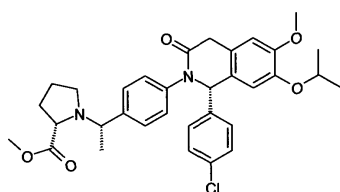
- [2590] MeOH (1 ml) 및 물 (0.25 ml) 중 중간체 89.3 (TFA 염, 50.3 mg, 0.073 mmol) 및 LiOH 1수화물 (22 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 60°C에서 가열하고, 14시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물 (TFA 염, 12.4 mg, 0.018 mmol, 25%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2591]

HPLC: $t_{Ret} = 1.85$ min; LC-MS: m/z 563.6 $[M+H]^+$.

[2592]

실시예 90: (S)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르.



[2593]

- [2594] 표제 화합물 (TFA 염, 20.5 mg, 0.030 mmol, 34%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (30 mg, 0.087 mmol) 및 중간체 89.2 (40.6 mg, 0.13 mmol)로부터 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

[2595]

HPLC: $t_{Ret} = 1.86$ min; LC-MS: m/z 577.6 $[M+H]^+$.

[2596]

실시예 91.

[2597]

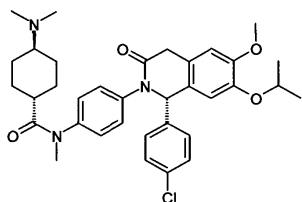
화합물 91a 내지 91c를 실시예 87 및 실시예 88과 유사하게 중간체 75.6과 중간체 87.1 또는 중간체 88.3과 유사하게 제조된 다양한 브로모- 또는 아이오도-아릴 중간체를 반응시켜 수득하였다.

#	구조	명칭 / HPLC / MS / NMR
91a		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(1R)-1-(1,1-디옥소-1 램다*6*-티오모르폴린-4-일)-에틸]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.91$; LC-MS: m/z 583.5 [M+H] ⁺ .
91b		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[1-(1,1-디옥소-1 램다*6*-티오모르폴린-4-일)-시클로프로필]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 2.42$; LC-MS: m/z 595.6 [M+H] ⁺ .
91c		(S)-2-{4-[1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-시클로프로필]-페닐}-7-(4-클로로-페닐)-6-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.79$; LC-MS: m/z 588.6 [M+H] ⁺ .

[2598]

[2599]

실시예 92: 트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥산카르복실산 {4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸아미드.



[2600]

[2601]

표제 화합물 (TFA 염, 19.4 mg, 0.027 mmol, 19%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (50 mg, 0.145 mmol) 및 중간체 92.2 (58.9 mg, 0.174 mmol)로부터 담황색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

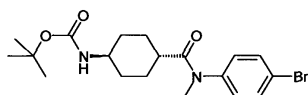
HPLC: $A_{t_{Ret}} = 1.85$ min; LC-

MS: m/z 604.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.01 - 1.18 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.39 - 1.57 (m, 2H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.87 - 2.01 (m, 2H), 2.06 - 2.22 (m, 1H), 2.61 - 2.72 (2s, 6H), 3.02 - 3.21 (m, 4H), 3.65 (d, *J* = 19.8, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 19.6, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24 - 7.42 (m, 8H).

[2602]

[2603]

중간체 92.1: {4-[(4-브로모-페닐)-메틸-카르바모일]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2604]

[2605]

DMF 중 트랜스-4-(Boc-아미노)시클로헥산카르복실산 (148 mg, 0.608 mmol)의 용액에 실온에서 4-브로모-N-메틸

아닐린 (0.084 ml, 0.669 mmol), Et₃N (0.170 ml, 1.217 mmol) 및 HATU (278 mg, 0.730 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열한 다음, 추가의 HATU (278 mg, 0.730 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TBME로 희석하고, 물 중 HCl 2M 및 물 중 Na₂CO₃ 2M로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (구배 용리, 0.1% TFA를 함유하는 H₂O / MeCN 8:8 → 2:8)에 의해 정제하여 표제 화합물 (97 mg, 0.236 mmol, 39%)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 2.38$ min; LC-MS: m/z 411.4 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.73 - 0.99 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.32 - 1.45 (m, 3H), 1.55 -

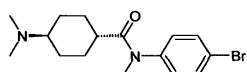
1.76 (m, 4H), 1.86 - 2.15 (m, 1H), 3.11 (br. s., 3H), 6.56 (br. s., 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H),

7.61 - 7.69 (m, 2H).

[2606]

[2607]

중간체 92.2: 트랜스-4-디메틸아미노-시클로헥산카르복실산 (4-브로모-페닐)-메틸-아미드.



[2608]

[2609]

표제 화합물 (65 mg, 0.192 mmol, 82%)을 중간체 75.8과 유사하게 중간체 92.1 (96 mg, 0.233 mmol)로부터 황색 수지로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 중 7M NH₃ 9:1] 95:5 → 100% DCM / MeOH 중 7M NH₃ 9:1)에 의해 수행하였다.

TLC: R_F = 0.40 (DCM / 7M NH₃ in MeOH 9:1);

HPLC: $t_{Ret} = 1.23$ min; LC-MS: m/z 339.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.70 -

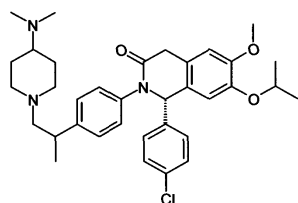
1.01 (m, 2H), 1.31 - 1.46 (m, 2H), 1.59 - 1.78 (m, 4H), 1.94 - 2.19 (m, 8H), 3.11 (br. s.,

3H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 7.57 - 7.74 (m, 2H).

[2610]

[2611]

실시예 93: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-메틸-에틸]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2612]

[2613]

표제 화합물 (25 mg, 0.042 mmol, 27%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (54 mg, 0.156 mmol) 및 중간체 93.4 (61 mg, 0.187 mmol)로부터 무색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다. 정제된 화합물 (TFA 염)을 MeOH 중에 용해시키고, 염기성 이온 교환 수지 (폴리머 래보러토리즈(Polymer Laboratories)로부터의 PL-HCO₃ MP SPE)를 통해 용리하여 TFA 염을 제거하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.77$ min; LC-MS: m/z 590.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.14 (d, J = 6.6, 3H), 1.20 (d, J = 5.9, 3H), 1.24 (d, J =

5.9, 3H), 1.27 - 1.33 (m, 1H), 1.62 - 1.70 (m, 2H), 1.74 - 2.01 (m, 3H), 2.28 - 2.35 (m,

2H), 2.79 - 2.95 (m, 4H), 3.60 (d, J = 19.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.83 - 3.92 (m, 1H), 4.41 -

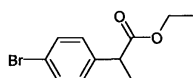
4.51 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 3H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.33 -

7.38 (m, 4H).

[2614]

[2615]

중간체 93.1 2-(4-브로모-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르.



[2616]

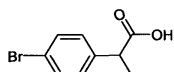
[2617]

무수 DMF (20 ml) 중 에틸 4-브로모페닐아세테이트 (2 g, 8.23 mmol)의 용액에 0℃ (빙조)에서 NaH (광유 중 60%, 0.494 g, 12.34 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 슬러리를 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, MeI

(0.643 ml, 10.28 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액을 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 혼합물을 AcOEt (2x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, 헵탄 / AcOEt 99:1 내지 8:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 (777.8 mg, 3.03 mmol, 37% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.64$ (헵탄 / AcOEt 3:1); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.60$ min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.13 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.37 (d, $J = 7.1$, 3H), 3.79 (q, $J = 7.1$, 1H), 3.98 - 4.12 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H).

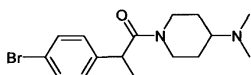
중간체 93.2 2-(4-브로모-페닐)-프로피온산.



표제 화합물 (263 mg, 1.15 mmol, 98%)을 중간체 1.2와 유사하게 중간체 93.1 (300 mg, 1.17 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.90$ min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.34 (d, $J = 7.1$, 3H), 3.69 (q, $J = 7.1$, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 12.42 (s, 1H).

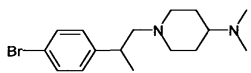
중간체 93.3 2-(4-브로모-페닐)-1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-프로판-1-온.



표제 화합물 (370 mg, 1.09 mmol, 96%)을 중간체 92.1과 유사하게 중간체 93.2 (259 mg, 1.13 mmol) 및 4-(디메틸아미노)-피페리딘 (174 mg, 1.36 mmol)으로부터 황색 수지로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, DCM / MeOH 중 7M NH_3 99:1 → 9:1)에 의해 수행하였다.

TLC: $R_f = 0.49$ (DCM / MeOH 중 7M NH_3 9:1); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.28$ min; LC-MS: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.26 - 1.05 (m, 1H), 1.14 - 1.37 (m, 4H), 1.38 - 1.77 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.22 - 2.38 (m, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.61 - 3.00 (m, 1H), 3.80 - 3.99 (m, 1H), 4.07 - 4.19 (m, 1H), 4.30 - 4.46 (m, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H).

중간체 93.4 {1-[2-(4-브로모-페닐)-프로필]-피페리딘-4-일}-디메틸-아민.



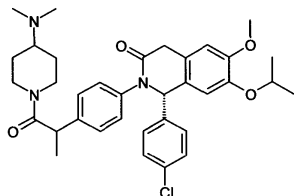
무수 THF (3 ml) 중 중간체 93.3 (221 mg, 0.651 mmol)의 용액에 실온에서 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (THF 중 1M, 3.26 ml, 3.26 mmol) 및 몇 방울의 디옥산 중 4M HCl 을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 가열하고, 2시간 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 2M 수성 HCl 용액 (6.5 ml)을 첨가하여 조심스럽게 킨칭하였다. 혼합물을 100℃에서 가열하고, 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, AcOEt 로 희석하고, 2M 수성 Na_2CO_3 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 역상 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 물 + 0.1% TFA / MeCN + 0.1% TFA 98:2 내지 6:4)에 의해 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 수집하고, 고체 Na_2CO_3 을 첨가하여 염기성화시키고, AcOEt 로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (127 mg, 0.39 mmol, 60% 수율)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하자 무색 고체로 결정화되었다.

HPLC: $t_{Ref} = 1.10$ min; LC-MS: m/z 325.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.14 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.19 - 1.35 (m, 2H), 1.61 - 1.70 (m, 2H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.33 (d, $J = 7.6$, 2H), 2.79 - 2.88 (m, 2H), 2.92 (q, $J = 7.1$, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H).

[2630]

[2631]

실시예 94: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-메틸-2-옥소-에틸]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2632]

[2633]

표제 화합물 (TFA 염, 11.6 mg, 0.019 mmol, 13%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (50 mg, 0.145 mmol) 및 중간체 93.3 (58.9 mg, 0.174 mmol)으로부터 담황색 고체로서 수득하였다. 조 물질의 정제를 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 수행하였다.

HPLC: $t_{Ref} = 1.91$ min; LC-MS: m/z 604.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.14 - 1.32 (m, 10H), 1.37 - 2.03 (m, 3H), 2.41 - 2.62 (m, 3H), 2.62 - 3.04 (m, 4H), 3.25 - 3.39 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 19.8$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 3.96 - 4.20 (m, 2H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 6.05 - 6.12 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.03 - 7.18 (m, 3H), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 4H).

[2634]

[2635]

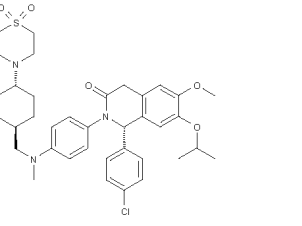
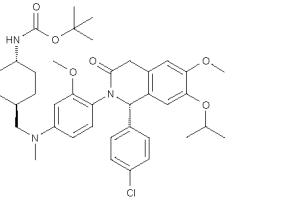
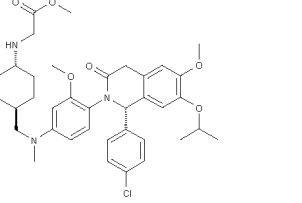
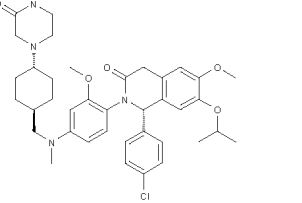
실시예 95, 101, 104, 105, 106, 107, 112, 117, 118, 119, 126, 130, 132, 138, 139, 144, 147, 149, 150, 152, 153, 172, 174, 175, 180, 183, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 216, 226, 227, 228 및 중간체 123.1, 137.1, 163.1, 164.2, 169.1, 176.2, 177.2, 178.1, 192.2, 201.1, 215.2, 219.1을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (또는 유사하게 제조된 유사체)의 반응에 의해 수득하였다.

[2636]

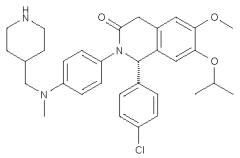
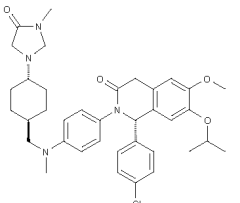
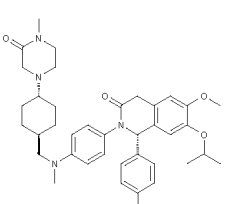
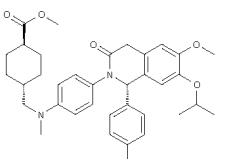
실시예 96, 98, 182, 188 및 중간체 166.2, 185.2, 186.1, 187.2, 189.3을 실시예 1과 유사하게 중간체 96.1 (또는 유사하게 제조된 유사체)의 반응에 의해 수득하였다.

	구조	명칭 / HPLC / MS
95		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-이미다졸-1 일메틸-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.686$; LC-MS: m/z 502.4 $[M+H]^+$.
96		1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.166$; LC-MS: m/z 483.4 $[M+H]^+$.
98		N-{4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 7.338$; LC-MS: m/z 547.1 $[M+H]^+$.
99		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-메틸아미노-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.878$; LC-MS: m/z 451.4 $[M+H]^+$.

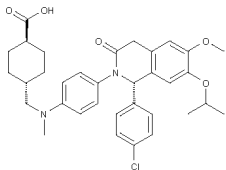
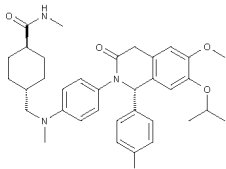
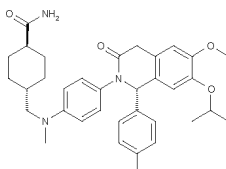
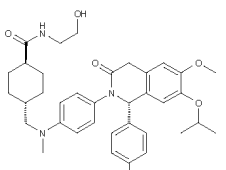
[2637]

100		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-[(1,1-디옥소-1 람다*6*-티오모르폴린-4-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노)-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.02$; LC-MS: m/z 680.2 $[M+H]^+$.</p>
101		<p>{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-메톡시-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르복산 tert-부틸 에스테르.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.84$; LC-MS: m/z 692.2 $[M+H]^+$.</p>
102		<p>{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-1,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-메톡시-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1.99$; LC-MS: m/z 664.3 $[M+H]^+$.</p>
103		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(2-메톡시-4-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1.91$; LC-MS: m/z 675.3 $[M+H]^+$.</p>

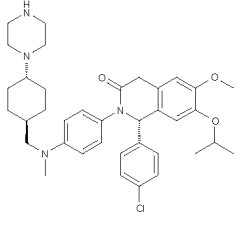
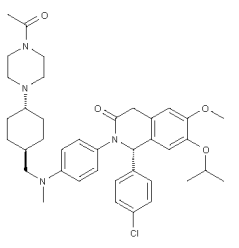
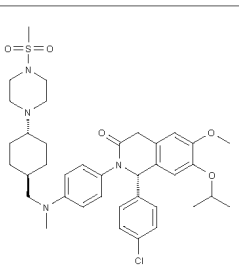
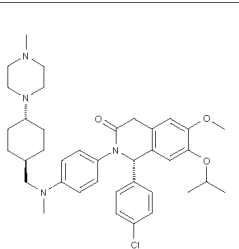
[2638]

104		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-(메틸-피페리딘-4-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^A = 1.94$; LC-MS: m/z 548.2 $[M+H]^+$.
105		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^F = 1.164$; LC-MS: m/z 645.5 $[M+H]^+$.
106		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^E = 4.57$; LC-MS: m/z 659.2 $[M+H]^+$.
107		4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르. HPLC: $t_{Ret}^G = 7.244$; LC-MS: m/z 605.4 $[M+H]^+$.

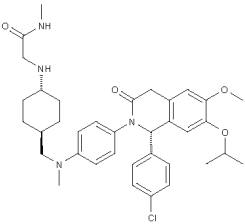
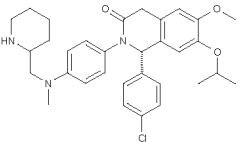
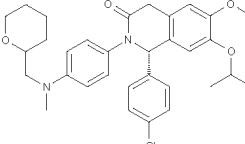
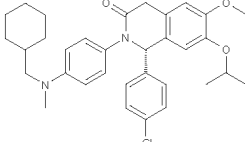
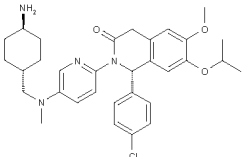
[2639]

108		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6.443$; LC-MS: m/z 591.4 $[M+H]^+$.</p>
109		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산 메틸아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.12$; LC-MS: m/z 604.2 $[M+H]^+$.</p>
110		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산 아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.03$; LC-MS: m/z 590.2 $[M+H]^+$.</p>
111		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1.98$; LC-MS: m/z 634.2 $[M+H]^+$.</p>

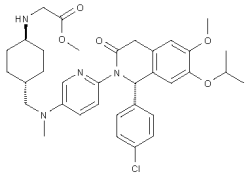
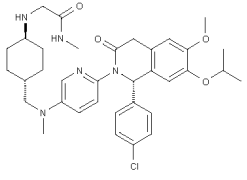
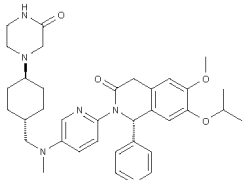
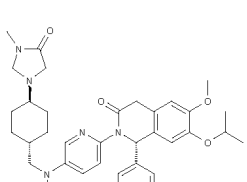
[2640]

112		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[메틸-(4-피페라진-1-일-트랜스-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.76$; LC-MS: m/z 631.3 $[M+H]^+$.
113		(S)-2-(4-{[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-페닐)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.89$; LC-MS: m/z 673.3 $[M+H]^+$.
114		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-(4-{[4-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.97$; LC-MS: m/z 709.4 $[M+H]^+$.
115		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.78$; LC-MS: m/z 645.5 $[M+H]^+$.

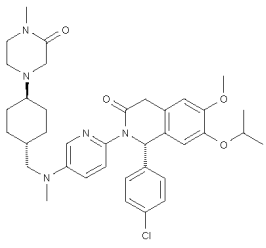
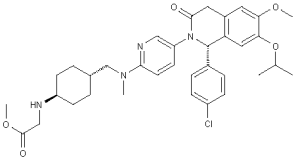
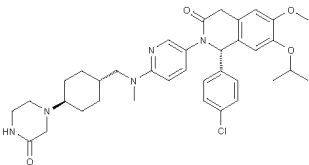
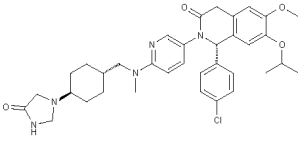
[2641]

116		<p>2-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1.86$; LC-MS: m/z 633.2 $[M+H]^+$.</p>
117		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-(메틸-피페리딘-2-일메틸-아미노)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1.93$; LC-MS: m/z 548.4 $[M+H]^+$.</p>
118		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-(메틸-(테트라히드로-피란-2-일-메틸)-아미노)-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.41$; LC-MS: m/z 549.4 $[M+H]^+$.</p>
119		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(시클로헥실메틸-메틸-아미노)-페닐]-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2.70$; LC-MS: m/z 547.5 $[M+H]^+$.</p>
120		<p>(S)-2-{5-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p>

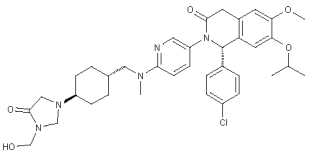
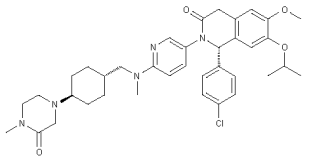
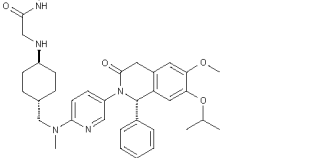
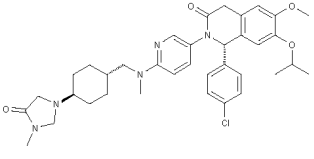
[2642]

		HPLC: $t_{Ret} = 0.98$; LC-MS: m/z 563.4 $[M+H]^+$.
121		{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 1.204$; LC-MS: m/z 635.5 $[M+H]^+$.
122		2-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 1.080$; LC-MS: m/z 634.2 $[M+H]^+$.
123		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.082$; LC-MS: m/z 646.2 $[M+H]^+$.
124		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.236$; LC-MS: m/z 646.4 $[M+H]^+$.

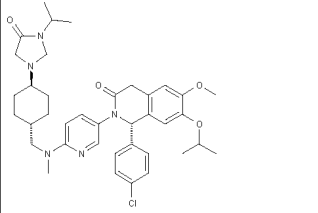
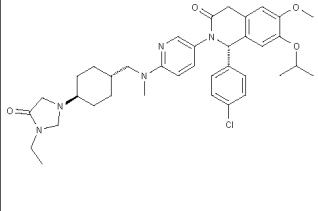
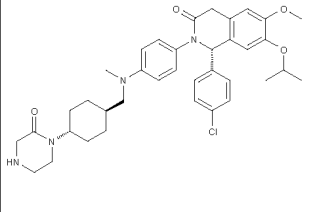
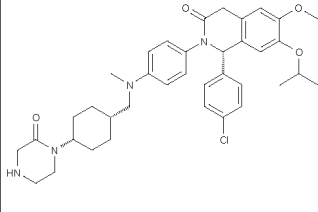
[2643]

125		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.019$; LC-MS: m/z 660.4 $[M+H]^+$.
126		{4-[(5-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 5.334$; LC-MS: m/z 635.4 $[M+H]^+$.
127		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.162$; LC-MS: m/z 646.2 $[M+H]^+$.
128		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 0.99$; LC-MS: m/z 632.2 $[M+H]^+$.

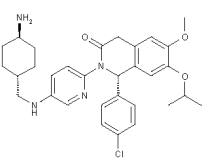
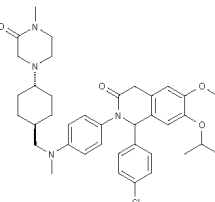
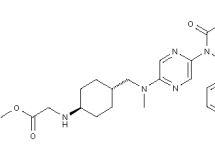
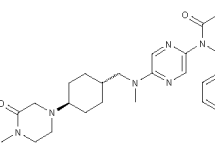
[2644]

129		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(6-[[4-(3-히드록시메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노]-피리딘-3-일)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^Q = 1.01$; LC-MS: m/z 662.5 $[M+H]^+$.</p>
130		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^Q = 5.252$; LC-MS: m/z 660.5 $[M+H]^+$.</p>
131		<p>2-{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-N-이소프로필-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^H = 1.21$; LC-MS: m/z 662.3 $[M+H]^+$.</p>
132		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^Q = 5.269$; LC-MS: m/z 646.5 $[M+H]^+$.</p>

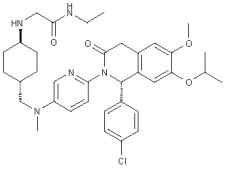
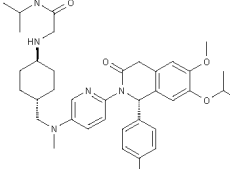
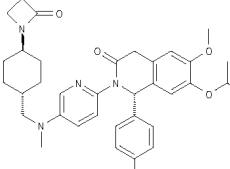
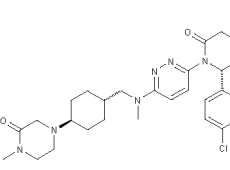
[2645]

133		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-(6-[[4-(3-이소프로필-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-피리딘-3-일)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^H = 1.40$; LC-MS: m/z 674.2 $[M+H]^+$.
134		(S)-1-(4-클로로-페닐)-3-(6-[[4-(3-에틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-피리딘-3-일)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^G = 5.343$; LC-MS: m/z 660.3 $[M+H]^+$.
135		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^H = 1.54$; LC-MS: m/z 646.3 $[M+H]^+$.
136		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(2-옥소-피페라진-1-일)-시스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret}^H = 1.52$; LC-MS: m/z 645.3 $[M+H]^+$.

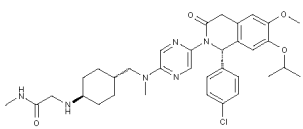
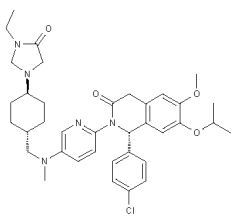
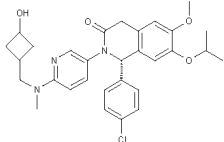
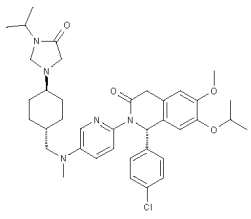
[2646]

137		<p>(S)-2-{5-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-아미노]-피리딘-2-일}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 0.937$; LC-MS: m/z 549.4 $[M+H]^+$.</p>
138		<p>1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4.737$; LC-MS: m/z 659.2 $[M+H]^+$.</p>
139		<p>{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5.36$; LC-MS: m/z 636.5 $[M+H]^+$.</p>
140		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5.167$; LC-MS: m/z 661.5 $[M+H]^+$.</p>

[2647]

141		<p>2-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노}-메틸-트랜스-시클로헥실아미노}-N-에틸-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1.016$; LC-MS: m/z 648.5 $[M+H]^+$.</p>
142		<p>2-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노}-메틸-트랜스-시클로헥실아미노}-N-이소프로필-아세트아미드.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1.035$; LC-MS: m/z 662.5 $[M+H]^+$.</p>
143		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-트랜스-시클로헥실-메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1.294$; LC-MS: m/z 617.4 $[M+H]^+$.</p>
144		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리다진-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4.465$; LC-MS: m/z 661.5 $[M+H]^+$.</p>

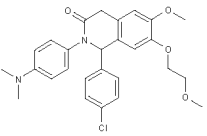
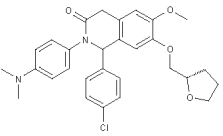
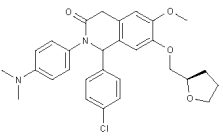
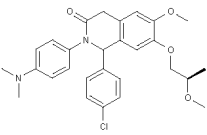
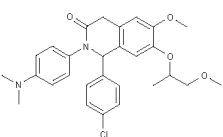
[2648]

145		2-{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노}-N-메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 5.14$; LC-MS: m/z 635.5 $[M+H]^+$.
146		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(5-[[4-(3-에틸-4-옥소-이미다졸리딘 1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노]-피리딘-2-일)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $F_{tRet} = 1.132$; LC-MS: m/z 660.3 $[M+H]^+$.
147		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{6-[(3-히드록시-시클로부틸메틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $F_{tRet} = 0.989$; LC-MS: m/z 536.4 $[M+H]^+$.
148		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-(5-[[4-(3-이소프로필-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실-메틸]-메틸-아미노]-피리딘-2-일)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $F_{tRet} = 1.165$; LC-MS: m/z 674.3 $[M+H]^+$.

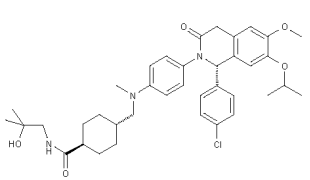
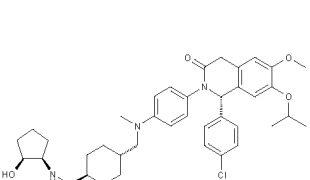
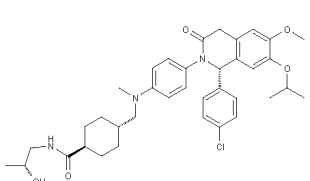
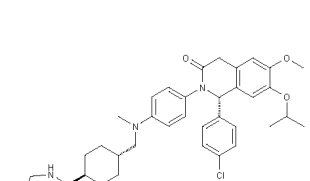
[2649]

149		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.202$; LC-MS: m/z 647.2 $[M+H]^+$.
150		{4-[(2-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리미딘-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 5.07$; LC-MS: m/z 636.4 $[M+H]^+$.
151		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.02$; LC-MS: m/z 505.4 $[M+H]^+$.
152		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-1-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리미딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.929$; LC-MS: m/z 661.5 $[M+H]^+$.
153		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리다진-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.102$; LC-MS: m/z 647.2 $[M+H]^+$.

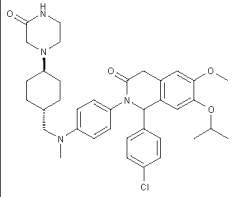
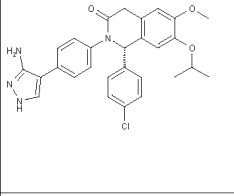
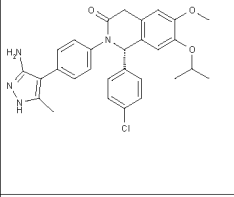
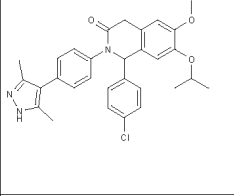
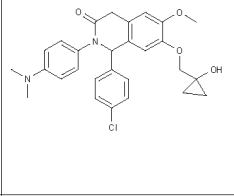
[2650]

		1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.497$; LC-MS: m/z 647 $[M+H]^+$.
154		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.577$; LC-MS: m/z 481.4 $[M+H]^+$.
155		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)-메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.72$; LC-MS: m/z 507.1 $[M+H]^+$.
156		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-[(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)-메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.737$; LC-MS: m/z 507.3 $[M+H]^+$.
157		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-((R)-2-메톡시-프로폭시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.340$; LC-MS: m/z 495.3 $[M+H]^+$.
158		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-((-2-메톡시-1-메틸-에톡시))-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.11$; LC-MS: m/z 495.2 $[M+H]^+$.

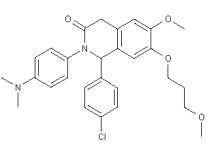
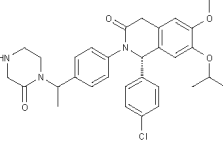
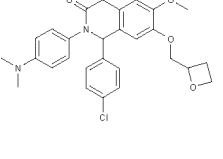
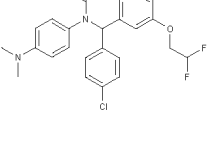
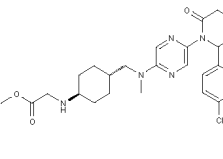
[2651]

159		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산-카르복실산 (2-히드록시-2-메틸-프로필)-아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6.496$; LC-MS: m/z 662.5 $[M+H]^+$.</p>
160		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산-카르복실산 ((1R,2S) 2-히드록시-시클로펜틸)-아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6.420$; LC-MS: m/z 674.6 $[M+H]^+$.</p>
161		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산-카르복실산 ((1R) 2-히드록시-프로필)-아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6.305$; LC-MS: m/z 648.2 $[M+H]^+$.</p>
162		<p>4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산 ((S) 2-히드록시-프로필)-아미드.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6.111$; LC-MS: m/z 648.2 $[M+H]^+$.</p>

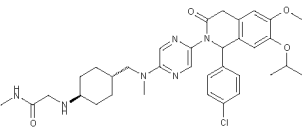
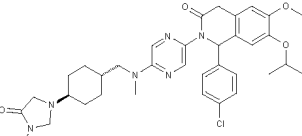
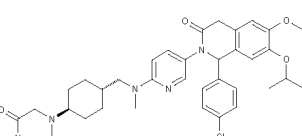
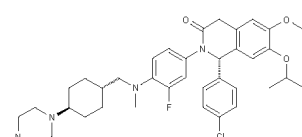
[2652]

163		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸}-아미노)-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 8.718$; LC-MS: m/z 645.2 $[M+H]^+$.
164		(S)-2-[4-(3-아미노-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.802$; LC-MS: m/z 503.4 $[M+H]^+$.
165		(S)-2-[4-(3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.662$; LC-MS: m/z 517.4 $[M+H]^+$.
166		1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.823$; LC-MS: m/z 516.3 $[M+H]^+$.
167		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-(1-히드록시-시클로프로필메톡시)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.795$; LC-MS: m/z 493.4 $[M+H]^+$.

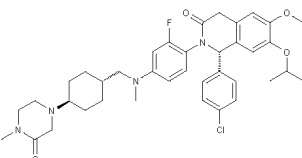
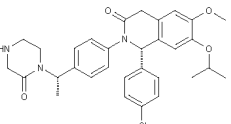
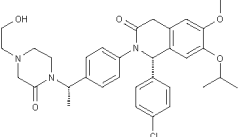
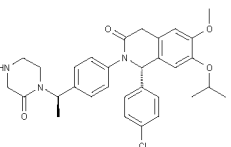
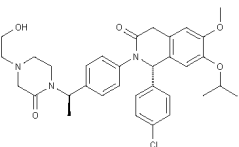
[2653]

168		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(3-메톡시-프로폭시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.417$; LC-MS: m/z 495.4 $[M+H]^+$.
169		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 0.928$; LC-MS: m/z 550.0 $[M+H]^+$.
170		1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(옥세탄-2-일메톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.968$; LC-MS: m/z 493.4 $[M+H]^+$.
171		1-(4-클로로-페닐)-7-(2,2-디플루오로-에톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.59$; LC-MS: m/z 487.4 $[M+H]^+$.
172		{4-[(5-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 5.31$; LC-MS: m/z 636.5 $[M+H]^+$.

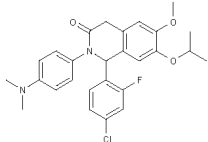
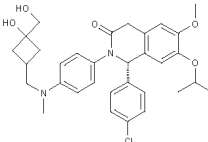
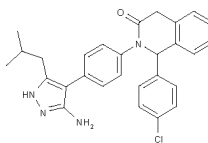
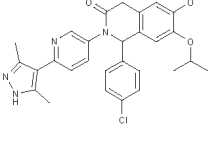
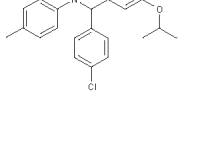
[2654]

173		2-{4-[(5-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드. HPLC: $t_{Ret} = 5.15$; LC-MS: m/z 635.6 $[M+H]^+$.
174		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.18$; LC-MS: m/z 647.5 $[M+H]^+$.
175		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.41$; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$.
176		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(3-플루오로-4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.588$; LC-MS: m/z 677.6 $[M+H]^+$.

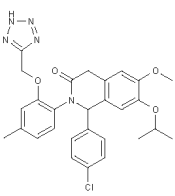
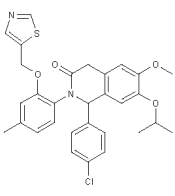
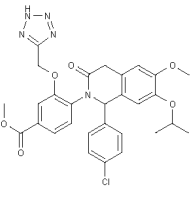
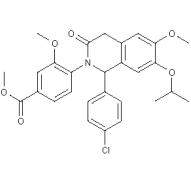
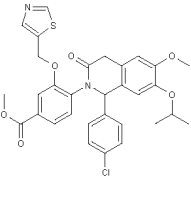
[2655]

177		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.766$; LC-MS: m/z 677.7 $[M+H]^+$.
178		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.449$ min; LC-MS: m/z 549.2 $[M+H]^+$.
179		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{(S)-1-[4-(2-히드록시-에틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-에틸}-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.080$; LC-MS: m/z 634.2 $[M+H]^+$.
180		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(R)-1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 0.922$; LC-MS: m/z 548.5 $[M+H]^+$.
181		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{(R)-1-[4-(2-히드록시-에틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-에틸}-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 0.932$; LC-MS: m/z 592.5 $[M+H]^+$.

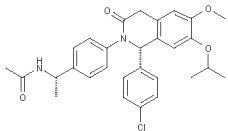
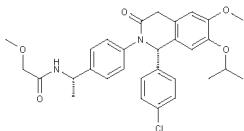
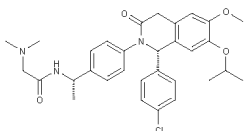
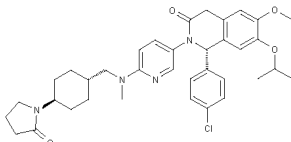
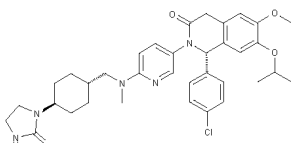
[2656]

182		1-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $K_{Ret} = 6.178$; LC-MS: m/z 483.4 $[M+H]^+$.
183		(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(3-히드록시-3-히드록시메틸-시클로부틸메틸)-메틸-아미노]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $F_{Ret} = 1.098$; LC-MS: m/z 565.5 $[M+H]^+$.
184		2-[4-(3-아미노-5-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $G_{Ret} = 6.832$; LC-MS: m/z 559.5 $[M+H]^+$.
185		1-(4-클로로-페닐)-2-[6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $E_{Ret} = 4.685$; LC-MS: m/z 517.0 $[M+H]^+$.
186		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(2-메톡시-4-메틸-2-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $L_{Ret} = 5.74$; LC-MS: m/z 466.4 $[M+H]^+$.

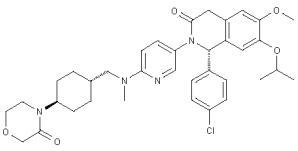
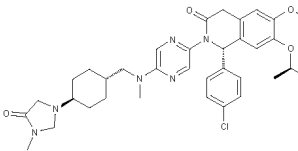
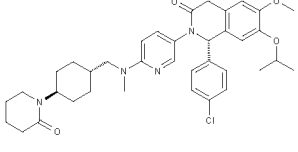
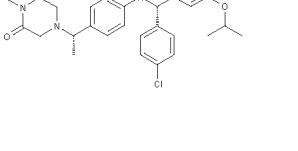
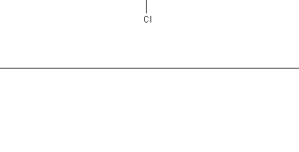
[2657]

187		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.20$; LC-MS: m/z 534.4 $[M+H]^+$.
188		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-메틸-2-(티아졸-5-일메톡시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.23$; LC-MS: m/z 549.4 $[M+H]^+$.
189		4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 1.10$; LC-MS: m/z 578.2 $[M+H]^+$.
190		4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-메톡시-벤조산 메틸에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 1.19$; LC-MS: m/z 510.3 $[M+H]^+$.
191		4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(티아졸-5-일메톡시)-벤조산 메틸에스테르. HPLC: $t_{Ret} = 1.15$; LC-MS: m/z 593.3 $[M+H]^+$.

[2658]

192		N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-아세트아미드. HPLC: $K_{t_{Ref}} = 6.55$; LC-MS: m/z 524.5 $[M+NH_3]^+$.
193		N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-2-메톡시-아세트아미드. HPLC: $K_{t_{Ref}} = 6.72$; LC-MS: m/z 554.5 $[M+NH_3]^+$.
194		N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-2-디메틸아미노-아세트아미드. HPLC: $K_{t_{Ref}} = 6.15$; LC-MS: m/z 550.5 $[M+H]^+$.
195		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $J_{t_{Ref}} = 4.21$; LC-MS: m/z 631.6 $[M+H]^+$.
196		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $J_{t_{Ref}} = 4.60$; LC-MS: m/z 632.6 $[M+H]^+$.

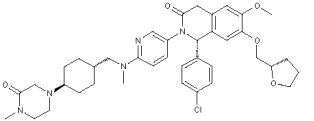
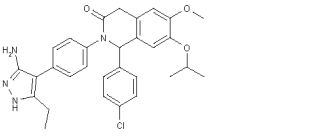
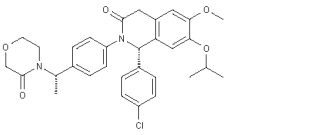
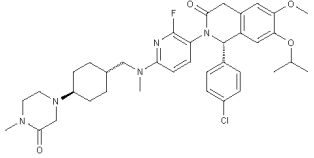
[2659]

197		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸[4-(3-옥소-모르폴린-4-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.72$; LC-MS: m/z 647.6 $[M+H]^+$.
198		(S)-2-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(5-{메틸[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 5.475$; LC-MS: m/z 661.6 $[M+H]^+$.
199		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.97$; LC-MS: m/z 645.6 $[M+H]^+$.
200		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $K_t_{Ret} = 6.01$; LC-MS: m/z 562.5 $[M+H]^+$.
201		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{6-[(S)-1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-피리딘-3-일}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.515$; LC-MS: m/z 549.2 $[M+H]^+$.

[2660]

202		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(2-옥소-테트라히드로-피리미딘-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 1.178$; LC-MS: m/z 565.4 $[M+NH_3]^+$.
203		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.671$; LC-MS: m/z 660.6 $[M+H]^+$.
204		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.52$; LC-MS: m/z 658.6 $[M+H]^+$.
205		(S)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-7-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.26$; LC-MS: m/z 688.7 $[M+H]^+$.
206		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 6.81$; LC-MS: m/z 505.4 $[M+H]^+$.

[2661]

212		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-7-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4.10$; LC-MS: m/z 702.0 $[M+H]^+$.</p>
213		<p>2-[4-(3-아미노-5-에틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 7.089$; LC-MS: m/z 531.5 $[M+H]^+$.</p>
214		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(3-옥소-모르폴린-4-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5.253$; LC-MS: m/z 549 $[M+H]^+$.</p>
216		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(2-플루오로-6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6.661$; LC-MS: m/z 678.3 $[M+H]^+$.</p>

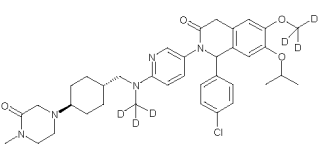
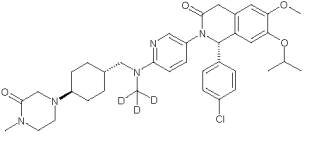
[2663]

217		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-{4-[(S)-1-(4-메탄술폰닐-2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.131$; LC-MS: m/z 626.2 $[M+H]^+$.
218		(S)-2-{4-[(S)-1-(4-아세틸-2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.126$; LC-MS: m/z 590.2 $[M+H]^+$.
219		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{6-[(R)-1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-피리딘-3-일}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.449$; LC-MS: m/z 549.2 $[M+H]^+$.
220		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-[2-옥소-4-(테트라히드로-피란-4-일)-피페라진-1-일]-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.762$; LC-MS: m/z 632.2 $[M+H]^+$.
221		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-{4-[(S)-1-(4-이소프로필-2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.831$; LC-MS: m/z 590.3 $[M+H]^+$.

[2664]

222		(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(4-메틸-2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.711$; LC-MS: m/z 562.3 $[M+H]^+$.
223		1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-7-이소프로폭시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 3.99$; LC-MS: m/z 632.6 $[M+H]^+$.
224		(S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.11$ min; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$.
225		1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-7-이소프로폭시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온. HPLC: $t_{Ret} = 4.10$; LC-MS: m/z 646.6 $[M+H]^+$.
226		1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-d ₃ -메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-

[2665]

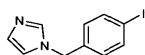
		<p>디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4.38$ min; LC-MS: m/z 663.6 $[M+H]^+$.</p>
227		<p>1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{d₃-메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4.38$; LC-MS: m/z 666.6 $[M+H]^+$.</p>
228		<p>(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{d₃-메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4.38$; LC-MS: m/z 663.6 $[M+H]^+$.</p>

[2666]

[2667]

중간체 95.1: 1-(4-아이오도-벤질)-1H-이미다졸.

[2668]



[2669]

DMF (19 ml) 중 이미다졸 (400 mg, 5.88 mmol) 및 K₂CO₃ (1.22 g, 8.81 mmol)의 용액에, 빛을 가린 상태에서 실온에서 4-아이오도벤질 브로마이드 (1.83 g, 6.17 mmol)를 첨가하였다. 11.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 부었다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (757 mg, 2.66 mmol, 45%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

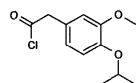
[2670]

HPLC: $t_{Ret} = 3.838$ min; LC-MS: m/z 285.2 $[M+H]^+$.

[2671]

중간체 96.1: (4-이소프로폭시-3-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드.

[2672]



[2673]

DCM (50 mL) 중 중간체 96.2 (1.41 g, 6.29 mmol)의 용액에 0℃에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로페닐아민 (1.0 mL, 7.55 mmol)을 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

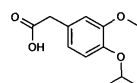
[2674]

HPLC: $t_{Ret} = 4.772$ min (MeOH에 의한 케칭 후 메틸 에스테르).

[2675]

중간체 96.2: (4-이소프로폭시-3-메톡시-페닐)-아세트산.

[2676]



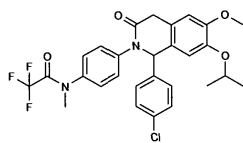
[2677]

표제 화합물 (11.5 g, 78 mmol, 99%)을 중간체 1.2와 유사하게 중간체 75.1 (20.0 g, 79 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2678]

HPLC: $t_{Ret} = 4.117$ min; LC-MS: m/z 223 $[M+H]^+$.

- [2679] 실시예 98: N-{4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-아세트아미드.

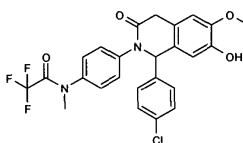


[2680]

- [2681] 표제 화합물 (236 mg, 0.43 mmol, 53.1%)을 중간체 138.2와 유사하게 중간체 98.1 (410 mg, 0.81 mmol) 및 2-아이오도프로판 (0.24 mL, 2.43 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2682] HPLC: $K_{tRet} = 7.34$ min; LC-MS: m/z 547.2 $[M+H]^+$.

- [2683] 중간체 98.1: N-{4-[1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-아세트아미드.

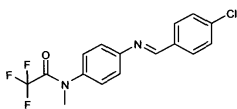


[2684]

- [2685] 표제 중간체 (415 mg, 0.82 mmol, 57.8%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 98.2 (629 mg, 1.84 mmol) 및 중간체 187.3 (723 mg, 1.42 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다. 4-메톡시페닐메틸 기를 반응 조건 하에 원위치 절단하였다.

[2686] HPLC: $K_{tRet} = 6.478$ min; LC-MS: m/z 505.1 $[M+H]^+$.

- [2687] 중간체 98.2: N-(4-{[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-아미노}-페닐)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-아세트아미드.



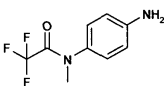
[2688]

- [2689] 표제 화합물 (0.73 g, 2.16 mmol, 47.1%)을 중간체 1.4와 유사하게 중간체 98.3 (1.0 g, 4.58 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (0.71 g, 5.04 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2690] 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 3.30 (s, 3 H) 7.35 (d, 2

H) 7.49 (d, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.96 (d, 2 H) 8.67 (s, 1 H).

- [2691] 중간체 98.3: N-(4-아미노-페닐)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-아세트아미드.

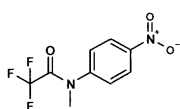


[2692]

- [2693] 표제 중간체 (2.67 g, 12.2 mmol, 100%)를 중간체 43.2와 유사하게 중간체 98.4 (3.0 g, 12.1 mmol)로부터 고체로서 수득하였다.

[2694] HPLC: $K_{tRet} = 0.73$ min; LC-MS: m/z 219.3 $[M+H]^+$.

- [2695] 중간체 98.4: 2,2,2-트리플루오로-N-메틸-N-(4-니트로-페닐)-아세트아미드.



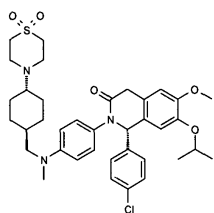
[2696]

- [2697] 표제 중간체 (11.8 g, 12.2 mmol, 100%)를 중간체 43.1과 유사하게 N-메틸-4-니트로아닐린 (8.5 g, 54.2 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (11.4 mL, 81 mmol)로부터 고체로서 수득하였다.

[2698] HPLC: $K_{\text{Ret}} = 1.90$ min; LC-MS: m/z 249.4 $[M+H]^+$.

[2699] 실시예 100:

(S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{[4-(1,1-디옥소-1람다*6*-티오모르폴린-4-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

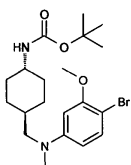


[2700]

[2701] 표제 중간체 (25 mg, 0.031 mmol, 59%)를 중간체 87.1과 유사하게 중간체 77.3 (30 mg, 0.053 mmol) 및 디비닐 술폰 (6.3 mg, 0.053 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2702] HPLC: $K_{\text{Ret}} = 2.02$ min; LC-MS: m/z 680.2 $[M+H]^+$.

[2703] 중간체 101.1: (4-{[(4-브로모-3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

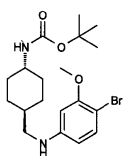


[2704]

[2705] 표제 중간체 (266 mg, 0.62 mmol, 49%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 101.2 (695 mg, 1.86 mmol) 및 포름 알데히드의 37% 수용액 (0.38 mL, 5.08 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2706] HPLC: $K_{\text{Ret}} = 2.67$ min; LC-MS: m/z 427.1 $[M+H]^+$.

[2707] 중간체 101.2: {4-[(4-브로모-3-메톡시-페닐아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

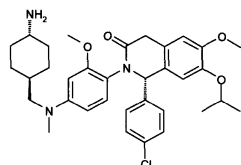


[2708]

[2709] 표제 중간체 (526 mg, 1.27 mmol, 86%)를 중간체 75.7과 유사하게 (4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (371 mg, 1.63 mmol) 및 4-브로모-3-메톡시아닐린 (300 mg, 1.48 mmol)으로부터 회색 고체로서 수득하였다.

[2710] HPLC: $K_{\text{Ret}} = 2.60$ min; LC-MS: m/z 413.1 $[M+H]^+$.

[2711] 중간체 102.1: (S)-2-{4-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-2-메톡시-페닐}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

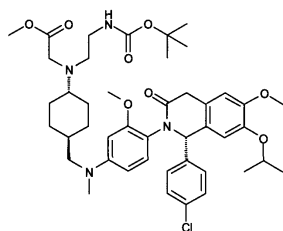


[2712]

[2713] 표제 중간체 (40.9 mg, 0.058 mmol, 100%)를 실시예 51과 유사하게 실시예 101 (40 mg, 0.58 mmol)로부터 오렌지색 수지로서 수득하였다.

[2714] HPLC: $t_{Ret} = 1.90$ min; LC-MS: m/z 592.2 $[M+H]^+$.

[2715] 중간체 103.1: ((2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-메톡시-페닐}-메틸-아미노)-메틸}-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

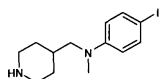


[2716]

[2717] 표제 중간체 (37 mg, 0.038 mmol, 정량적)를 중간체 79.2와 유사하게 실시예 102 (25 mg, 0.038 mmol) 및 N-Boc-2-아미노아세트알데히드 (9 mg, 0.056 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[2718] HPLC: $t_{Ret} = 2.31$ min; LC-MS: m/z 807.4 $[M+H]^+$.

[2719] 중간체 104.1: (4-아이오도-페닐)-메틸-피페리딘-4-일메틸-아민.

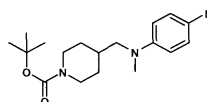


[2720]

[2721] 표제 중간체 (94 mg, 0.28 mmol, 61.2%)를 실시예 51과 유사하게 중간체 104.2 (200 mg, 0.46 mmol)로부터 황색 수지로서 수득하였다.

[2722] HPLC: $t_{Ret} = 1.50$ min; LC-MS: m/z 331.1 $[M+H]^+$.

[2723] 중간체 104.2: 4-{[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

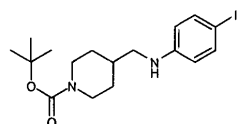


[2724]

[2725] 표제 중간체 (3.27 g, 7.60 mmol, 83%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 104.3 (4.27 g, 9.13 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (1.36 mL, 18.2 mmol)으로부터 갈색 오일로서 수득하였다.

[2726] HPLC: $t_{Ret} = 3.19$ min; LC-MS: m/z 431 $[M+H]^+$.

[2727] 중간체 104.3: 4-[(4-아이오도-페닐아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

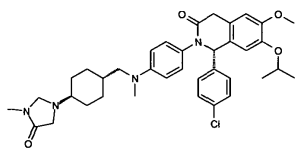


[2728]

[2729] 표제 중간체 (4.27 g, 9.13 mmol, 100%)를 중간체 75.7과 유사하게 4-포르밀-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.73 g, 12.8 mmol) 및 4-아이오도아닐린 (2.0 g, 9.13 mmol)으로부터 보라색 고체로서 수득하였다.

[2730] HPLC: $t_{Ret} = 2.97$ min; LC-MS: m/z 361.1 $[M+HCOO]^+$.

[2731] 실시예 105: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2732]

[2733]

표제 화합물 (104 mg, 0.16 mmol, 19.4%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (287 mg, 0.83 mmol) 및 중간체 105.1 (372 mg, 0.87 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

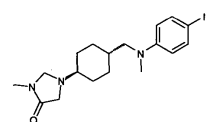
HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1.164$ min; LC-MS: m/z 645.5 $[M+H]^+$; 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) 0.85 - 1.09 (m, 4 H) 1.19 (dd, $J=19.55$, 5.86 Hz, 6 H) 1.49 - 1.87 (m, 5 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.09 (s, 4 H) 3.55 (d, $J=19.94$ Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87 (d, $J=19.55$ Hz, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 4.33 - 4.49 (m, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 6.54 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 6.87 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.33 (s, 4 H).

[2734]

[2735]

중간체 105.1: 1-(4-((4-아이오도-페닐)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실)-3-메틸-이미다졸리딘-4-온.



[2736]

[2737]

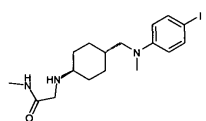
EtOH (20 mL) 중 중간체 105.2 (535 mg, 1.29 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (0.96 mL, 12.9 mmol)의 혼합물을 밀봉하고, 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 생성된 황색 오일을 직접 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (553 mg, 1.29 mmol, 100%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2738]

HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1.088$ min; LC-MS: m/z 428.1 $[M+H]^+$.

[2739]

중간체 105.2: 2-(4-((4-아이오도-페닐)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실아미노)-N-메틸-아세트아미드.



[2740]

[2741]

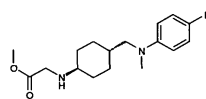
중간체 105.3 (700 mg, 1.68 mmol) 및 $MeNH_2$ 의 33% EtOH 용액 (2.1 mL, 168 mmol)의 혼합물을 밀봉하고, 80°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 생성된 황색 오일을 직접 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (535 mg, 1.29 mmol, 77%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2742]

HPLC: $F_{t_{Ret}} = 0.982$ min; LC-MS: m/z 416.2 $[M+H]^+$.

[2743]

중간체 105.3: (4-((4-아이오도-페닐)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[2744]

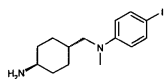
[2745]

DMF (300 mL) 중 중간체 105.4 (16.9 g, 49.2 mmol)의 용액에 -10°C에서 탄산칼륨 (14.3 g, 103 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (4.77 mL, 51.7 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 현탁액을 -10°C 내지 10°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정장 칼럼 크로마토그래피에 의해 100% DCM 내지 100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (9.45 g, 21.6 mmol, 43.8%)로서 수득하였다.

[2746]

HPLC: $F_{t_{Ret}} = 4.22$ min; LC-MS: m/z 417.0 $[M+H]^+$.

[2747] 중간체 105.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(4-아이오도-페닐)-메틸-아민.



[2748]

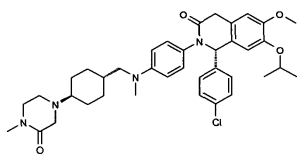
[2749] DCM (300 mL) 중 중간체 77.1 (21.9 g, 49.5 mmol)의 용액에 TFA (114 mL, 1484 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고 2M NaOH를 첨가하여 0℃에서 pH 9로 조정하였다. 상을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 회색 고체 (16.9 g, 47.8 mmol, 97%)로서 수득하였다.

[2750]

HPLC: $t_{Ret} = 3.92$ min; LC-MS: m/z 345.1 [M+H]⁺.

[2751]

실시에 106: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2752]

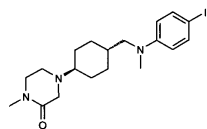
[2753] 밀봉가능한 반응 플라스크에 인산칼륨 (4.44 g, 20.29 mmol)을 채우고, 배기시키고, 170℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응 플라스크를 실온에서 아르곤으로 재충전하고, 중간체 75.6 (3.64 g, 10.15 mmol), 중간체 106.1 (5.48 g, 12.18 mmol), 디옥산 (75 mL) 및 (+/-)-트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 (0.37 mL, 3.04 mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 반응 플라스크를 조심스럽게 진공 하에 배기 (2회)시키고 아르곤으로 재충전 (2회)하고, 아이오딘화구리 (I) (0.586 g, 3.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 22.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3x) 및 물 (3x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 100% EtOAc 내지 20% MeOH/EtOAc로 용리시키면서 정제하고, 이어서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였으며, 이를 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (1.59 g, 2.41 mmol, 23.8 %)로서 수득하였다:

HPLC: $t_{Ret} = 4.57$ min; LC-MS: m/z 659.2 [M+H]⁺; 1H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.88 - 1.01 (m, 2 H) 1.05 - 1.14 (m, 2 H) 1.16 (d, $J=5.86$ Hz, 3 H) 1.21 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H) 1.48 - 1.62 (m, 1 H) 1.73 (dd, 4 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 2.65 (t, $J=5.47$ Hz, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.02 (s, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 4 H) 3.54 (d, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87 (d, $J=19.53$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 6.54 (d, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 6.87 (d, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.33 (s, 4 H).

[2754]

[2755] 중간체 106.1: 4-(4-{[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-1-메틸-피페라진-2-온.



[2756]

[2757] 디옥산 (52.3 mL) 중 중간체 106.2 (13.3 g, 20.9 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl의 4M 디옥산 용액 (105 mL, 418 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 MeOH (157 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (27.3 mL, 196 mmol)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 경화 물질을 Et₂O (50 mL) 중에 현탁시키고, 교반한 후, 30분 동안 초음파처리하고, 이것을 종이 상에서 여과하고, Et₂O (50 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 백색 분말 (8.11 g, 18.0 mmol, 86%)을 수득하였다.

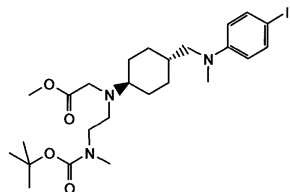
HPLC: $t_{Ret} = 4.035$ min; LC-MS: m/z

442.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.84 - 1.02 (m, 2 H) 1.02 - 1.12 (m, 2 H)
1.52 - 1.60 (m, 1 H) 1.60 - 1.84 (m, 4 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 2.65 (t, $J=5.47$ Hz, 2 H)
2.76 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.02 (s, 2 H) 3.10 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 3.14 - 3.20 (m, 2 H) 6.47
(d, 2 H) 7.37 (d, 2 H).

[2758]

[2759]

중간체 106.2: [[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-(4-{[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르.



[2760]

[2761]

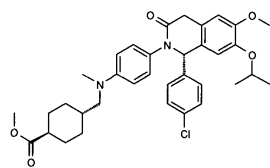
DCM (108 mL) 중 중간체 105.3 (9.45 g, 21.6 mmol), 메틸-(2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4.11 g, 23.7 mmol) 및 AcOH (3.7 mL, 64.7 mmol)의 현탁액에 0°C에서 $NaBH(OAc)_3$ (13.7 g, 64.7 mmol)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 조심스럽게 포화 수성 $NaHCO_3$ 에 첨가하여 pH 8로 되고, 이어서 DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 상을 Mg_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 표제 중간체 (13.3 g, 20.9 mmol, 97%, 90% 순도 포함)를 수득하였다. 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2762]

HPLC: $t_{Ret} = 5.32$ min; LC-MS: m/z 574.3 $[M+H]^+$.

[2763]

실시예 107: 4-[(4-{[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르.



[2764]

[2765]

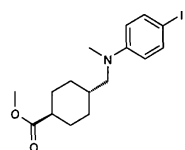
표제 화합물 (244 mg, 0.40 mmol, 25.8%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (540 mg, 1.56 mmol) 및 중간체 107.1 (665 mg, 1.71 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2766]

HPLC: $t_{Ret} = 7.244$ min; LC-MS: m/z 605.4 $[M+H]^+$.

[2767]

중간체 107.1: 4-{[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르.



[2768]

[2769]

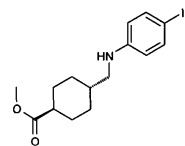
표제 중간체 (700 mg, 1.81 mmol, 97%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 107.2 (695 mg, 1.86 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (306 mg, 3.72 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2770]

HPLC: $t_{Ret} = 8.063$ min; LC-MS: m/z 388.2 $[M+H]^+$.

[2771]

중간체 107.2: 4-[(4-아이오도-페닐아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르.



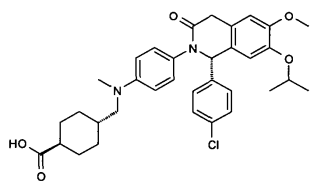
[2772]

[2773] 표제 중간체 (700 mg, 1.87 mmol, 40%)를 중간체 75.7과 유사하게 4-포르밀-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (800 mg, 4.7 mmol) 및 4-아이오도아닐린 (601 mg, 2.74 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2774] HPLC: $t_{Ret} = 7.874$ min; LC-MS: m/z 374.2 [M+H]⁺.

[2775] 4-포르밀-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 하기 방법에 따라 제조하였다. DCM (16mL) 중 트랜스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (문헌 [Synthesis Comm. (1982) page 42-43]에 기록되어 있음) (861 mg, 5.0 mmol) 및 Et₃N (2.1 mL, 15.0 mmol)의 용액에 0℃ (빙조)에서 DMSO (10 mL) 중 피리딘 삼산화황 (2.39 g, 15 mmol)을 천천히 첨가하였다. 70분 교반한 후, 이어서, 이것을 DCM으로 희석한 다음, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 물질 (0.8 g, 4.7 mmol)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2776] 실시예 108: 4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥산카르복실산.

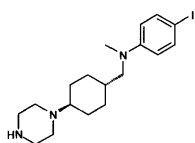


[2777]

[2778] 표제 화합물 (81 mg, 0.124 mmol, 100%)을 중간체 26.1과 유사하게 실시예 107 (75 mg, 0.124 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2779] HPLC: $t_{Ret} = 6.497$ min; LC-MS: m/z 591.2 [M+H]⁺.

[2780] 중간체 112.1: (4-아이오도-페닐)-메틸-(4-피페라진-1-일-트랜스-시클로헥실메틸)-아민.

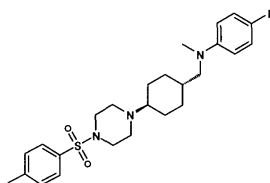


[2781]

[2782] 표제 중간체 (351 mg, 0.85 mmol, 74.1%)를 중간체 88.2와 유사하게 중간체 112.2 (650 mg, 1.14 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2783] HPLC: $t_{Ret} = 1.32$ min; LC-MS: m/z 414.1 [M+H]⁺.

[2784] 중간체 112.2: (4-아이오도-페닐)-메틸-(4-[4-(톨루엔-4-술포닐)-피페라진-1-일]-트랜스-시클로헥실메틸)-아민.

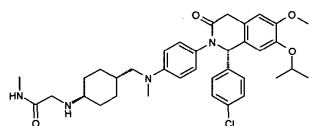


[2785]

[2786] 표제 중간체 (654 mg, 1.15 mmol, 54.2%)를 중간체 88.1과 유사하게 중간체 105.4 (0.73 g, 2.12 mmol) 및 N,N-비스(2-클로로에틸)-4-메틸벤젠-술포아미드 (0.73 g, 2.23 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2787] HPLC: $t_{Ret} = 2.07$ min; LC-MS: m/z 568.0 [M+H]⁺.

[2788] 실시예 116: 2-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드.



[2789]

[2790]

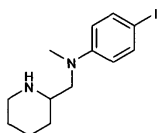
표제 화합물 (94.9 mg, 0.15 mmol, 95%)을 중간체 105.2와 유사하게 중간체 79.1 (100 mg, 0.158 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[2791]

HPLC: $t_{Ret} = 1.86$ min; LC-MS: m/z 633.2 $[M+H]^+$.

[2792]

중간체 117.1: (4-아이오도-페닐)-메틸-피페리딘-2-일메틸-아민.



[2793]

[2794]

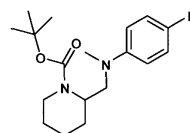
표제 중간체 (200 mg, 0.61 mmol, 89%)를 실시예 51과 유사하게 중간체 117.2 (308 mg, 0.68 mmol)로부터 갈색 수지로서 수득하였다.

[2795]

HPLC: $t_{Ret} = 1.49$ min; LC-MS: m/z 331.2 $[M+H]^+$.

[2796]

중간체 117.2: 2-{[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[2797]

[2798]

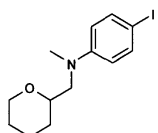
표제 중간체 (310 mg, 0.68 mmol, 100%)를 중간체 75.7과 유사하게 2-포르밀-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (213 mg, 0.72 mmol) 및 4-아이오도아닐린 (150 mg, 0.68 mmol)으로부터 보라색 고체로서 수득하고, 연속적으로 중간체 77.1과 유사하게 메틸화를 수행하였다.

[2799]

HPLC: $t_{Ret} = 3.23$ min; LC-MS: m/z 431.2 $[M+H]^+$.

[2800]

중간체 118.1: (4-아이오도-페닐)-메틸-(테트라히드로-피란-2-일메틸)-아민.



[2801]

[2802]

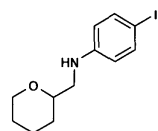
표제 중간체 (143 mg, 0.43 mmol, 78%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 118.2 (175 mg, 0.55 mmol) 및 포르말데히드의 37% 수용액 (0.12 mL, 1.65 mmol)으로부터 밝은 갈색 오일로서 수득하였다.

[2803]

HPLC: $t_{Ret} = 2.48$ min; LC-MS: m/z 332.2 $[M+H]^+$.

[2804]

중간체 118.2: (4-아이오도-페닐)-(테트라히드로-피란-2-일메틸)-아민.



[2805]

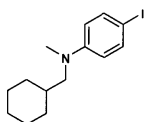
[2806]

표제 중간체 (177 mg, 0.56 mmol, 13%)를 중간체 75.7과 유사하게 2H-피란-2-카르복스알데히드 (490 mg, 4.29 mmol) 및 4-아이오도아닐린 (940 mg, 4.29 mmol)으로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[2807]

HPLC: $t_{Ret} = 2.44$ min; LC-MS: m/z 318.2 $[M+H]^+$.

[2808] 중간체 119.1: 시클로헥실메틸-(4-아이오도-페닐)-메틸-아민.

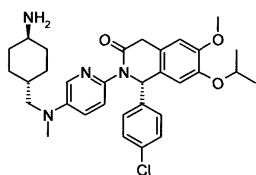


[2809]

[2810] 표제 중간체 (195 mg, 0.59 mmol, 86 %)를 중간체 75.7과 유사하게 시클로헥산카르브알데히드 (81 mg, 0.72 mmol) 및 4-아이오도아닐린 (150 mg, 0.68 mmol)로부터 무색 오일로서 수득하고, 연속적으로 중간체 77.1과 유사하게 메틸화를 수행하였다.

[2811] HPLC: $t_{Ret} = 3.26$ min; LC-MS: m/z 330.2 $[M+H]^+$.

[2812] 실시예 120: (S)-2-{5-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

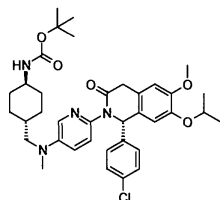


[2813]

[2814] 표제 화합물 (334 mg, 0.593 mmol, 78%)을 실시예 51과 유사하게 중간체 120.1 (504 mg, 0.760 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다:

[2815] HPLC: $t_{Ret} = 0.98$; LC-MS: m/z 563.4 $[M+H]^+$.

[2816] 중간체 120.1: {4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

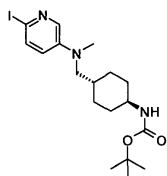


[2817]

[2818] 표제 중간체 (151 mg, 0.228 mmol, 79%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 120.2 (176 mg, 0.347 mmol) 및 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol)으로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[2819] HPLC: $t_{Ret} = 1.563$; LC-MS: m/z 663.5 $[M+H]^+$.

[2820] 중간체 120.2: (4-[(6-아이오도-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

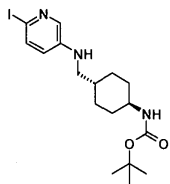


[2821]

[2822] 표제 중간체 (1.0 g, 2.24 mmol, 64%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 120.3 (1.5 g, 3.48 mmol) 및 포름알데히드 (물 중 37%, 0.326 mL, 4.35 mmol)로부터 고체로서 수득하였다.

[2823] HPLC: $t_{Ret} = 1.446$; LC-MS: m/z 446.2 $[M+H]^+$.

[2824] 중간체 120.3: {4-[(6-아이오도-피리딘-3-일아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

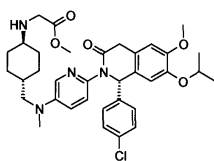


[2825]

[2826] 표제 중간체 (1.95 g, 4.52 mmol, 99%)를 중간체 75.7과 유사하게 트랜스-(4-포르밀시클로헥실) 카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.136 g, 5 mmol) 및 6-아이오도-피리딘-3-일아민 (1 g, 4.55 mmol)으로부터 약간 밝은 분홍색 고체로서 수득하였다.

[2827] HPLC: $t_{Ret} = 1.289$; LC-MS: m/z 432.1 $[M+H]^+$.

[2828] 실시예 121: {4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

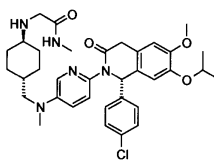


[2829]

[2830] 표제 화합물 (140 mg, 0.221 mmol, 45%)을 중간체 79.1과 유사하게 실시예 120 (275 mg, 0.487 mmol)으로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[2831] HPLC: $t_{Ret} = 1.204$; LC-MS: m/z 635.5 $[M+H]^+$.

[2832] 실시예 122: 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드.

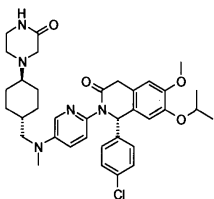


[2833]

[2834] 실시예 121 (65 mg, 0.102 mmol)의 혼합물 및 메틸아민의 용액 (EtOH 중 33%, 1.2 mL, 10.23 mmol)을 90°C에서 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 0.064 mmol, 63%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2835] HPLC: $t_{Ret} = 1.080$; LC-MS: m/z 634.2 $[M+H]^+$.

[2836] 실시예 123: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



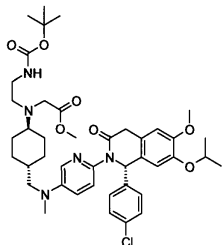
[2837]

[2838] MeOH (1 mL) 중 중간체 123.1 (44 mg, 0.045 mmol)의 용액에 실온에서 HCl (디옥산 중 4M, 0.564 mL, 2.256 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (1 mL) 중에 용해시킨 다음, Et₃N (0.094 mL, 0.677 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하

였다. 증발 건조시킨 후, 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH / NH₃ 수성 90:9:1] 1:0 → 1:9)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 0.027 mmol, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2839] HPLC: $t_{Ret} = 1.082$; LC-MS: m/z 646.2 [M+H]⁺.

[2840] 중간체 123.1: ((2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

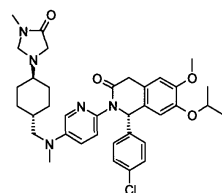


[2841]

[2842] 표제 중간체 (44 mg, 0.045 mmol, 정량적)를 중간체 79.2와 유사하게 실시예 121 (30 mg, 0.048 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[2843] HPLC: $t_{Ret} = 1.444$; LC-MS: m/z 778.6 [M+H]⁺.

[2844] 실시예 124: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

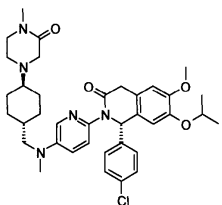


[2845]

[2846] 실시예 122 (38 mg, 0.061 mmol)의 혼합물 및 포름알데히드 (0.046 ml, 37% 용액, 10 당량, 0.612 mmol)를 EtOH (1 mL) 중에서 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 0.048 mmol, 79%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2847] HPLC: $t_{Ret} = 1.236$; LC-MS: m/z 646.4 [M+H]⁺.

[2848] 실시예 125: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



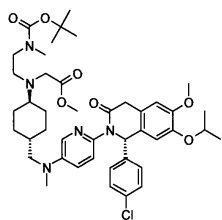
[2849]

[2850] 표제 화합물 (140 mg, 0.221 mmol, 45%)을 실시예 123과 유사하게 중간체 125.1 (275 mg, 0.487 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[2851] HPLC: $t_{Ret} = 1.019$; LC-MS: m/z 660.4 [M+H]⁺.

[2852] 중간체 125.1: ([2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시

-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[2853]

[2854]

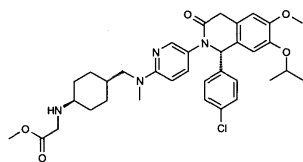
표제 중간체 (84 mg, 0.107 mmol, 90%)를 중간체 79.2와 유사하게 실시예 121 (75 mg, 0.118 mmol) 및 N-Boc-(메틸아미노)아세트알데히드 (24.54 mg, 0.142 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[2855]

HPLC: $t_{Ret} = 1.256$; LC-MS: m/z 792.2 $[M+H]^+$.

[2856]

실시예 126: {4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.



[2857]

[2858]

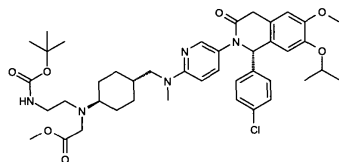
표제 화합물 (250 mg, 0.39 mmol, 29%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (470 mg, 1.36 mmol) 및 중간체 130.3 (680 mg, 1.63 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2859]

HPLC: $t_{Ret} = 5.334$ min; LC-MS: m/z 635.4 $[M+H]^+$.

[2860]

중간체 127.1: ((2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[2861]

[2862]

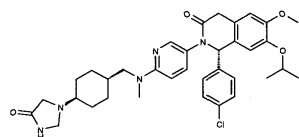
표제 중간체 (24.6 mg, 0.032 mmol, 41.8%)를 중간체 79.2와 유사하게 실시예 126 (48 mg, 0.076 mmol) 및 N-Boc-2-아미노아세트알데히드 (25.3 mg, 0.151 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2863]

HPLC: $t_{Ret} = 5.832$ min; LC-MS: m/z 778.6 $[M+H]^+$.

[2864]

실시예 128: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2865]

[2866]

EtOH (5 mL) 중 중간체 128.1 (153 mg, 0.23 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (0.17 mL, 2.32 mmol)의 혼합물을 바이알에서 밀봉하고, 80°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 갈색빛 오일을 각각 칼럼 크로마토그래피 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 7.12 mmol, 3%)을 무색 수지로서 수득하였다.

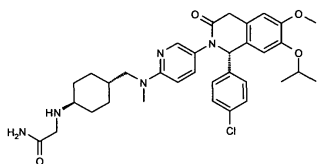
[2867]

HPLC: $t_{Ret} = 0.99$; LC-MS: m/z 632.2 $[M+H]^+$.

[2868] 추가로, 중간체 129 (44.5 mg, 0.067 mmol, 29%)를 부산물로서 확인하고, 조 반응 혼합물로부터 분리시켰다.

[2869] HPLC: $t_{Ret} = 1.01$; LC-MS: m/z 662.5 $[M+H]^+$.

[2870] 중간체 128.1: 2-{4-[(5-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트아미드.

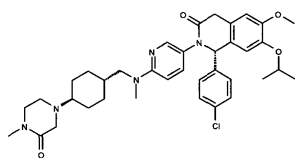


[2871]

[2872] 표제 중간체 (154 mg, 0.23 mmol, 100%)를 중간체 85.1과 유사하게 실시예 126 (149 mg, 0.23 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2873] HPLC: $t_{Ret} = 5.177$ min; LC-MS: m/z 620.2 $[M+H]^+$.

[2874] 실시예 130: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2875]

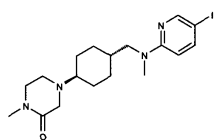
[2876] 밀봉가능한 반응 플라스크에 인산칼륨 (2.94 g, 13.45 mmol)을 채우고, 배기시키고, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 플라스크를 실온에서 아르곤으로 재충전하고, 중간체 75.6 (2.35 g, 6.73 mmol), 중간체 130.1 (3.01 g, 6.73 mmol), 디옥산 (45 mL) 및 (+/-)-트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 (0.167 mL, 1.345 mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 반응 플라스크를 조심스럽게 진공 하에 배기 (2회)시키고 아르곤으로 재충전 (2회)하고, 아이오딘화구리 (I) (0.256 g, 1.345 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3x) 및 물 (3x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH - 수성 30% NH₄OH (200:10:1)로 용리시키면서 정제하고, 이어서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염을 수득하였으며, 이를 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 결정화 (EtOAc)하여 표제 화합물을 백색 결정 (1.84 g, 41%)으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 0.98$

min; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 0.95 (q, *J*=11.77 Hz, 2 H), 1.11 (t, *J*=11.81 Hz, 2 H), 1.17 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.82 (m, 4 H), 2.23 (t, *J*=11.30 Hz, 1 H), 2.67 (t, *J*=4.74 Hz, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 3.18 (t, *J*=4.84 Hz, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.61 (d, *J*=19.98 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.96 (d, *J*=19.98 Hz, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.52 (d, *J*=9.08 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.88 Hz, 1 H), 7.36 (s, 4 H), 7.77 (s, 1 H).

[2877]

[2878] 중간체 130.1: 4-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-1-메틸-피페라진-2-온.



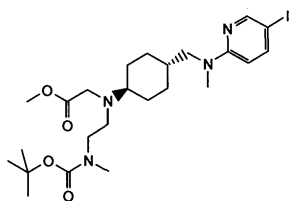
[2879]

[2880] DCM (130 mL) 중 중간체 130.2 (7.90 g, 13.06 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (30.2 mL, 392 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (2x) 및

1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 0℃에서 MeOH (130 mL) 중에 용해시키고, tri에틸아민 (27.3 mL, 196 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하고, 결정화 (디이소프로필에테르)하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (4.90 g, 10.97 mmol, 84%)으로서 수득하였다.

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.75$ min; LC-MS: m/z 443.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 - 1.00 (m, 2H), 1.04 - 1.13 (m, 2H), 1.55 - 1.68 (m, 3H), 1.71 - 1.80 (m, 2H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 3.13 - 3.19 (m, 2H), 3.27 - 3.31 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H).

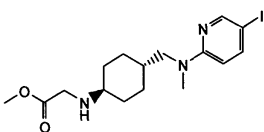
중간체 130.2: [[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르.



DCM (250 mL) 중 중간체 130.3 (5.80 g, 0.227 mmol), AcOH (1.57 mL, 27.5 mmol)의 용액에 0℃에서 DCM (25 mL) 중 메틸-(2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.86 g, 16.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃ (5.83 g, 27.5 mmol)을 첨가한 후, 냉각 조를 제거하고, 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1M 수성 NaHCO₃ (250 mL)을 조심스럽게 첨가하고, 이어서 DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH (98:2)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 오일 (7.95 g, 13.15 mmol, 96%)로서 수득하였다.

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.14$ min; LC-MS: m/z 575.0 [M+H]⁺.

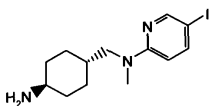
중간체 130.3: (4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



DMF (180 mL) 중 중간체 130.4 (6.28 g, 18 mmol)의 용액에 -10℃에서 탄산칼륨 (7.46 g, 54 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (1.75 mL, 18.9 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 현탁액을 -10℃ 내지 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (2x) 및 물 (2x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH - 수성 30% NH₄OH (200:10:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 오일 (5.84 g, 13.86 mmol, 77%)로서 수득하였다.

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.78$ min; LC-MS: m/z 417.9 [M+H]⁺.

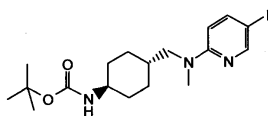
중간체 130.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아민.



[2892] DCM (295 mL) 중 중간체 130.5 (26.5 g, 58.9 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (136 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 4M 수성 NaOH (300 mL) 및 DCM (4x)으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH - 수성 30% NH₄OH (60:10:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (20.0 g, 57.4 mmol, 97%)으로서 수득하였다.

[2893] HPLC: $P_{t_{Ret}} = 0.68$ min; LC-MS: m/z 346.3 [M+H]⁺.

[2894] 중간체 130.5: (4-[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

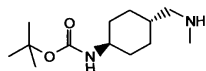


[2895]

[2896] 중간체 130.6 (22.4 g, 92 mmol), 2-플루오로-5-아이오도피리딘 (21.4 g, 96 mmol), 탄산칼륨 (25.3 g, 183 mmol) 및 DMSO (305 mL)의 혼합물을 80℃에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 결정화 (TBME)하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (26.7 g, 59.4 mmol, 65%)으로서 수득하였다.

[2897] HPLC: $P_{t_{Ret}} = 1.40$ min; LC-MS: m/z 446.4 [M+H]⁺.

[2898] 중간체 130.6: (트랜스-4-메틸아미노메틸-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

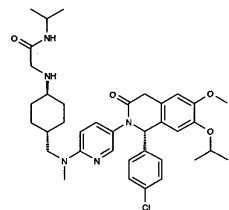


[2899]

[2900] 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 (50 g, 218 mmol) 및 MeOH (2.2 L)의 교반 용액에 실온에서 CH₃NH₂의 HCl 염 (15.75 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 5℃로 냉각시켰다. 5℃에서 45분 동안 NaBH(OAc)₃ (72.9 g, 327 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1M 수성 NaHCO₃ (300 mL) 및 2M NaOH로 조심스럽게 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 하이플로(Hyflo) 상에서 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH - 수성 30% NH₄OH (40:10:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 결정 (22.5 g, 92 mmol, 42%)으로서 수득하였다.

[2901] TLC: $R_f = 0.33$; LC-MS: m/z 243.1 [M+H]⁺.

[2902] 실시예 131: 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노)-N-이소프로필-아세트아미드.



[2903]

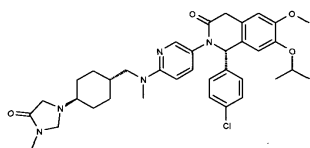
[2904] 실시예 126의 혼합물 (253 mg, 0.398 mmol) 및 이소프로필아민 (3.41 mL, 3.41 mmol)을 마이크로웨이브로 메탄올 (3 mL)중에서 120℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄 - 에틸 아세테이트로 용리함)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체 (80 mg, 0.121 mmol, 99%)로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret}^H = 1.21$ min; LC-MS: m/z 662.3 $[M+H]^+$.

실시예

132:

(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

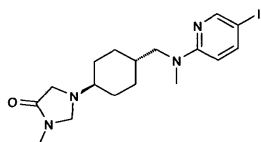


표제 화합물 (6.36g, 9.74 mmol, 57%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol) 및 중간체 132.1 (124 mg, 0.289)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret}^D = 1.07$ min; LC-MS: m/z 646.6 $[M+H]^+$; 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) 0.87 - 1.09 (m, 4 H), 1.15 (d, $J=5.87$ Hz, 3 H), 1.20 (d, $J=5.87$ Hz, 3 H), 1.51 - 1.85 (m, 5 H), 2.06 - 2.24 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 3.08 (s, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 3.56 (d, 1 H), 3.71 (d, $J=1.17$ Hz, 3 H), 3.93 (d, $J=19.94$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 4.27 - 4.47 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 6.50 (d, $J=9.38$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 1 H), 7.33 (d, $J=1.17$ Hz, 4 H), 7.74 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H).

중간체 132.1: 1-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-3-메틸-이미다졸리딘-4-온.

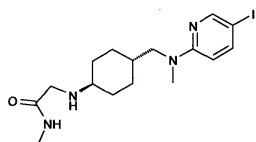


중간체 132.2 (13.0 g, 29.7 mmol) 및 EtOH (99 mL)의 용액에 포름알데히드의 37% 수용액 (22.09 mL, 297 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 DCM - MeOH - 수성 30% NH_4OH (200:20:1)로 용리시키면서 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 결정화 (디이소프로필 에테르 - hexan) 후 표제 화합물을 백색 결정 (12.1 g, 28.0 mmol, 94%)으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret}^D = 0.94$ min; LC-MS: m/z

429.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.82 - 1.06 (m, 4H), 1.60 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.27 - 3.31 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H).

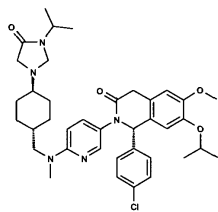
중간체 132.2: 2-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노)-N-메틸-아세트아미드.



중간체 130.3 (12.9 g, 30.6 mmol) 및 메틸아민 (EtOH 중 33%)의 혼합물 (191 mL, 1.53 mol)을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 DCM - MeOH - 수성 30% NH_4OH (200:20:1)로 용리시키면서 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 베이지색 오일 (13.0 g, 29.7 mmol, 97%)로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret}^D = 0.68$ min; LC-MS: m/z 417.3 $[M+H]^+$.

실시예 133: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-(6-{[4-(3-이소프로필-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-피리딘-3-일)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2919]

[2920]

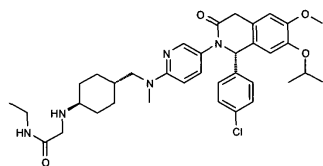
실시예 131 (80 mg, 0.121 mmol) 및 포름알데히드 (0.090 mL, 37% 용액, 10 당량, 1.208 mmol)의 혼합물을 2-프로판올 (4 mL) 중에서 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 후처리 (NaHCO₃의 첨가)하여 표제 화합물을 회백색 고체 (46 mg, 0.068 mmol, >98%)로서 수득하였다.

[2921]

HPLC: $t_{Ret} = 1.40$ min; LC-MS: m/z 674.2 [M+H]⁺.

[2922]

중간체 134.1: 2-{4-[(5-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-에틸-아세트아미드.



[2923]

[2924]

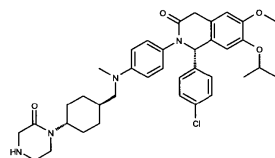
표제 중간체 (120 mg, 0.178 mmol, 52%)를 중간체 85.1과 유사하게 실시예 126 (217 mg, 0.34 mmol) 및 에틸아민으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2925]

HPLC: $t_{Ret} = 5.521$ min; LC-MS: m/z 648.3 [M+H]⁺.

[2926]

실시예 135: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(2-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2927]

[2928]

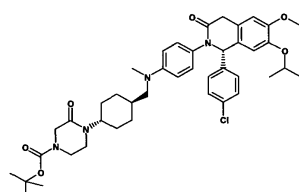
디옥산 (0.738 mL, 2.95 mmol, 20 당량) 중 중간체 135.1 (110 mg, 0.148 mmol) 및 4N HCl의 혼합물을 실온에서 디옥산 (3 mL)에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (정제용HPLC)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 후처리 (NaHCO₃의 첨가, 아세트아미드 리의 제거 및 DCM을 사용한 추출)하여 표제 화합물을 백색 고체 (24.2 mg, 0.038 mmol, >99%)로서 수득하였다.

[2929]

HPLC: $t_{Ret} = 1.54$ min; LC-MS: m/z 646.3 [M+H]⁺.

[2930]

중간체 135.1: 4-{4-[(5-{(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-3-옥소-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스테르.



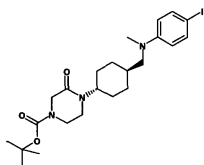
[2931]

[2932]

표제 중간체 (110 mg, 0.148 mmol, 24.3%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (210 mg, 0.607 mmol) 및 중간체 135.2 (352 mg, 0.668 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[2933] HPLC: $M_{tRet} = 1.18$ min; LC-MS: m/z 745.4 $[M+H]^+$.

[2934] 중간체 135.2: 4-(4-[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

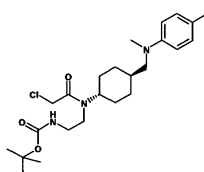


[2935]

[2936] DMF (15 mL) 중 중간체 135.3 (0.51 g, 0.904 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (0.230 g, 1.990 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 톨루엔으로 희석하고, 유기 상을 수성 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 부산물을 수득하였다. 수성 상을 합하고, DCM으로 추출하여 조 표제 생성물을 수득하였다. 생성물을 자동화 정상 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄 - 에틸 아세테이트로 용리함)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색빛 오일 (350 mg, 0.66 mmol, 99%)로서 수득하였다.

[2937] HPLC: $M_{tRet} = 1.40$ min; LC-MS: m/z 528.1 $[M+H]^+$.

[2938] 중간체 135.3: {2-[(2-클로로-아세틸)-(4-[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-아미노]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

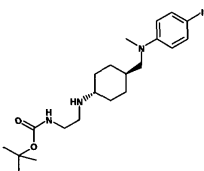


[2939]

[2940] DCM (20 mL) 중 중간체 135.4 (0.50 g, 1.026 mmol)의 용액을 빙조에 담겼다. 5분 후, DIPEA (0.537 mL, 3.08 mmol)를 첨가한 다음, 클로르아세틸 클로라이드 (0.099 mL, 1.231 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 후, 출발 물질은 사라졌다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하였다. 조 생성물을 자동화 정상 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄 - 에틸 아세테이트로 용리함)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색빛 고체 (0.51 g, 0.904 mmol)로서 수득하였다.

[2941] HPLC: $M_{tRet} = 1.42$ min; LC-MS: m/z 564.1 $[M+H]^+$.

[2942] 중간체 135.4: [2-(4-[(4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실-아미노)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르.

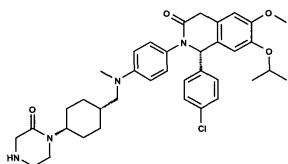


[2943]

[2944] 표제 중간체 135.4 (0.50 g, 1.026 mmol)를 실시예 52와 유사하게 중간체 105.4 (1.54 g, 3.58 mmol) 및 N-Boc-2-아미노아세트알데히드 (1.139 g, 7.16 mmol)로부터 무색 오일로서 수득하였다.

[2945] HPLC: $M_{tRet} = 0.98$ min; LC-MS: m/z 488.2 $[M+H]^+$.

[2946] 실시예 136: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(2-옥소-피페라진-1-일)-시스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2947]

[2948]

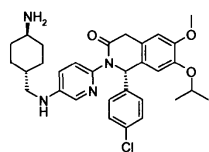
디옥산 (0.738 mL, 2.95 mmol, 20 당량) 중 중간체 135.1 (110 mg, 0.148 mmol) 및 4N HCl의 혼합물을 실온에서 디옥산 (3 ml) 중에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (정제용HPLC)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 후처리 (NaHCO₃의 첨가, 아세트 니트릴의 제거 및 DCM을 사용한 추출)하여 표제 화합물을 백색 고체 (12.3 mg, 0.019 mmol, >99%)로서 수득하였다.

[2949]

HPLC: $t_{Ret} = 1.52$ min; LC-MS: m/z 646.3 [M+H]⁺.

[2950]

실시예 137: (S)-2-{5-[(트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-아미노]-피리딘-2-일}-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2951]

[2952]

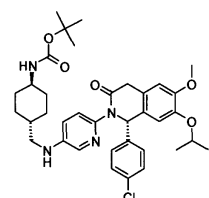
표제 화합물 (111 mg, 0.203 mmol, 정량적)을 실시예 77.3과 유사하게 중간체 137.1 (132 mg, 0.203 mmol)로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[2953]

HPLC: $t_{Ret} = 1.937$; LC-MS: m/z 549.4 [M+H]⁺.

[2954]

중간체 137.1: [4-({6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일아미노}-메틸)-트랜스-시클로헥실]-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2955]

[2956]

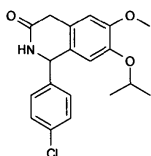
표제 중간체 (132 mg, 0.203 mmol, 28%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 120.1 (367 mg, 0.850 mmol) 및 중간체 75.6 (250 mg, 0.708 mmol)으로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[2957]

HPLC: $t_{Ret} = 1.455$; LC-MS: m/z 649.3 [M+H]⁺.

[2958]

중간체 138.1: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2959]

[2960]

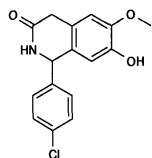
DMF (650 mL) 중 중간체 138.2 (150 g, 329 mmol)의 용액에 탄산세슘 (125 g, 658 mmol) 및 2-아이오도프로판 (100 mL, 988 mmol)을 연속적으로 첨가한 다음, 반응 혼합물을 55°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 교반 빙수 2L에 천천히 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc 3L로 2회 추출한 다음, 물 1L 및 염수 0.5 L로 2회 세척하였다. 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였으며, 이를 실온에서 EtOAc 100 mL 중에서 교반한 다음, 여과하고, 건조시켜 표제 중간체 (97.2 g, 281 mmol, 85%)를 수득하였다.

HPLC: $E_{t_{Ret}}$

= 4.99 min; LC-MS: m/z 346.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.16 (dd, J=18.94, 6.05 Hz, 6 H), 3.28 - 3.54 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.32 - 4.47 (m, 1 H), 5.53 (d, J=3.90 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 8.49 (d, J=3.90 Hz, 1 H).

[2961]

[2962] 중간체 138.2: 1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2963]

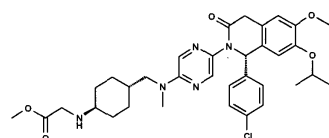
[2964] 인산 85% (877 mL, 15.000 mol) 중 4-히드록시-3-메톡시페닐아세트나이트릴 (150 g, 0.919 mol)의 현탁액에 4-클로로벤즈알데히드 (168 g, 1.195 mol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 90℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 교반 빙수 4L에 천천히 부었다. 생성된 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 물 500 mL로 4회 세척하였다. 조 및 습윤 물질을 실온에서 아세트나이트릴 (1 L) 중에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 건조시켜 표제 중간체 (163.6 g, 0.539 mol, 58.6%)를 수득하였다.

HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.20$

min; LC-MS: m/z 304.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.25 - 3.53 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 5.47 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.37 (d, 2 H), 8.42 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 8.86 (br. s., 1 H).

[2965]

[2966] 실시예 139: {4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

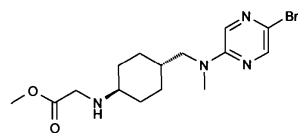


[2967]

[2968] 표제 화합물 (300 mg, 0.467 mmol, 41%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 139.1 (400 mg, 1.145 mmol) 및 중간체 75.6 (472 mg, 1.26 mmol)으로부터 황색 발포체로서 수득하였다:

[2969] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.40$ min; LC-MS: m/z 446.4 [M+H]⁺.

[2970] 중간체 139.1: (4-[(5-(5-브로모-피라진-2-일)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

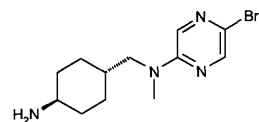


[2971]

[2972] 표제 중간체 (570 mg, 1.52 mmol, 54%)를 중간체 130.3과 유사하게 중간체 139.2 (850 mg, 2.81 mmol)로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

[2973] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.68$ min; LC-MS: m/z 371/373 [M]⁺.

[2974] 중간체 139.2: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(5-브로모-피라진-2-일)-메틸-아민.



[2975]

[2976] 표제 중간체 (17.0 g, 55.7 mmol, 99%)를 중간체 130.4와 유사하게 중간체 139.3 (22.5 g, 55.8 mmol)으로부터

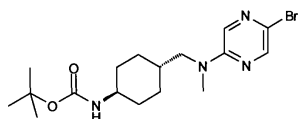
미황색 결정으로서 수득하였다.

[2977]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.64$ min; LC-MS: m/z 299/301 [M]⁺.

[2978]

중간체 139.3: (4-[(5-브로모-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2979]

[2980]

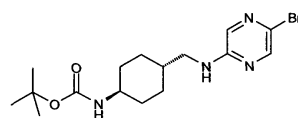
중간체 139.4 (16.6 g, 42.7 mmol), 아세토니트릴 (2 L) 및 수성 포름알데히드 37% (318 mL)의 교반 혼합물에 10℃에서 NaCNBH₄ (5.36 g, 85 mmol)를 첨가하였다. 4M HCl을 천천히 첨가하여 pH 8.4에서 2.3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 10 내지 16℃에서 4시간 동안 교반하고, pH 2.3 (4M HCl의 첨가)에서 유지하였다. NaCNBH₄ (5.36 g, 85 mmol)의 두번째 일부를 첨가하고, pH 6.9에서 2.3 (4M HCl의 첨가)으로 조정하였다. 반응 혼합물을 16℃에서 추가로 1시간 교반하고, pH 2.3 (4M HCl의 첨가)에서 유지시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물 및 DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc - 헵탄 (1:2)으로 용리시키면서 정제하고, 결정화 (TBME) 후 표제 화합물을 백색 결정 (13.53 g, 33.9 mmol, 79%)으로서 수득하였다.

[2981]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.30$ min; LC-MS: m/z 399/401 [M]⁺.

[2982]

중간체 139.4: {4-[(5-브로모-피라진-2-일아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[2983]

[2984]

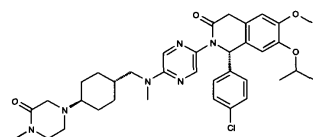
트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 (30 g, 132 mmol), 2-아미노-5-브로모피라진 (20.67 g, 119 mmol) 및 DCM (650 mL)의 교반 용액에 20℃ (약간 발열)에서 NaBH(OAc)₃ (42.0 g, 198 mmol) 및 AcOH (22.67 mL, 396 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 수성 NaHCO₃ (1 L)을 천천히 첨가함으로써 조심스럽게 켄칭하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 유기 상을 분리하고, 수성 상을 추가의 DCM (600 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc - 헵탄 (1:1)으로 용리시키면서 정제하고, 결정화 (TBME) 후 표제 화합물을 미황색 결정 (24.3 g, 62.4 mmol, 47%)으로서 수득하였다.

[2985]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.30$ min; LC-MS: m/z 385/387 [M]⁺ J⁺.

[2986]

실시예 140: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[2987]

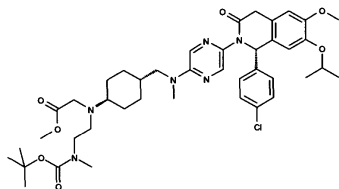
[2988]

디옥산 (2.13 mL) 중 중간체 140.1 (175 mg, 0.213 mmol)의 용액에 0℃에서 4M HCl (디옥산) (2.66 mL, 10.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 0℃에서 MeOH (2.13 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.445 mL, 3.19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 미황색 발포체 (118 mg, 0.177 mmol, 83%)로서 수

득하였다.

[2989] HPLC: $D_t_{Ret} = 0.97$ min; LC-MS: m/z 661.5 $[M+H]^+$.

[2990] 중간체 140.1: ([2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

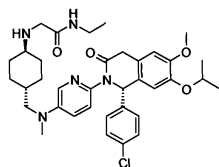


[2991]

[2992] 표제 중간체 (180 mg, 0.219 mmol, 91%)를 중간체 130.2와 유사하게 실시예 139 (154 mg, 0.240 mmol) 및 메틸-(2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (49.8 mg, 0.288 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

[2993] HPLC: $D_t_{Ret} = 1.36$ min; LC-MS: m/z 793.6 $[M+H]^+$.

[2994] 실시예 141: 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-에틸-아세트아미드.

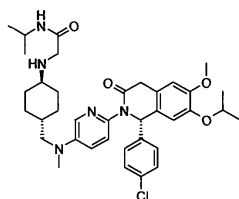


[2995]

[2996] 표제 화합물 (73 mg, 0.113 mmol, 63%)을 중간체 79.1과 유사하게 실시예 120 (100 mg, 0.178 mmol) 및 2-브로모-N-에틸아세트아미드 (43 mg, 0.249 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[2997] HPLC: $F_t_{Ret} = 1.016$; LC-MS: m/z 648.5 $[M+H]^+$.

[2998] 실시예 142: 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-3-일)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-이소프로필-아세트아미드.

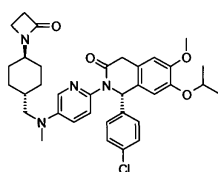


[2999]

[3000] 표제 화합물 (75 mg, 0.113 mmol, 64%)을 중간체 79.1과 유사하게 실시예 120 (100 mg, 0.178 mmol) 및 2-브로모-N-이소프로필아세트아미드 (42 mg, 0.231 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3001] HPLC: $F_t_{Ret} = 1.035$; LC-MS: m/z 662.5 $[M+H]^+$

[3002] 실시예 143: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3003]

[3004] DCM (3 ml) 중 실시예 120 (125 mg, 0.222 mmol)의 용액에 0°C에서 DMAP (1.356 mg, 0.0011 mmol), Et₃N

(0.093 mL, 0.666 mmol) 및 3-클로로 프로피오닐 클로라이드 (31 mg, 0.244 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 황색 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM에 붓고, 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 분리한 후, 유기 상을 H₂O로 세척하고, 수성 상을 DCM으로 재추출하였다. 합한 추출물을 포화 염수로 1회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, NaH (광유 중 60%, 13.62 mg, 0.341 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 0:1)에 의해 표제 화합물을 황색 발포체로서 (102 mg, 0.165 mmol, 97%) 수득하였다.

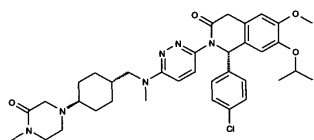
[3005]

HPLC: $t_{Ret} = 1.294$; LC-MS: m/z 617.4 [M+H]⁺.

[3006]

실시예 144: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리다진-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

[3007]



[3008]

표제 화합물 (13 mg, 0.019 mmol, 11%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (61 mg, 0.175 mmol) 및 중간체 144.1 (77 mg, 0.192 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

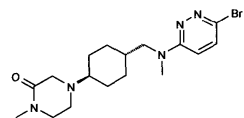
[3009]

HPLC: $t_{Ret} = 0.93$ min; LC-MS: m/z 661.5 [M+H]⁺.

[3010]

중간체 144.1: 4-(4-{[(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-1-메틸-피페라진-2-온.

[3011]



[3012]

디옥산 (6.28 mL) 중 중간체 144.2 (335 mg, 0.628 mmol)의 용액에 실온에서 4M HCl (디옥산) (7.84 mL, 31.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 0℃에서 MeOH (6.28 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (1.31 mL, 9.41 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH (10:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (230 mg, 0.575 mmol, 92 %)으로서 수득하였다.

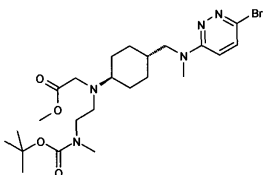
[3013]

HPLC: $t_{Ret} = 0.54$ min; LC-MS: m/z 396/398 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.90 - 1.02 (m, 2H), 1.07 - 1.17 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.03 (m, 5H), 3.17 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

[3014]

중간체 144.2: {(4-{[(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

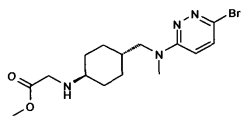
[3015]



[3016] 표제 중간체 (342 mg, 0.641 mmol, 96%)를 중간체 130.2와 유사하게 중간체 144.3 (250 mg, 0.667 mmol)으로부터 베이지색 오일로서 수득하였다.

[3017] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.96$ min; LC-MS: m/z 528/530 [M]⁺.

[3018] 중간체 144.3: (4-[(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

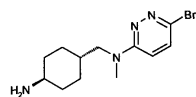


[3019]

[3020] 표제 중간체 (500 mg, 1.33 mmol, 50%)를 중간체 130.3과 유사하게 중간체 144.4 (800 mg, 2.65 mmol)로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

[3021] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.57$ min; LC-MS: m/z 371/373 [M]⁺.

[3022] 중간체 144.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아민.

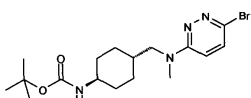


[3023]

[3024] 표제 중간체 (800 mg, 2.65 mmol, 96%)를 중간체 130.4와 유사하게 중간체 144.5 (1.15 g, 2.76 mmol)로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3025] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.52$ min; LC-MS: m/z 299/301 [M]⁺.

[3026] 중간체 144.5: (4-[(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

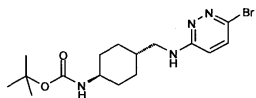


[3027]

[3028] 표제 중간체 (1.208 g, 2.90 mmol, 40%)를 중간체 139.3과 유사하게 중간체 144.6 (2.80 g, 7.27 mmol)으로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

[3029] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.10$ min; LC-MS: m/z 399/401 [M]⁺.

[3030] 중간체 144.6: {4-[(6-브로모-피리다진-3-일아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

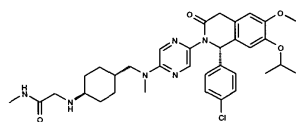


[3031]

[3032] 표제 중간체 (2.0 g, 5.19 mmol, 32%)를 중간체 139.4와 유사하게 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.63 g, 15.97 mmol) 및 6-브로모-피리다진-3-일아민 (2.58 g, 14.37 mmol)으로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

[3033] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.00$ min; LC-MS: m/z 385/387 [M]⁺.

[3034] 실시예 145: 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리다진-2-일)-메틸-아미노]-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드.



[3035]

[3036]

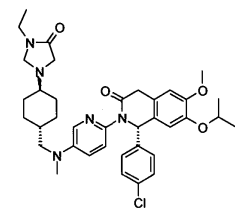
표제 화합물 (115 mg, 0.154 mmol, 85%)을 중간체 132.2와 유사하게 실시예 139 (116 mg, 0.181mmol)로부터 약간 오렌지색 발포체로서 수득하였다.

[3037]

HPLC: $t_{Ret}^D = 0.93$ min; LC-MS: m/z 635.5 [M+H]⁺.

[3038]

실시예 146: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(5-{[4-(3-에틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노}-피리딘-2-일)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3039]

[3040]

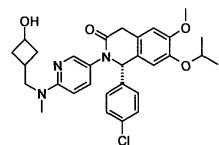
EtOH (3 mL) 중 실시예 141 (63 mg, 0.097 mmol) 및 포름알데히드 (0.074 mL, 37% 용액, 10 당량, 0.612 mmol)의 혼합물을 60℃에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 1:0 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (64 mg, 0.097 mmol, 100%)로서 수득하였다.

[3041]

HPLC: $t_{Ret}^F = 1.132$; LC-MS: m/z 660.3 [M+H]⁺.

[3042]

실시예 147: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{6-[(3-히드록시-시클로부틸메틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3043]

[3044]

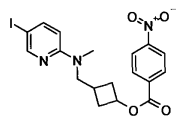
표제 화합물 (4 mg, 0.007 mmol, 7%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 147.2 (65 mg, 0.104 mmol) 및 중간체 75.6 (36 mg, 0.104 mmol)으로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[3045]

HPLC: $t_{Ret}^F = 0.989$; LC-MS: m/z 536.4 [M+H]⁺.

[3046]

중간체 147.2: 4-니트로-벤조산 3-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-시클로부틸 에스테르.



[3047]

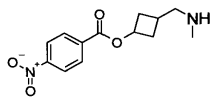
[3048]

3-에틸-펜탄-3-올 (3 mL) 중 중간체 147.3 (311 mg, 0.590 mmol)의 용액에 2-브로모-5-아이오도피리딘 (184 mg, 0.649 mmol) 및 Et₃N (0.247 mL, 1,769 mmol)을 첨가하였다. 황색 현탁액을 마이크로웨이브로 150℃로 8시간 동안 조사하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc 및 물에 부었다. 상 분리 후, 수성 상을 EtOH로 2회 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 H₂O, 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (66 mg, 0.104 mmol, 17 %)을 수득하였다.

[3049]

HPLC: $t_{Ret}^F = 1.454$; LC-MS: m/z 468.2 [M+H]⁺.

[3050] 중간체 147.3: 4-니트로-벤조산 3-메틸아미노메틸-시클로부틸 에스테르.

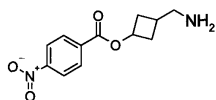


[3051]

[3052] DCM (50 mL) 및 MeOH (5 mL)의 혼합물 중 중간체 147.4 (1.811 g, 6.32 mmol)의 용액에 실온에서 Et₃N (1.321 mL, 9.48 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액에 실온에서 AcOH (1.266 mL, 22.11 mmol), 포름알데히드 (물 중 37%, 0.941 mL, 12.64 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (2.82 g, 12.64 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 2M 수성 Na₂CO₃ 용액 (2x)으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH / NH₃ 수성 90:9:1] 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (311 mg, 0.590 mmol, 9 %)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[3053] HPLC: $t_{Ret} = 0.683$; LC-MS: m/z 265.2 [M+H]⁺.

[3054] 중간체 147.4: 4-니트로-벤조산 3-아미노메틸-시클로부틸 에스테르 HCl 염.

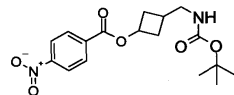


[3055]

[3056] Et₂O (150 mL) 중 중간체 147.5 (5.15 g, 11.76 mmol)의 용액에 HCl의 용액 (Et₂O 중 1M, 47 mL, 47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 케이크를 Et₂O로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 중간체를 무색 고체 (2.906 g, 10.14 mmol, 86 %)로서 수득하였다.

[3057] HPLC: $t_{Ret} = 0.885$; LC-MS: m/z 251.2 [M]⁺.

[3058] 중간체 147.5: 4-니트로-벤조산 3-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로부틸 에스테르.

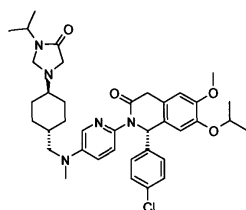


[3059]

[3060] THF (1 L) 중 (3-히드록시-시클로부틸메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (6.98 g, 34.7 mmol), 4-니트로벤조산 (11.59 g, 69.4 mmol) 및 트리페닐포스핀 (18.19 g, 69.4 mmol)의 빙냉된 용액에 THF (10 mL) 중 DIAD (14.76 g, 69.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 빙조를 제거한 후, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 유성 잔류물을 정제된 정상 칼럼 크로마토그래피 (DCM로 용리함)으로 정제하여 표제 중간체를 황색 고체 (9.89 g, 22.58 mmol, 65 %)로서 수득하였다.

[3061] HPLC: $t_{Ret} = 1.354$; LC-MS: m/z 368.3 [M+NH₄]⁺.

[3062] 실시예 148: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-2-(5-([4-(3-이소프로필-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-메틸-아미노)-피리딘-2-일)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3063]

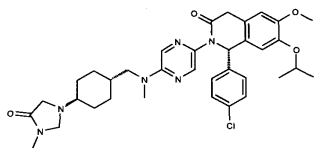
[3064] 표제 화합물 (68 mg, 0.101 mmol, 89%)을 실시예 146과 유사하게 실시예 142 (75 mg, 0.113 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.165$; LC-MS: m/z 674.3 $[M+H]^+$.

실시예

149:

(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

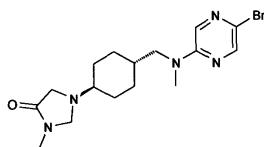


표제 화합물 (1.23 g, 1.88 mmol, 33%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (2.00 g, 5.73 mmol) 및 중간체 149.1 (2.21 g, 5.73 mmol)로부터 약간 백색의 결정으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.15$ min; LC-MS: m/z 647.6 $[M+H]^+$; 1H NMR

(600 MHz, $DMSO-d_6$) 0.93 - 1.12 (m, 4 H), 1.23 (dd, $J=16.35$, 6.05 Hz, 6 H), 1.64 (d, $J=10.90$ Hz, 3 H), 1.81 (d, $J=10.90$ Hz, 2 H), 2.18 (t, $J=10.29$ Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.11 (s, 2 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.60 (d, $J=19.38$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.81 (d, $J=19.38$ Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 4.52 (quin, $J=6.05$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.34 (s, 4 H), 7.91 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H).

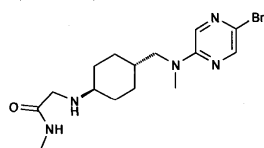
중간체 149.1: 1-(4-{[(5-브로모-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-3-메틸-이미다졸리딘-4-온.



표제 중간체 (10.4 g, 26.9 mmol, 96%)를 중간체 132.1과 유사하게 중간체 149.2 (10.5 g, 28.1 mmol)로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 0.85$ min; LC-MS: m/z 382/384 $[M]^+$.

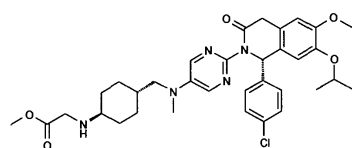
중간체 149.2: 2-(4-{[(5-브로모-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노)-N-메틸-아세트아미드.



표제 중간체 (10.7 g, 28.6 mmol, 93%)를 중간체 132.2와 유사하게 중간체 139.1 (12.0 g, 30.7 mmol)로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 0.71$ min; LC-MS: m/z 370/372 $[M]^+$.

실시예 150: {4-[(2-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리미딘-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.



표제 화합물 (68 mg, 0.104 mmol, 30%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (120 mg, 0.344 mmol) 및 중간체

150.1 (142 mg, 0.378 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

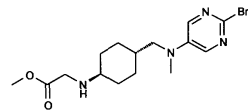
[3081]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.93 \text{ min}$; LC-MS: $m/z \ 636.4 \ [M+H]^+$.

[3082]

중간체 150.1: (4-{[(2-브로모-피리미딘-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

[3083]



[3084]

표제 중간체 (540 mg, 1.44 mmol, 54%)를 중간체 130.3과 유사하게 중간체 150.2 (830 mg, 2.64 mmol)로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

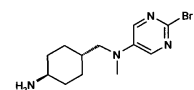
[3085]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.55 \text{ min}$; LC-MS: $m/z \ 371/373 \ [M]^+$.

[3086]

중간체 150.2: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(2-브로모-피리미딘-5-일)-메틸-아민.

[3087]



[3088]

표제 중간체 (830 mg, 2.64 mmol, 97%)를 중간체 130.4와 유사하게 중간체 150.3 (1.10 g, 2.73 mmol)으로부터 백색 발포체로서 수득하였다.

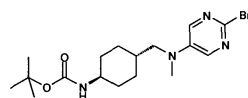
[3089]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.54 \text{ min}$; LC-MS: $m/z \ 299/301 \ [M]^+$.

[3090]

중간체 150.3: (4-{[(2-브로모-피리미딘-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

[3091]



[3092]

표제 중간체 (820 mg, 2.03 mmol, 81%)를 중간체 139.3과 유사하게 중간체 150.4 (1.0 g, 2.52 mmol)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

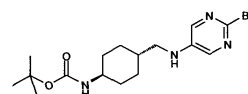
[3093]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.14 \text{ min}$; LC-MS: $m/z \ 399/401 \ [M]^+$.

[3094]

중간체 150.4: {4-[(2-브로모-피리미딘-5-일아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

[3095]



[3096]

표제 중간체 (2.71 g, 6.82 mmol, 49%)를 중간체 139.4와 유사하게 트랜스-(4-포르말-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.19 g, 14.03 mmol) 및 2-브로모-피리미딘-5-일아민 (2.20 g, 12.63 mmol)으로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

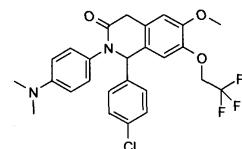
[3097]

HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.08 \text{ min}$; LC-MS: $m/z \ 385/387 \ [M]^+$.

[3098]

실시예 151: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

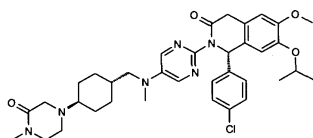
[3099]



[3100] 중간체 26.3 (100 mg, 0.236 mmol) 및 DMF (2.0 mL)의 용액에 톨루엔-4-술폰산 2,2,2-트리플루오로-에틸 에스테르 (72.1 mg, 0.284 mmol) 및 탄산칼륨 (65.4 mg, 0.473 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc - 헵탄으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 발포체 (42 mg, 0.083 mmol, 35%)로서 수득하였다.

[3101] HPLC: $t_{Ret}^D = 6.02$ min; LC-MS: m/z 505.4 [M+H]⁺.

[3102] 실시예 152: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-1-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리미딘-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

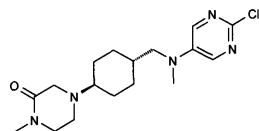


[3103]

[3104] 표제 화합물 (7.0 mg, 0.010 mmol, 4.5%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (80 mg, 0.229 mmol) 및 중간체 152.1 (90 mg, 0.252 mmol)로부터 약간 오렌지색 발포체로서 수득하였다.

[3105] HPLC: $t_{Ret}^D = 0.91$ min; LC-MS: m/z 661.5 [M+H]⁺.

[3106] 중간체 152.1: 4-(4-{[(2-클로로-피리미딘-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-1-메틸-피페라진-2-온.

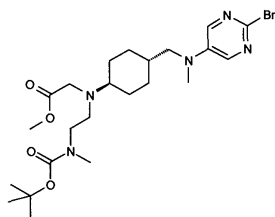


[3107]

[3108] 표제 중간체 (99 mg, 0.278 mmol, 85%)를 중간체 144.1과 유사하게 중간체 152.2 (175 mg, 0.328 mmol)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

[3109] HPLC: $t_{Ret}^D = 0.54$ min; LC-MS: m/z 352.3 [M+H]⁺.

[3110] 중간체 152.2: {(4-{[(2-브로모-피리미딘-5-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

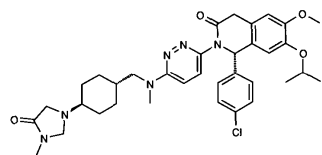


[3111]

[3112] 표제 중간체 (180 mg, 0.337 mmol, 84%)를 중간체 130.2와 유사하게 중간체 150.1 (150 mg, 0.40 mmol)로부터 베이지색 오일로서 수득하였다.

[3113] HPLC: $t_{Ret}^D = 1.01$ min; LC-MS: m/z 528/530 [M]⁺.

[3114] 실시예 153: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리다진-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

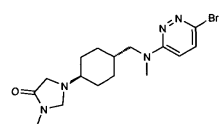


[3115]

[3116] 표제 화합물 (2.0 mg, 0.010 mmol, 1.7%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (60 mg, 0.172 mmol) 및 중간체 153.1 (77 mg, 0.189 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

[3117] HPLC: $D_{t_{Ref}} = 1.06$ min; LC-MS: m/z 647.2 $[M+H]^+$.

[3118] 중간체 153.1: 1-(4-{[(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-3-메틸-이미다졸리딘-4-온.

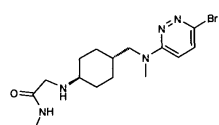


[3119]

[3120] 표제 중간체 (192 mg, 0.497 mmol, 94%)를 중간체 132.1과 유사하게 중간체 153.2 (195 mg, 0.527 mmol)로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

[3121] HPLC: $D_{t_{Ref}} = 0.65$ min; LC-MS: m/z 382/384 $[M]^+$.

[3122] 중간체 153.2: 2-(4-{[(6-브로모-피리다진-3-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노)-N-메틸-아세트아미드.

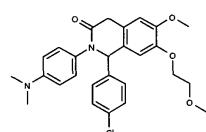


[3123]

[3124] 표제 중간체 (200 mg, 0.513 mmol, 96%)를 중간체 132.2와 유사하게 중간체 144.3 (200 mg, 0.533 mmol)으로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3125] HPLC: $D_{t_{Ref}} = 0.49$ min; LC-MS: m/z 370/372 $[M]^+$.

[3126] 실시예 154: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(2-메티옥시에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

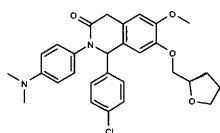


[3127]

[3128] 중간체 26.3 (60 mg, 0.137 mmol) 및 DMF (0.27 mL)의 용액에 2-브로모에틸 메틸 에테르 (20.9 mg, 0.150 mmol) 및 탄산칼륨 (28.4 mg, 0.205 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 물 - 염수 9:1 (1x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc - 헵탄 (1:4)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 발포체 (20 mg, 0.041 mmol, 30%)로서 수득하였다.

[3129] HPLC: $D_{t_{Ref}} = 1.13$ min; LC-MS: m/z 481.4 $[M+H]^+$.

[3130] 실시예 155: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)-메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3131]

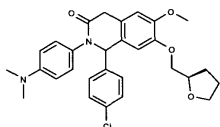
[3132] 표제 화합물 (23 mg, 0.045 mmol, 39%)을 실시예 156과 유사하게 중간체 26.3 (50 mg, 0.114 mmol) 및 (S)-테트라히드로푸르푸릴 알콜 (17.8 mg, 0.171 mmol)로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3133]

HPLC: $t_{Ret} = 1.18$ min; LC-MS: m/z 507.1 $[M+H]^+$.

[3134]

실시예 156: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-[(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3135]

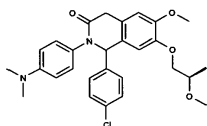
[3136] THF (0.57 mL) 중 중간체 26.3 (50 mg, 0.114 mmol)의 용액에 0℃에서 후속적으로 (R)-테트라히드로푸르푸릴 알콜 (17.8 mg, 0.171 mmol), 트리페닐포스핀 (48.8 mg, 0.182 mmol) 및 디-이소프로필아조디카르복실레이트 (34.3 mg, 0.160 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 $NaHCO_3$ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - EtOAc (2:1 --> 1:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 베이지색 발포체 (21 mg, 0.041 mmol, 36%)로서 수득하였다.

[3137]

HPLC: $t_{Ret} = 1.18$ min; LC- MS: m/z 507.3 $[M+H]^+$.

[3138]

실시예 157: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-((R)-2-메톡시-프로폭시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3139]

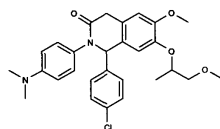
[3140] DCM (2.0 mL) 중 중간체 26.3 (40 mg, 0.095 mmol)의 용액에 0℃에서 후속적으로 (S)-(+)-2-메톡시프로판올 (12.8 mg, 0.142 mmol), 디-tert-부틸아조-디카르복실레이트 (32.7 mg, 0.142 mmol) 및 트리페닐포스핀 (34.7 mg, 0.132 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 직접 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 베이지색 발포체 (10 mg, 0.020 mmol, 21%)로서 수득하였다.

[3141]

HPLC: $t_{Ret} = 5.340$; LC-MS: m/z 495.3 $[M+H]^+$.

[3142]

실시예 158: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(-2-메톡시-1-메틸-에톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3143]

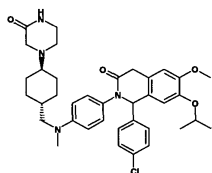
[3144] 표제 화합물 (38 mg, 0.077 mmol, 65%)을 실시예 157과 유사하게 중간체 26.3 (50 mg, 0.118 mmol) 및 1-메톡시-2-프로판올로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3145]

HPLC: $t_{Ret} = 5.11$; LC-MS: m/z 495.2 $[M+H]^+$.

[3146]

실시예 163: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3147]

[3148]

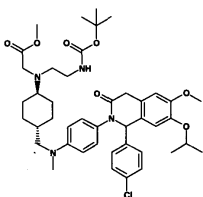
표제 화합물 (25 mg, 0.039 mmol, 42%)을 실시예 79와 유사하게 중간체 163.1 (74 mg, 0.093 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3149]

HPLC: $t_{Ret} = 8.718$ min; LC-MS: m/z 645.2 $[M+H]^+$.

[3150]

중간체 163.1: ((2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-{4-[(4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[3151]

[3152]

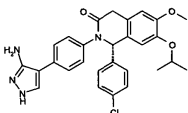
표제 중간체 (110 mg, 0.148 mmol, 24.3%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 138.1 (200 mg, 0.578 mmol) 및 중간체 106.2 (388 mg, 0.694 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다.

[3153]

HPLC: $t_{Ret} = 2.00$ min; LC-MS: m/z 777.2 $[M+H]^+$.

[3154]

실시예 164: (S)-2-[4-(3-아미노-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3155]

[3156]

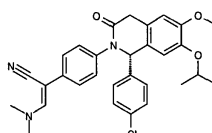
톨루엔 (1.0 mL) 중 중간체 164.1 (193 mg, 0.318 mmol), 히드라진 수화물 (0.08 mL, 1.59 mmol) 및 아세트산 (0.09 mL, 1.59 mmol)의 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 교반 빙수에 부었다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 0.044 mmol, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3157]

HPLC: $t_{Ret} = 6.802$ min; LC-MS: m/z 503.4 $[M+H]^+$.

[3158]

중간체 164.1: (Z)-2-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-3-디메틸아미노-아크릴로니트릴.



[3159]

[3160]

톨루엔 (0.5 mL) 중 중간체 164.2 (150 mg, 0.32 mmol) 및 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (0.09 mL, 0.65 mmol)의 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 중간체 (198 mg, 0.32 mmol, 100%)를 수득하였다. 이것을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

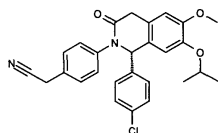
[3161]

HPLC: $t_{Ret} = 7.413$ min; LC-MS: m/z 516.4 $[M+H]^+$.

[3162]

중간체 164.2: {4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-

일]-페닐}-아세토니트릴.



[3163]

[3164]

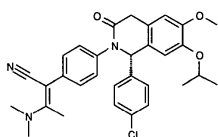
표제 중간체 (147 mg, 0.32 mmol, 44.1%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (250 mg, 0.72 mmol) 및 (4-아이오도-페닐)-아세토니트릴 (193 mg, 0.79 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3165]

HPLC: $t_{Ret} = 9.082$ min; LC-MS: m/z 461.1 $[M+H]^+$.

[3166]

중간체 165.1: (Z)-2-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-3-디메틸아미노-부트-2-엔니트릴.



[3167]

[3168]

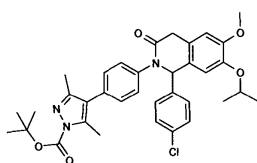
톨루엔 (0.5 mL) 중 중간체 164.2 (150 mg, 0.32 mmol) 및 N,N-디메틸아세트아미드 디메틸아세탈 (0.10 mL, 0.65 mmol)의 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 중간체 (187 mg, 0.32 mmol, 98%)를 수득하였다. 이것을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3169]

HPLC: $t_{Ret} = 7.614$ min; LC-MS: m/z 530.5 $[M+H]^+$.

[3170]

중간체 166.1: 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-3,5-디메틸-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[3171]

[3172]

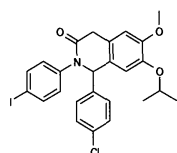
표제 중간체 (297 mg, 0.48 mmol, 38%)를 실시예 36과 유사하게 중간체 166.2 (700 mg, 1.27 mmol) 및 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (453 mg, 1.40 mmol)로부터 오렌지색 고체로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (dd, 6 H), 1.55 (s, 9 H), 2.11 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.62 (d, $J=19.92$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.84 (d, $J=19.92$ Hz, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.26 (dd, 4 H), 7.38 (s, 4 H).

[3173]

[3174]

중간체 166.2: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-아이오도-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3175]

[3176]

표제 중간체 (1.97 g, 3.52 mmol, 56%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 34.1 (2.15 g, 6.29 mmol) 및 중간체 96.1 (1.53 g, 6.29 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

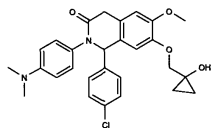
[3177]

HPLC: $t_{Ret} = 5.925$ min; LC-MS: m/z 548.2 $[M+H]^+$.

[3178]

실시예 167: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-7-(1-히드록시-시클로-프로필메톡시)-6-메톡시-

1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3179]

[3180]

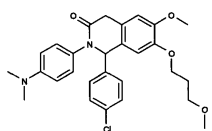
표제 화합물 (31 mg, 0.063 mmol, 66%)을 실시예 157과 유사하게 중간체 26.3 (40 mg, 0.095 mmol) 및 [1-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로프로필]-메탄올 (24.4 mg, 0.142 mmol)로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3181]

HPLC: $t_{Ret} = 4.795$; LC-MS: m/z 493.4 $[M+H]^+$.

[3182]

실시예 168: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(3-메톡시-프로폭시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3183]

[3184]

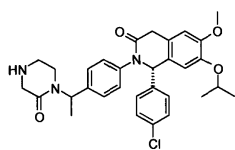
표제 화합물 (15 mg, 0.031 mmol, 32%)을 실시예 154와 유사하게 중간체 26.3 (40 mg, 0.095 mmol) 및 1-브로모-3-메톡시프로판 (15.9 mg, 0.104 mmol)로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3185]

HPLC: $t_{Ret} = 5.417$; LC-MS: m/z 495.4 $[M+H]^+$.

[3186]

실시예 169: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3187]

[3188]

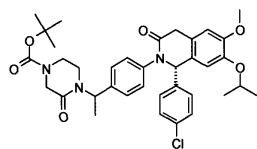
표제 화합물 (10 mg, 0.018 mmol, 34%)을 실시예 77.3과 유사하게 중간체 169.1 (50 mg, 0.054 mmol)로부터 무색 고체로서 수득하였다.

[3189]

HPLC: $t_{Ret} = 0.928$; LC-MS: m/z 550.0 $[M+H]^+$.

[3190]

중간체 169.1: 4-(1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-3-옥소-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스테르.



[3191]

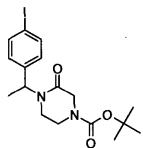
[3192]

표제 중간체 (50 mg, 0.054 mmol, 31%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 169.2 (90 mg, 0.209 mmol) 및 중간체 75.6 (60 mg, 0.174 mmol)으로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[3193]

HPLC: $t_{Ret} = 1.352$.

[3194] 중간체 169.2: 4-[1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

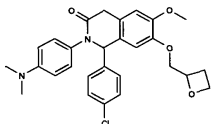


[3195]

[3196] DMF (3 mL) 중 Boc-3-옥소피페라진 (67 mg, 0.328 mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60%, 13 mg, 0.328 mmol)를 첨가하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 1-(1-브로모-에틸)-4-아이오도-벤젠 (100 mg, 0.273 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc와 NH₄Cl의 용액 사이에 분배하였다. 분리 후, 수성 상을 DCM으로 2회 재추출하고, 합한 유기 추출물을 H₂O, 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / EtOAc] 1:0 → 0:1))에 의해 정제하여 표제 중간체 (90 mg, 0.188 mmol, 68 %)를 무색 고체로서 수득하였다.

[3197] HPLC: $t_{Ret} = 1.276$.

[3198] 실시예 170: 1-(4-클로로-페닐)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-7-(옥세탄-2-일메톡시)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

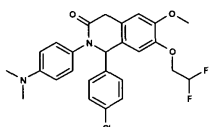


[3199]

[3200] 표제 화합물 (10 mg, 0.02 mmol, 28%)을 실시예 157과 유사하게 중간체 26.3 (30 mg, 0.071 mmol) 및 옥세탄-2-일-메탄올 (7.5 mg, 0.085 mmol)로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3201] HPLC: $t_{Ret} = 4.968$; LC-MS: m/z 493.4 [M+H]⁺.

[3202] 실시예 171: 1-(4-클로로-페닐)-7-(2,2-디플루오로-에톡시)-2-(4-디메틸아미노-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

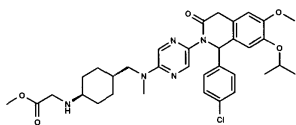


[3203]

[3204] 중간체 26.3 (30 mg, 0.071 mmol) 및 DMF (1.0 mL)의 용액에 1,1-디플루오로-2-아이오도-에탄 (20.4 mg, 0.106 mmol) 및 탄산칼륨 (29.4 mg, 0.213 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 물 - 염수 9:1 (1x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)으로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 발포체 (12 mg, 0.024 mmol, 34%)로서 수득하였다.

[3205] HPLC: $t_{Ret} = 5.59$; LC-MS: m/z 487.4 [M+H]⁺.

[3206] 실시예 172: {4-[(5-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

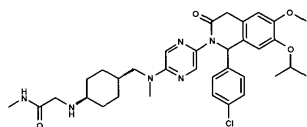


[3207]

[3208] 표제 화합물 (73 mg, 0.101 mmol, 31%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 138.1 (115 mg, 0.329 mmol) 및 중간체 139.1 (142 mg, 0.362 mmol)로부터 오렌지색 발포체로서 수득하였다.

[3209] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.00$ min; LC-MS: m/z 636.5 $[M+H]^+$.

[3210] 실시예 173:
2-{4-[(5-{1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-피라진-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실아미노}-N-메틸-아세트아미드.

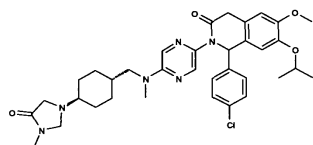


[3211]

[3212] 표제 화합물 (37 mg, 0.058 mmol, 59%)을 실시예 132.2와 유사하게 실시예 172 (70 mg, 0.097 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3213] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.97$ min; LC-MS: m/z 635.6 $[M+H]^+$.

[3214] 실시예 174: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

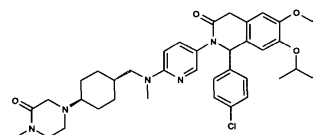


[3215]

[3216] 표제 화합물 (29 mg, 0.044 mmol, 79%)을 실시예 132.1과 유사하게 실시예 173 (36 mg, 0.056 mmol)으로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3217] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.97$ min; LC-MS: m/z 635.6 $[M+H]^+$.

[3218] 실시예 175: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

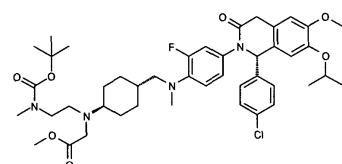


[3219]

[3220] 표제 화합물 (29 mg, 0.044 mmol, 79%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 138.1 (35 mg, 0.100 mmol) 및 중간체 130.1 (50 mg, 0.100 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3221] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.97$ min; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$.

[3222] 중간체 176.1: ([2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-{4-[(5-{1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-2-플루오로-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



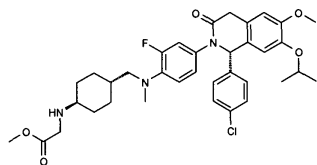
[3223]

[3224] 표제 중간체 (48 mg, 0.059 mmol, 63%)를 중간체 79.2와 유사하게 중간체 176.2 (68 mg, 0.094 mmol) 및 메틸-(2-옥소-에틸)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (21.1 mg, 0.12 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3225] HPLC: $G_{t_{Ret}} = 7.877$ min; LC-MS: m/z 809.8 $[M+H]^+$.

[3226] 중간체 176.2: {4-[(5-{1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-

2-일]-2-플루오로-페닐]-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[3227]

[3228]

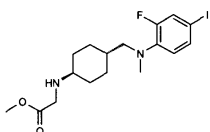
표제 중간체 (361 mg, 0.52 mmol, 38.3%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (470 mg, 1.36 mmol) 및 중간체 176.3 (721 mg, 1.49 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3229]

HPLC: $t_{Ret} = 6.786$ min; LC-MS: m/z 652.5 $[M+H]^+$.

[3230]

중간체 176.3: (4-[(2-플루오로-4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[3231]

[3232]

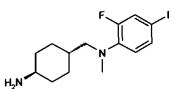
표제 중간체 (3.06 g, 6.34 mmol, 70.9%)를 중간체 79.1과 유사하게 중간체 176.4 (3.6 g, 8.94 mmol) 및 메틸-2-브로모아세테이트 (0.95 mL, 10.3 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3233]

HPLC: $t_{Ret} = 6.556$ min; LC-MS: m/z 435.3 $[M+H]^+$.

[3234]

중간체 176.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(2-플루오로-4-아이오도-페닐)-메틸-아민.



[3235]

[3236]

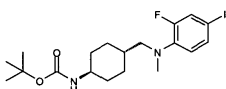
표제 중간체 (3.62 g, 8.99 mmol, 94%)를 중간체 77.3과 유사하게 중간체 176.5 (4.9 g, 9.54 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3237]

HPLC: $t_{Ret} = 5.992$ min; LC-MS: m/z 362.8 $[M+H]^+$.

[3238]

중간체 176.5: (4-[(2-플루오로-4-아이오도-페닐)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3239]

[3240]

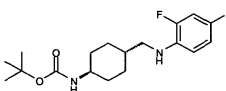
표제 중간체 (4.9 g, 9.54 mmol, 91%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 176.6 (4.7 g, 10.4 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (1.56 mL, 20.9 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3241]

HPLC: $t_{Ret} = 8.720$ min; LC-MS: m/z 463.3 $[M+H]^+$.

[3242]

중간체 176.6: {4-[(2-플루오로-4-아이오도-페닐아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



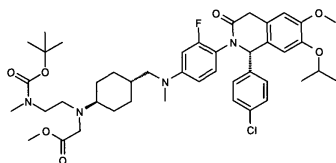
[3243]

[3244]

표제 중간체 (4.8 g, 10.7 mmol, 97%)를 중간체 75.7과 유사하게 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.0 g, 13.2 mmol) 및 2-플루오로-4-아이오도아닐린 (2.66 g, 11 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3245] HPLC: $t_{Ret} = 8.586$ min; LC-MS: m/z 393.2 $[M-BOC+HCOOH]^+$.

[3246] 중간체 177.1: ([2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-{4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-플루오로-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

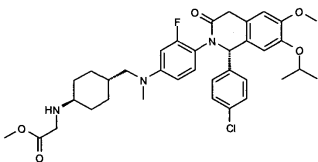


[3247]

[3248] 표제 중간체 (48 mg, 0.059 mmol, 63.2%)를 중간체 79.2와 유사하게 중간체 177.2 (68 mg, 0.094 mmol) 및 메틸-(2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (21.1 mg, 0.12 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3249] HPLC: $t_{Ret} = 7.854$ min; LC-MS: m/z 809.8 $[M+H]^+$.

[3250] 중간체 177.2: {4-[(4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-플루오로-페닐)-메틸-아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

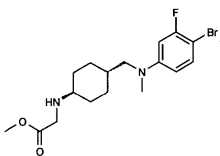


[3251]

[3252] 표제 중간체 (70 mg, 0.097 mmol, 11.3%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (295 mg, 0.85 mmol) 및 중간체 177.3 (364 mg, 0.94 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3253] HPLC: $t_{Ret} = 6.997$ min; LC-MS: m/z 652.7 $[M+H]^+$.

[3254] 중간체 177.3: (4-{[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

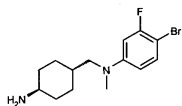


[3255]

[3256] 표제 중간체 (360 mg, 0.93 mmol, 21.6%)를 중간체 79.1과 유사하게 중간체 177.4 (1.36 g, 4.31 mmol) 및 메틸-2-브로모아세테이트 (0.42 mL, 4.53 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3257] HPLC: $t_{Ret} = 6.333$ min; LC-MS: m/z 387.3 $[M+H]^+$.

[3258] 중간체 177.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메틸-아민.

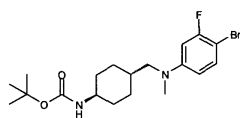


[3259]

[3260] 표제 중간체 (1.36 g, 4.31 mmol, 74.7%)를 중간체 77.3과 유사하게 중간체 177.5 (2.4 g, 5.78 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3261] HPLC: $t_{Ret} = 6.245$ min; LC-MS: m/z 317.2 $[M+H]^+$.

[3262] 중간체 177.5: (4-{[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3263]

[3264]

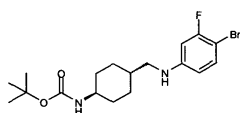
표제 중간체 (2.42 g, 5.83 mmol, 75%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 177.6 (3.1 g, 7.72 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (1.15 mL, 15.4 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3265]

HPLC: $t_{Ret} = 8.689$ min; LC-MS: m/z 417.3 $[M+H]^+$.

[3266]

중간체 177.6: {4-[(4-브로모-3-플루오로-페닐아미노)-메틸]-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3267]

[3268]

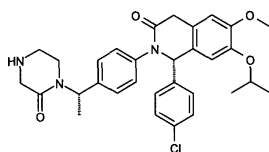
표제 중간체 (3.1 g, 7.7 mmol, 77%)를 중간체 75.7과 유사하게 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.73 g, 12.0 mmol) 및 4-브로모-3-플루오로-아닐린 (1.90 g, 10.0 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3269]

HPLC: $t_{Ret} = 8.221$ min; LC-MS: m/z 401.3 $[M+H]^+$.

[3270]

실시예 178:
(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3271]

[3272]

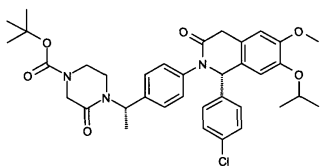
표제 화합물 (665 mg, 1.19 mmol, 85%)을 실시예 51과 유사하게 중간체 178.1 (910 mg, 1.40 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[3273]

HPLC: $t_{Ret} = 4.449$ min; LC-MS: m/z 549.2 $[M+H]^+$.

[3274]

중간체 178.1: 4-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[3275]

[3276]

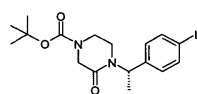
표제 중간체 (910 mg, 1.4 mmol, 26%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (1.87 g, 5.41 mmol) 및 중간체 178.2 (2.39 g, 5.57 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[3277]

HPLC: $t_{Ret} = 5.677$ min; LC-MS: m/z 648.2 $[M+H]^+$.

[3278]

중간체 178.2: 4-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



[3279]

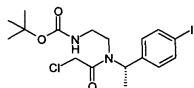
[3280]

THF (27.1 mL) 중 중간체 178.3 (3.58 g, 7.67 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C에서 60% NaH (0.32 g, 8.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 물로 토크

하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.29 g, 7.49 mmol, 98%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3281] HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5.516 \text{ min}$; LC-MS: m/z 431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3282] 중간체 178.3: (2-((2-클로로-아세틸)-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-아미노)-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

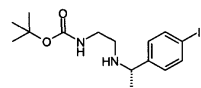


[3283]

[3284] DCM (27.1 mL) 중 중간체 178.4 (4.0 g, 10.25 mmol), Et_3N (4.26 mL, 30.7 mmol) 및 DMAP (25 mg, 0.20 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 클로로아세틸 클로라이드 (0.86 mL, 10.7 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.59 g, 7.69 mmol, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3285] HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5.461 \text{ min}$; LC-MS: m/z 466.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3286] 중간체 178.4: {2-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸아미노]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

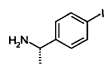


[3287]

[3288] tert-BuOH (25 mL) 중 중간체 178.5 (5.45 g, 22.0 mmol), (2-브로모-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (6.43 g, 28.7 mmol), K_2CO_3 (6.1 g, 44.1 mmol) 및 KI (0.18 g, 1.1 mmol)의 현탁액을 아르곤 분위기 하에 60°C 에서 2일 동안 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 이소-PrOH로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 이소-PrOH로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, EtOAc와 포화 NaHCO_3 수용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.0 g, 10.25 mmol, 46.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3289] HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4.489 \text{ min}$; LC-MS: m/z 390.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3290] 중간체 178.5: (S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸아민.

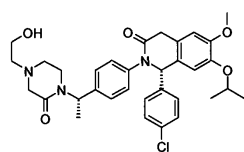


[3291]

[3292] 중간체 178.5 (13.7 g, 55.4 mmol, 76%)를 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, pp 21]에 기록된 방법에 따라 (S)-1-페닐-에틸아민으로부터 합성하였다.

[3293] HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.639 \text{ min}$; LC-MS: m/z 247.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3294] 실시예 179: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-((S)-1-[4-(2-히드록시-에틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-에틸)-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3295]

[3296] EtOH (0.8 mL) 중 실시예 178 (30 mg, 0.055 mmol)의 용액에 Et_3N (18.97 μL , 0.137 mmol) 및 2-브로모에탄올

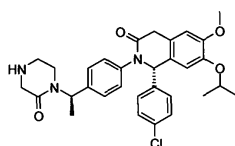
(5.41 μ l, 0.077 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 12시간 동안 조사하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 직접 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH/ NH₃ 수성 90:9:1] 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 0.029 mmol, 53 %)을 연황색 발포체로서 수득하였다.

[3297]

HPLC: $t_{Ret} = 0.936$; LC-MS: m/z 592.5 [M+H]⁺.

[3298]

실시예 180: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(R)-1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3299]

[3300]

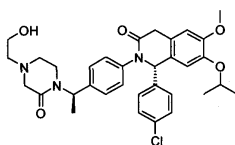
표제 화합물 (75 mg, 0.138 mmol, 64%)을 실시예 178과 유사하게 R-(+)-1-(4-브로모페닐)에틸아민으로부터 출발하여 연황색 발포체로서 수득하였다.

[3301]

HPLC: $t_{Ret} = 0.922$; LC-MS: m/z 548.5 [M+H]⁺.

[3302]

실시예 181: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-(4-{(R)-1-[4-(2-히드록시-에틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-에틸}-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3303]

[3304]

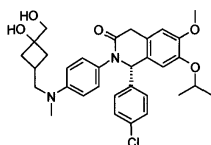
표제 화합물 (25.5 mg, 0.043 mmol, 52.5%)을 실시예 179와 유사하게 실시예 180으로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[3305]

HPLC: $t_{Ret} = 0.932$; LC-MS: m/z 592.5 [M+H]⁺.

[3306]

실시예 183: (S)-1-(4-클로로-페닐)-2-{4-[(3-히드록시-3-히드록시메틸-시클로부틸-메틸)-메틸-아미노]-페닐}-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3307]

[3308]

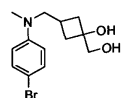
표제 화합물 (39 mg, 0.07 mmol, 16%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 183.1 (200 mg, 0.434 mmol) 및 중간체 75.6 (150 mg, 0.434 mmol)으로부터 연황색 발포체로서 수득하였다.

[3309]

HPLC: $t_{Ret} = 1.098$; LC-MS: m/z 565.5 [M+H]⁺

[3310]

중간체 183.1: 3-[(4-브로모-페닐)-메틸-아미노]-메틸-1-히드록시메틸-시클로부탄올.



[3311]

[3312]

THF (15 mL) 중 중간체 183.2 (561 mg, 1.785 mmol)의 용액에 실온에서 보란-메틸 술피드 착체 (0.802 ml, 8.03 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 45℃에서 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 현탁액을 THF로 희석하고, 0℃에서 MeOH로 켄칭하였다. 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 EtOH (5 mL) 및 1M NaOH (10 mL)로 희석하고, 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 여과하고, 여과물을 농축

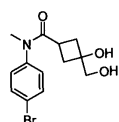
시키고, 잔류물을 H₂O와 EtOAc 사이에 분배하였다. 분리한 후, 수성 상을 EtOAc로 2회 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH/ NH₃ 수성 90:9:1] 1:0 → 0:1))에 의해 정제하여 표제 중간체 (467 mg, 1.558 mmol, 87 %)를 얻은 베이지색 결정질 고체의 시스/ 트랜스 혼합물로서 수득하였다.

[3313]

HPLC: $F_{t_{Ret}} = 0.854/0.871$; LC-MS: m/z 300.2 [M+H]⁺

[3314]

중간체 183.2: 3-히드록시-3-히드록시메틸-시클로부탄카르복실산 (4-브로모-페닐)-메틸-아미드.



[3315]

[3316]

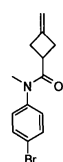
tBuOH (10 mL) 및 H₂O (10 mL)의 혼합물 중 AD-믹스-알파 (2.748 g, 1.963 mmol)의 현탁액에 5℃에서 중간체 183.3 (500 mg, 1.785 mmol)을 진한 tBuOH 용액으로서 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 나머지 수성 상을 DCM로 4회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 중간체를 오일 (586 mg, 1.865 mmol)로서 수득하였다.

[3317]

HPLC: $F_{t_{Ret}} = 0.797$; LC-MS: m/z 314.2 [M+H]⁺.

[3318]

중간체 183.3: 3-메틸렌-시클로부탄카르복실산 (4-브로모-페닐)-메틸-아미드.



[3319]

[3320]

DCM (30 mL) 중 중간체 183.4 (1.748 g, 15.59 mmol)의 용액에 0℃에서 세 방울의 DMF 및 옥살릴 클로라이드 (1.433 mL, 16.37 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 연황색 오일을 진공 하에 건조시킨 다음, DCM 중에 용해시켰다. 이 용액에 0℃에서, DCM (30 mL) 중 4-브로모-N-메틸아닐린 (2.90 g, 15.59 mmol), Et₃N (6.48 mL, 46.8 mmol) 및 DMAP (1.904 g, 15.59 mmol)의 용액을 첨가하였다. 첨가한 후, 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O 및 NaHCO₃으로 키텅하고 DCM과 H₂O 사이에 분배하였다. 분리한 후, 수성 상을 DCM으로 2회 재추출하고, 합한 유기 추출물 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 1:1))에 의해 정제하여 표제 중간체 (3.36 g, 12.02 mmol, 77 %)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[3321]

HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1.232$; LC-MS: m/z 280.2 [M+H]⁺.

[3322]

중간체 183.4: 3-메틸렌-시클로부탄카르복실산.



[3323]

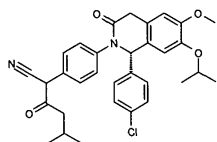
[3324]

3-메틸렌시클로부탄카르보니트릴 (5 g, 53.7 mmol)을 H₂O (51 mL) 중 NaOH (15.33 g, 383 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2상 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 32% HCl을 첨가하여 산성화시키고, NaCl로 포화시켰다. 수성 상을 DCM으로 6회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 중간체 (6.01 g, 53.6 mmol, 100 %)를 오

일로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 0.673$; **LC-MS:** m/z 111.1 [M-H].

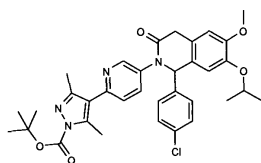
중간체 184.1: 2-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-5-메틸-3-옥소-헥산니트릴.



DMF (2.0 mL) 중 중간체 164.2 (102 mg, 0.22 mmol) 및 이소발레릴 클로라이드 (0.12 mL, 0.98 mmol)의 혼합물에 0°C (빙조)에서 광유 중 60% NaH (11 mg, 0.275 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, AcOH를 조심스럽게 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 혼합물을 AcOEt (2x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 중간체 (120 mg, 0.22 mmol, 100 %)를 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 8.00$ min; **LC-MS:** m/z 545.43 [M+H].

중간체 185.1: 4-{5-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일}-3,5-디메틸-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

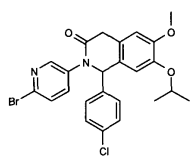


표제 중간체 (233 mg, 0.38 mmol, 63%)를 실시예 36과 유사하게 중간체 185.2 (300 mg, 0.60 mmol) 및 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (212 mg, 0.66 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

LC-MS: m/z 617.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

1.18 - 1.30 (m, 6 H), 1.58 (s, 9 H), 2.24 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.71 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.39 (s, 3 H), 7.48 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=11.32$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.51 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H).

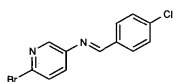
중간체 185.2: 2-(6-브로모-피리딘-3-일)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



표제 중간체 (607 mg, 1.21 mmol, 18.5%)를 실시예 1과 유사하게 중간체 185.3 (1.93 g, 6.53 mmol) 및 중간체 96.1 (1.95 g, 8.00 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 5.526$ min; **LC-MS:** m/z 502.7 [M+H]⁺.

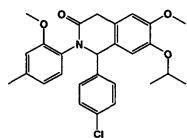
중간체 185.3: (6-브로모-피리딘-3-일)-[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리텐]-아민.



[3340] 표제 화합물 (1.93 g, 6.53 mmol, 83%)을 중간체 1.4와 유사하게 6-브로모-피리딘-3-일아민 (1.36 g, 7.89 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데히드 (1.38 g, 9.86 mmol)로부터 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3341] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 7.61 (d, 2 H), 7.69 (d, 2 H), 7.95 (d, 2 H), 8.30 - 8.35 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H).

[3342] 실시예 186: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(2-메톡시-4-메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

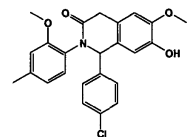


[3343]

[3344] DMF (0.5 mL) 중 중간체 186.1 (33 mg, 0.078 mmol), 2-아이오도프로판 (0.023 mL, 0.234 mmol) 및 Cs_2CO_3 (50.7 mg, 0.156 mmol)의 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, NaHCO_3 의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; DCM / MeOH 99:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 33 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[3345] TLC: R_f = 0.88 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: t_{Ret} = 5.74 min; LC-MS: m/z 466.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.06 - 1.25 (m, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.41 - 2.52 (m, 6 H) 3.54 (d, 1 H) 3.92 (d, 1 H) 4.31 - 4.50 (m, 1 H) 5.69 (br, 1 H) 6.46 - 6.97 (m, 5 H) 7.29 (br, 4 H).

[3346] 중간체 186.1: 1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-2-(2-메톡시-4-메틸-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

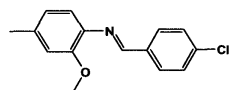


[3347]

[3348] DCM (10 mL) 중 중간체 187.3 (375 mg, 0.818 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C에서 DCM (5 mL) 중 중간체 186.2 (276 mg, 1.06 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄 술폰산 (0.291 mL, 3.27 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; DCM / MeOH 100:0 → 98:2)에 의해 정제하고, 이어서 AcOEt 중에서 연화처리하여 표제 화합물 35 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[3349] TLC: R_f = 0.71 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: t_{Ret} = 4.77 min; LC-MS: m/z 424.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3350] 중간체 186.2: [1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-(2-메톡시-4-메틸-페닐)-아민.

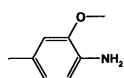


[3351]

[3352] 중간체 186.3 (1.57 g, 11.4 mmol), 및 4-클로로벤즈알데히드 (1.63 g, 11.4 mmol) 및 아세트산 (0.66 mL, 11.4 mmol)의 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 농축시켜 표제 화합물 3.25 g을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 조 물질로서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 2.32 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.77 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.97 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H), 7.91 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H), 8.54 (s, 1 H).

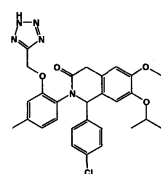
중간체 186.3: 2-메톡시-4-메틸-페닐아민.



MeOH/THF (120 mL, 3:1 v/v) 중 5-메틸-2-니트로아니솔 (2 g, 12 mmol) 및 라니 니켈 (2.2 g)의 혼합물을 H₂의 0.1 bar 하에 실온에서 20시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 1.57 g을 무색 오일로서 수득하였다.

HPLC: *t*_{Ret} = 1.44 min; LC-MS: *m/z* 138.1 [M+H]⁺.

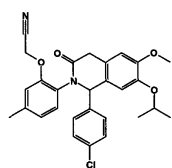
실시예 187: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



DMF (4 mL) 중 중간체 187.1 (500 mg, 1.02 mmol), 나트륨 아지드 (199 mg, 3.06 mmol) 및 염화암모늄 (163 mg, 3.06 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, NaCl의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 NaCl의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; DCM / MeOH 99:1 → 94:6)에 의해 정제하여 표제 화합물 257 mg을 황색 고체로서 수득하였다.

TLC: R_f = 0.32 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: *t*_{Ret} = 5.20 min; LC-MS: *m/z* 534.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.04 - 1.23 (m, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 3.53 (d, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.91 (d, 1 H) 4.29 - 4.43 (m, 1 H) 5.42 (br, 2 H) 5.83 (br, 1 H) 6.59 - 6.86 (m, 4 H) 7.07 (br, 1 H) 7.18 - 7.37 (m, 4 H).

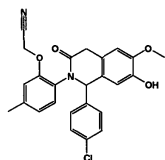
중간체 187.1: {2-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-5-메틸-페녹시}-아세트니트릴.



DMF (20 mL) 중 중간체 187.2 (1.1 g, 2.52 mmol), 2-아이오도프로판 (0.75 mL, 7.55 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.6 g, 5.03 mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, NaHCO₃의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; DCM / MeOH 100:0 → 98:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.1 g을 백색 고체로서 수득하였다.

HPLC: *t*_{Ret} = 5.45 min; LC-MS: *m/z* 491.4 [M+H]⁺.

중간체 187.2: {2-[1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-5-메틸-페녹시}-아세트니트릴.



[3367]

[3368]

DCM (50 mL) 중 중간체 187.3 (2.3 g, 7.27 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 0℃에서 DCM (5 mL) 중 중간체 187.7 (2.7 g, 9.45 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄 술폰산 (2.6 mL, 29.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; DCM / MeOH 100:0 → 98:2)에 의해 정제하고, 이어서 AcOEt 중에서 연화처리하여 표제 화합물 1.2 g을 백색 고체로서 수득하였다.

TLC: R_f = 0.57 (DCM /

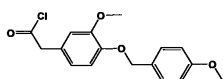
[3369]

MeOH 9:1); HPLC: t_{Ret} = 4.57 min; LC-MS: m/z 449.3 [M+H]⁺.

[3370]

중간체 187.3: [3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-아세틸 클로라이드.

[3371]



[3372]

DCM (50 mL) 중 중간체 187.4 (2.2 g, 7.26 mmol)의 차가운 (0℃) 용액에 아르곤 분위기 하에 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐-아민 (1.2 mL, 8.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 3 g을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 즉시 사용하였다.

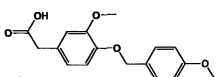
[3373]

HPLC: t_{Ret} = 5.04 min (MeOH에 의한 켄칭 후 메틸 에스테르)

[3374]

중간체 187.4: [3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-아세트산.

[3375]



[3376]

THF (50 mL) 중 중간체 187.5 (8.5 g, 25.6 mmol)의 교반 용액에 H₂O (25 mL) 중 LiOH (2.2 g, 51.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축시키고, H₂O (50 mL)로 희석하고, pH 1로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 7.1 g을 백색 고체로서 수득하였다.

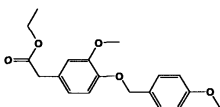
[3377]

HPLC: t_{Ret} = 4.26 min; LC-MS: m/z 320.3 [M+18]⁺.

[3378]

중간체 187.5: [3-메톡시-4-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르.

[3379]



[3380]

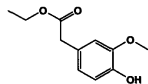
DMF (40 mL) 중 중간체 187.6 (5.6 g, 26.7 mmol), 4-메톡시벤질 클로라이드 (4.4 mL, 32.1 mmol) 및 K₂CO₃ (4.8 g, 34.8 mmol)의 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, NaHCO₃의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, 헥산 / AcOEt 95:5 → 75:25)에 의해 정제하여 표제 화합물 8.5 g을 백색 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_F = 0.76$ (헥산 /

AcOEt 1:1). HPLC: $t_{Ret} = 5.32$ min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.16 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H), 3.54 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.05 (q, $J=7.30$ Hz, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 6.72 (dd, $J=8.21, 1.96$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 3 H), 7.34 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H).

[3381]

[3382] 중간체 187.6: (4-히드록시-3-메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르.

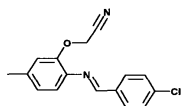


[3383]

[3384] EtOH (100 mL) 중 호모바닐린산 (5 g, 27.4 mmol) 및 H_2SO_4 (96%, 1.46 mL, 27.4 mmol)의 혼합물을 85°C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 H_2O 로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 5.8 g을 황색 오일로서 수득하였다.

[3385] LC-MS: m/z 211.2 $[M+H]^+$.

[3386] 중간체 187.7: (2-{[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-아미노}-5-메틸-페녹시)-아세트니트릴.



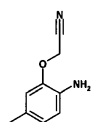
[3387]

[3388] EtOH (20 mL) 중 중간체 187.8 (1.5 g, 9.25 mmol) 및 4-클로로벤즈알데히드 (1.3 g, 9.25 mmol)의 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 농축시켜 표제 화합물 2.7 g을 적색 오일로서 수득하였으며, 이를 조 물질로서 사용하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.32 (s, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 6.93 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.08 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 7.57 (dd, 2 H), 7.92 (dd, 2 H), 8.55 (s, 1 H).

[3389]

[3390] 중간체 187.8: (2-아미노-5-메틸-페녹시)-아세트니트릴.

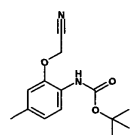


[3391]

[3392] DCM (50 mL) 중 중간체 187.9 (6.3 g, 22.5 mmol) 및 TFA (17.3 mL, 225 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$ 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 헥산 / AcOEt 95:5 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.5 g을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3393] TLC: $R_F = 0.6$ (헥산 / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 1.43$ min; LC-MS: m/z 163.1 $[M+H]^+$.

[3394] 중간체 187.9: (2-시아노메톡시-4-메틸-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



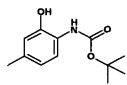
[3395]

[3396] DMF (50 mL) 중 중간체 187.10 (5 g, 22.4 mmol), K_2CO_3 (9.3 g, 67.2 mmol) 및 브로모아세트니트릴 (2.2 mL, 33.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$ 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합

물 6.3 g을 흑색 오일로서 수득하였으며, 이를 조 물질로서 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 5.21$ min; **LC-MS:** m/z 261.3 [M-H].

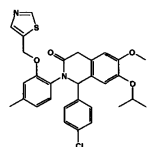
중간체 187.10: (2-히드록시-4-메틸-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



DCM (100 mL) 중 6-아미노-m-크레졸 (5 g, 40.6 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 디-tert-부틸 카르보네이트 (9.4 mL, 40.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 9.1 g을 흑색 오일로서 수득하였으며, 이를 조 물질로서 사용하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 4.86$ min; **LC-MS:** m/z 224.3 [M+H].

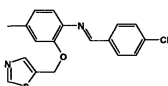
실시예 188: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-메틸-2-(티아졸-5-일메톡시)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



DCM (10 mL) 중 중간체 187.3 (773 mg, 2.23 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 DCM (5 mL) 중 중간체 188.1 (841 mg, 2.452 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄 술폰산 (0.291 mL, 3.27 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리, DCM / MeOH 100:0 → 98:2)에 의해 정제하고, 이어서 AcOEt 중에서 연화처리하여 표제 화합물 400 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

TLC: $R_f = 0.42$ (DCM / MeOH 9:1); **LC-MS:** m/z 549.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.00 - 1.32 (m, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 3.54 (d, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.84 - 4.00 (m, 1 H) 4.28 - 4.45 (m, 1 H) 5.12 - 5.49 (m, 2 H) 5.63 (br, 1 H) 6.47 - 6.87 (m, 4 H) 6.95 - 7.45 (m, 5 H) 7.83 (s, 1 H) 9.00 (br, 1 H).

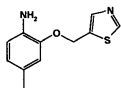
중간체 188.1: [1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-[4-메틸-2-(티아졸-5-일-메톡시-페닐)-아민].



중간체 188.2 (815 mg, 3.70 mmol), 및 4-클로로벤즈알데히드 (472 mg, 3.70 mmol) 및 아세트산 (0.21 mL, 3.70 mmol)의 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 농축시켜 표제 화합물 1.39 g을 흑색 오일로서 수득하였으며, 이를 조 물질로서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.00 - 1.32 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 3.54 (d, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.84 - 4.00 (m, 1 H), 4.28 - 4.45 (m, 1 H), 5.12 - 5.49 (m, 2 H), 5.63 (br, 1 H), 6.47 - 6.87 (m, 4 H), 6.95 - 7.45 (m, 5 H), 7.83 (s, 1 H), 9.00 (br, 1 H).

[3410] 중간체 188.2: 4-메틸-2-(티아졸-5-일메톡시)-페닐아민.

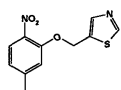


[3411]

[3412] MeOH/THF (40 mL, 3:1 v/v) 중 중간체 188.3 (935 mg, 3.74 mmol) 및 라니 니켈 (400 mg)의 혼합물을 H₂의 0.1 bar 하에 실온에서 27.5시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; DCM / MeOH 100:0 → 98:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 815 mg을 적색 오일로서 수득하였다.

[3413] TLC: R_F = 0.6 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: t_{Ret} = 1.76 min; LC-MS: m/z 221.2 [M+H]⁺.

[3414] 중간체 188.3: 5-(5-메틸-2-니트로-페녹시메틸)-티아졸.



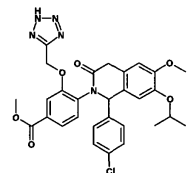
[3415]

[3416] DMF (15 mL) 중 5-(히드록시메틸)-1,3-티아졸 (1 g, 8.68 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 NaH (0.413 g, 9.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 3-플루오로-4-니트로톨루엔 (1.2 g, 7.89 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액을 첨가하여 켄칭하고, AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 헥산 / AcOEt 60:40 → 40:60)에 의해 정제하여 표제 화합물 936 mg을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

TLC: R_F = 0.35 (헥산 /

[3417] AcOEt 1:1); HPLC: t_{Ret} = 4.26 min; LC-MS: m/z 251.2 [M+H]⁺.

[3418] 실시예 189: 4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르.



[3419]

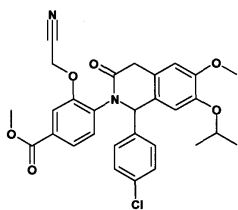
[3420] 표제 화합물 (132.4 mg, 0.208 mmol)을 실시예 187과 유사하게 중간체 189.1 (398 mg, 0.744 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다.

HPLC: t_{Ret} =

1.10 min; LC-MS: m/z 578.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.14 (d, J=5.85 Hz, 3 H) 1.20 (d, J=5.85 Hz, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 3.96 (d, J=19.98 Hz, 1 H) 4.38 (dt, J=11.96, 6.03 Hz, 1 H) 5.35 - 5.72 (m, 2 H) 5.95 (br. s., 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.89 - 7.20 (m, 1 H) 7.20 - 7.39 (m, 4 H) 7.54 (br. s., 1 H) 7.80 (br. s., 1 H) 16.76 (br. s., 1 H).

[3421]

[3422] 중간체 189.1: 4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-시아노메톡시-벤조산 메틸 에스테르.



[3423]

[3424]

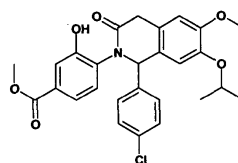
표제 중간체 (298.9 mg, 0.559 mmol)를 중간체 187.9와 유사하게 중간체 189.2 (398 mg, 0.744 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다.

[3425]

HPLC: $M_{tRet} = 1.17$ min; LC-MS: m/z 535 $[M+H]^+$.

[3426]

중간체 189.2: 4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-히드록시-벤조산 메틸 에스테르.



[3427]

[3428]

표제 중간체 (296 mg, 0.597 mmol)를 THF 중 1M TBAF 용액을 사용하여 중간체 189.3 (331 mg, 0.542 mmol)으로부터 회백색 고체로서 수득하고, 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 후처리 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

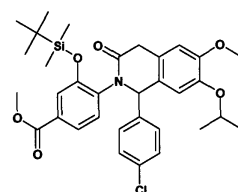
HPLC: $M_{tRet} = 1.13$ min; LC-MS: m/z 496

$[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.09 - 1.26 (m, 6 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.94 - 4.02 (m, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 1 H) 5.88 (s, 2 H) 6.81 - 6.96 (m, 2 H) 7.22 - 7.39 (m, 4 H) 7.46 - 7.56 (m, 3 H).

[3429]

[3430]

중간체 189.3: 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤조산 메틸 에스테르.



[3431]

[3432]

표제 중간체 (331 mg, 0.542 mmol)를 중간체 187.2와 유사하게 중간체 96.2 (555 mg, 2.475 mmol) 및 중간체 189.4 (1.0 g, 2.475 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

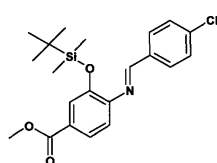
HPLC: $M_{tRet} = 1.47$ min; LC-MS: m/z 610 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): -0.17 - 0.25 (m, 6 H) 0.60 - 0.93 (m, 9 H) 1.06 - 1.27 (m, 6 H) 3.51 - 3.66 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 3 H) 3.82 (d, $J=12.92$ Hz, 3 H) 3.92 - 4.13 (m, 1 H) 4.34 - 4.50 (m, 1 H) 5.66 - 5.95 (m, 1 H) 6.79 - 7.02 (m, 2 H) 7.20 - 7.61 (m, 7 H).

[3433]

[3434]

중간체 189.4: 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-([1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리덴]-아미노)-벤조산 메틸 에스테르.



[3435]

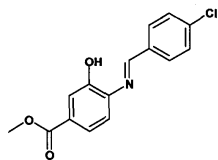
[3436]

표제 중간체 (4.75 g, 9.99 mmol)를 실온에서 15시간 동안 교반하면서 DCM 116 mL 중에서 TBDMS 클로라이드

(1.753 g, 11.63 mmol), 트리에틸아민 (3.24 mL, 23.26 mmol), DMAP (142 mg, 1.163 mmol)를 사용하여 중간체 189.5 (3.37 g, 11.63 mmol)로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.14 (s, 6 H) 0.92 (s, 9 H) 3.84 (s, 3 H) 7.18 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=8.59 Hz, 3 H) 7.96 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H) 8.58 (s, 1 H).

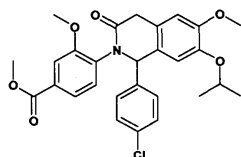
중간체 189.5: 4-{[1-(4-클로로-페닐)-메트-(E)-일리텐]-아미노}-3-히드록시-벤조산 메틸 에스테르.



표제 중간체 (3.37 g, 11.63 mmol)를 중간체 187.7과 유사하게 클로로 벤즈알데히드 (1.682 g, 11.96 mmol) 및 메틸 4-아미노-3히드록시벤조에이트 (2.0 g, 11.96 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.83 (s, 3 H) 7.22 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.36 - 7.54 (m, 2 H) 7.61 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.04 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.70 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H).

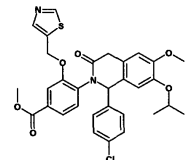
실시예 190: 4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-메톡시-벤조산 메틸 에스테르.



표제 화합물을 DMF 4 mL 중 탄산칼륨 (167 mg, 1.21 mmol)의 존재 하에 중간체 189.2 (200 mg, 0.403 mmol)와 아이오도메탄 (86 mg, 0.605 mmol)을 100℃에서 30분 동안 반응시켜 수득하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하였다. 조 생성물을 자동화 정상 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄 - 에틸 아세테이트로 용리함)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색빛 고체 (0.51 g, 0.904 mmol)로서 수득하였다.

HPLC: *M*_{t,Ret} = 1.19 min; LC-MS: *m/z* 510.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.14 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H) 1.22 (d, *J*=5.85 Hz, 3 H) 3.61 (d, *J*=19.98 Hz, 1 H) 3.66 - 3.93 (m, 9 H) 3.99 (d, *J*=19.98 Hz, 1 H) 4.36 - 4.48 (m, 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 6.86 (s, 2 H) 6.92 - 7.69 (m, 7 H).

실시예 191: 4-[1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(티아졸-5-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르.



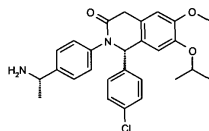
표제 화합물을 건조 DCM 8 mL 중 디-tert-부틸아조디카르복실레이트 (279 mg, 1.21 mmol) 및 트리페닐포스핀의 존재 하에 중간체 189.2 (400 mg, 0.807 mmol)와 5-(히드록시메틸)-1,3,티아졸 (139 mg, 1.210 mmol)을 실온에서 19시간 동안 반응시켜 수득하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 자동화 정상 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄 - 에틸 아세테이트로 용리함)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.375 g, 0.518 mmol)로서 수득하였다.

HPLC: $K_{tRet} = 1.15$ min; LC-MS: m/z 593.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 1.15 (d, $J=5.85$ Hz, 3 H) 1.21 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 3.58 - 3.64 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.89 - 4.06 (m, 1 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.47 (br. s., 2 H) 5.80 (br. s., 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.26 (br. s., 4 H) 7.42 - 7.83 (m, 3 H) 7.87 (s, 1 H) 9.04 (br. s., 1 H).

[3449]

[3450]

중간체 192.1: (S)-2-[4-((S)-1-아미노-에틸)-페닐]-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3451]

[3452]

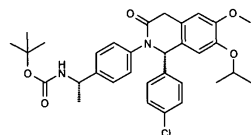
표제 화합물 (1.28 g, 2.75 mmol, 100 %)을 실시예 51과 유사하게 중간체 192.2 (1.55 g, 2.74 mmol)로부터 고체로서 수득하였다.

[3453]

HPLC: $K_{tRet} = 5.99$ min; LC-MS: m/z 465.4 $[M+H]^+$.

[3454]

중간체 192.2: ((S)-1-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3455]

[3456]

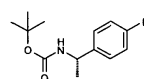
표제 중간체 (1.61 g, 2.85 mmol, 49.3 %)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (2.0 g, 5.78 mmol) 및 중간체 192.3 (2.0 g, 5.78 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3457]

HPLC: $K_{tRet} = 7.55$ min; LC-MS: m/z 582.5 $[M+NH_4]^+$.

[3458]

중간체 192.3: [(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3459]

[3460]

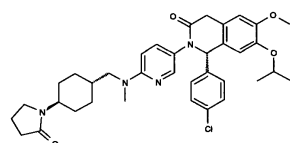
DCM (35 mL) 중 중간체 178.5 (5.0 g, 20.2 mmol) 및 Et_3N (5.64 mL, 40.5 mmol)의 혼합물에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.3 g, 24.3 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 NH_4Cl 의 포화 수용액의 첨가에 의해 퀀칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$ 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 헥산 / $AcOEt$ 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 (6.27 g, 18.1 mmol, 89 %) 수득하였다.

[3461]

HPLC: $K_{tRet} = 7.35$ min; LC-MS: m/z 365.2 $[M+NH_4]^+$.

[3462]

실시예 195: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



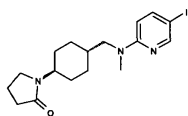
[3463]

[3464]

표제 화합물 (28 mg, 0.044 mmol, 15%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol) 및 중간체 195.1 (120 mg, 0.289 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3465] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.05 \text{ min}$; LC-MS: m/z 631.5 $[M+H]^+$.

[3466] 중간체 195.1: 1-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-피롤리딘-2-온.

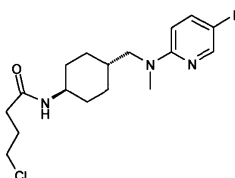


[3467]

[3468] 중간체 195.2 (1.31 g, 2.91 mmol), 탄산칼륨 (9.26 g, 67.0 mmol) 및 아세톤 (150 mL)의 혼합물에 아이오딘화 칼륨 (1.015 g, 6.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도 하에 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO_3 (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 결정화 (iPrOH)하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (769 mg, 1.71 mmol, 59%)으로서 수득하였다.

[3469] HPLC: $t_{Ret} = 2.95 \text{ min}$; LC-MS: m/z 414.3 $[M+H]^+$.

[3470] 중간체 195.2: 4-클로로-N-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-부티르아미드.

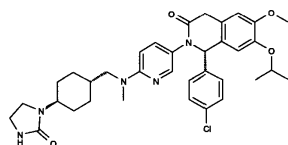


[3471]

[3472] 중간체 130.4 (1.0 g, 2.90 mmol), 트리에틸아민 (0.803 mL, 5.79 mmol) 및 클로로포름 (30 mL)의 교반 용액에 4-클로로-부티릴 클로라이드를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (2x) 및 1M 수성 NaHCO_3 (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 결정화 (DCM - 헥산)하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (1.30 g, 2.90 mmol, 99%)으로서 수득하였다.

[3473] HPLC: $t_{Ret} = 4.26 \text{ min}$; LC-MS: m/z 450.3 $[M+H]^+$.

[3474] 실시예 196: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

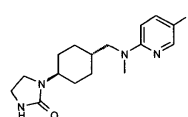


[3475]

[3476] 표제 화합물 (61 mg, 0.096 mmol, 33%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol) 및 중간체 196.1 (120 mg, 0.289 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3477] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.12 \text{ min}$; LC-MS: m/z 632.6 $[M+H]^+$.

[3478] 중간체 196.1: 1-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-이미다졸리딘-2-온.



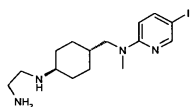
[3479]

[3480] 중간체 196.2 (295 mg, 0.76 mmol) 및 THF (30 mL)의 용액에 CDI (123 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO_3 (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 결

정화 (EtOAc)하여 표제 화합물을 베이지색 결정 (204 mg, 0.492 mmol, 64%)으로서 수득하였다.

[3481] HPLC: $t_{Ret} = 3.71$ min; LC-MS: m/z 415.3 [M+H]⁺.

[3482] 중간체 196.2: N¹-(4-((5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실)-에탄-1,2-디아민.

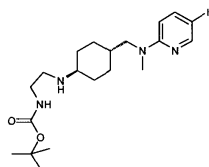


[3483]

[3484] 중간체 196.3 (390 mg, 0.80 mmol) 및 DCM (20 mL)의 용액에 TFA (1.23 mL, 15.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 미황색 오일 (298 mg, 767 mmol, 96%)로서 수득하였다.

[3485] HPLC: $t_{Ret} = 1.90$ min; LC-MS: m/z 389.3 [M+H]⁺.

[3486] 중간체 196.3: [2-(4-((5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실-아미노)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르.

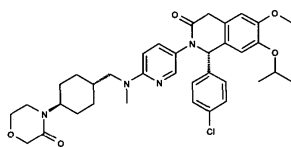


[3487]

[3488] MeOH (50 mL) 중 중간체 130.4 (800 mg, 2.317 mmol), (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (406 mg, 2.55 mmol)의 용액에 실온에서 NaBH₄CN (218 mg, 3.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물에 1M 수성 NaHCO₃을 첨가한 다음, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH - 수성 30% NH₄OH (200:20:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 미황색 오일 (398 mg, 0.815 mmol, 35%)로서 수득하였다.

[3489] HPLC: $t_{Ret} = 3.64$.

[3490] 실시예 197: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-((메틸-[4-(3-옥소-모르폴린-4-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노)-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

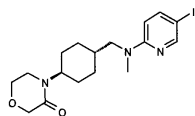


[3491]

[3492] 표제 화합물 (74 mg, 0.113 mmol, 39%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol) 및 중간체 197.1 (124 mg, 0.289)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3493] HPLC: $t_{Ret} = 1.15$ min; LC-MS: m/z 647.5 [M+H]⁺.

[3494] 중간체 197.1: 4-(4-((5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실)-모르폴린-3-온.



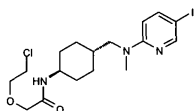
[3495]

[3496] 중간체 197.2 (670 mg, 1.439 mmol) 및 THF (100 mL)의 교반 용액에 0°C에서 NaH (54.5 mg, 2.158 mmol)를 첨

가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc - 헥산 (3:1)으로 용리시키면서, 표제 화합물을 결정화 (DCM - 헥산) 후 미황색 결정 (254 mg, 0.592 mmol, 41%)으로서 수득하였다.

[3497] HPLC: $t_{\text{Ref}} = 3.66 \text{ min}$; LC-MS: m/z 430.2 [M+H]⁺.

[3498] 중간체 197.2: 2-(2-클로로-에톡시)-N-(4-((5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노)-메틸)-트랜스-시클로헥실)-아세트아미드.

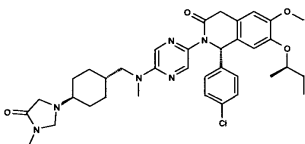


[3499]

[3500] 표제 중간체 (670 mg, 1.424 mmol, 98%)를 중간체 195.2와 유사하게 중간체 130.4 (500 mg, 1.448 mmol) 및 (2-클로로-에톡시)-아세트 클로라이드 (227 mg, 1.448 mmol)로부터 미황색 오일로서 수득하였다.

[3501] HPLC: $t_{\text{Ref}} = 4.40 \text{ min}$; LC- MS: m/z 466.3 [M+H]⁺.

[3502] 실시예 198: (S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

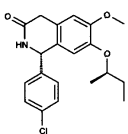


[3503]

[3504] 표제 화합물 (96 mg, 0.144 mmol, 36%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 198.1 (146 mg, 0.400 mmol) 및 중간체 149.1 (50 mg, 0.100 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3505] HPLC: $t_{\text{Ref}} = 1.21 \text{ min}$; LC-MS: m/z 661.7 [M+H]⁺.

[3506] 중간체 198.1: (S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

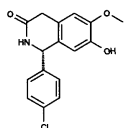


[3507]

[3508] THF (42 mL) 중 중간체 198.2 (1.30 g, 4.19 mmol)의 용액에 0℃에서 후속적으로 (S)-부탄-2-올 (0.466 g, 6.29 mmol), 디-tert-부틸아조디카르복실레이트 (1.93 g, 8.39 mmol) 및 트리페닐포스핀 (결합된 중합체 3mmol/g 수지) (2.79 mg, 8.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (3x) 및 1M 수성 NaHCO₃ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM - MeOH (98:2 --> 95:5)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 결정화 (TBME) 후 백색 결정 (628 mg, 1.728 mmol, 41%)으로서 수득하였다.

[3509] HPLC: $t_{\text{Ref}} = 1.06 \text{ min}$; LC-MS: m/z 360.1 [M+H]⁺; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.82 (t, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 3.30 – 3.35 (d, 1H), 3.46 – 3.51 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.32 (q, 4H), 8.48 (d, 1H).

[3510] 중간체 198.2: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

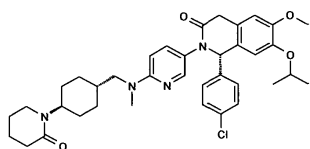


[3511]

[3512] 중간체 75.6 (5.0 g, 14.46 mmol) 및 오르토-인산 85% (48.7 mL, 723 mmol)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M 수성 NaHCO₃ (500 mL), pH 7.0에 (조심스럽게) 붓고 EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체 (4.40 g, 14.20 mmol, 98%)로서 수득하였다.

[3513]

[3514] 실시예 199: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3515]

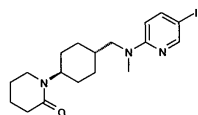
[3516] 표제 화합물 (29 mg, 0.045 mmol, 15%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol) 및 중간체 199.1 (124 mg, 0.289)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3517]

HPLC: $t_{Ret} = 1.23$ min; LC-MS: m/z 645.6 [M+H]⁺.

[3518]

중간체 199.1: 1-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-피페리딘-2-온.



[3519]

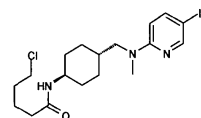
[3520] 표제 중간체 (412 mg, 0.964 mmol, 66%)를 중간체 197.1과 유사하게 중간체 199.2 (680 mg, 1.466 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

[3521]

HPLC: $t_{Ret} = 4.34$ min; LC-MS: m/z 428.2 [M+H]⁺.

[3522]

중간체 199.2: 5-클로로-펜탄산 (4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-아미드.



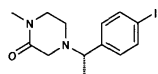
[3523]

[3524] 표제 중간체 (680 mg, 1.437 mmol, 99%)를 중간체 195.2와 유사하게 중간체 130.4 (500 mg, 1.448 mmol) 및 5-클로로-펜타노일 클로라이드 (225 mg, 1.448 mmol)로부터 미황색 고체로서 수득하였다.

[3525]

HPLC: $t_{Ret} = 4.45$ min; LC-MS: m/z 464.4 [M+H]⁺.

[3526] 중간체 200.1: 4-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-1-메틸-피페라진-2-온.

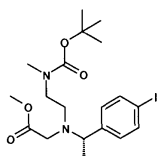


[3527]

[3528] 표제 중간체 (1.16 g, 3.38 mmol, 75 %)를 실시예 79와 유사하게 중간체 200.2 (1.9 g, 3.99 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3529] HPLC: $K_{t_{Ret}} = 4.71$ min; LC-MS: m/z 345.2 $[M+NH]^+$.

[3530] 중간체 200.2: {[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

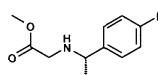


[3531]

[3532] 표제 중간체 (1.9 g, 3.99 mmol, 85 %)를 중간체 79.2와 유사하게 중간체 200.3 (1.49 g, 4.67 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3533] HPLC: $K_{t_{Ret}} = 6.37$ min; LC-MS: m/z 477.4 $[M+NH]^+$.

[3534] 중간체 200.3: [(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸아미노]-아세트산 메틸 에스테르.

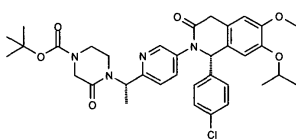


[3535]

[3536] 표제 중간체 (1.5 g, 4.7 mmol, 74.4 %)를 중간체 79.1과 유사하게 중간체 178.5 (1.56 g, 6.31 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3537] HPLC: $K_{t_{Ret}} = 4.80$ min; LC-MS: m/z 320.2 $[M+NH]^+$.

[3538] 중간체 201.1: 4-((S)-1-{5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일}-에틸)-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

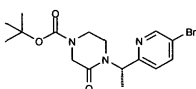


[3539]

[3540] 표제 중간체 (106 mg, 0.16 mmol, 20.7%)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (286 mg, 0.82 mmol) 및 중간체 201.2 (312 mg, 0.79 mmol)로부터 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3541] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.465$ min; LC-MS: m/z 649.2 $[M+H]^+$.

[3542] 중간체 201.2: 4-[(S)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



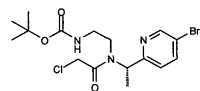
[3543]

[3544] 표제 중간체 (1.0 g, 2.6 mmol, 88%)를 중간체 178.2와 유사하게 중간체 201.3 (1.43 g, 2.96 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3545] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.029$ min; LC-MS: m/z 386.0 $[M+H]^+$.

[3546] 중간체 201.3: {2-[[[(S)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-(2-클로로-아세틸)-아미노]-에틸}-카르복산 tert-부

틸 에스테르.



[3547]

[3548]

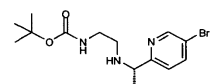
표제 중간체 (1.43 g, 3.4 mmol, 72.2%)를 중간체 178.3과 유사하게 중간체 201.4 (1.62 g, 4.71 mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 (0.4 mL, 4.99 mmol)로부터 수득하였다.

[3549]

HPLC: $E_{tRet} = 5.025\text{min}$; LC-MS: m/z 422.1 $[M+H]^+$.

[3550]

중간체 201.4: {2-[(S)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸아미노]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3551]

[3552]

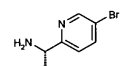
표제 중간체 (1.69 g, 4.91 mmol, 68.1%)를 중간체 178.4와 유사하게 중간체 201.5 (1.45 g, 7.21 mmol) 및 (2-브로모-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.1 g, 9.38 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[3553]

HPLC: $E_{tRet} = 4.171\text{ min}$; LC-MS: m/z 346.0 $[M+H]^+$.

[3554]

중간체 201.5: (S)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸아민.



[3555]

[3556]

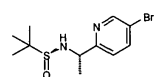
중간체 201.6 (345 mg, 1.13 mmol)을 MeOH (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 디옥산 (1.9 mL, 7.81 mmol) 중 4M HCl의 용액을 0°C에서 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 가운하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 백색 고체를 수득하였으며, 이를 Et₂O로 세척하고, 질소 흐름 하에 여과하여 백색 분말 (293 mg, 1.05 mmol, 93%)을 수득하였다.

[3557]

HPLC: $E_{tRet} = 3.025\text{ min}$; LC-MS: m/z 202.9 $[M+H]^+$.

[3558]

중간체 201.6: 2-메틸-프로판-2-술폰산 [(S)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-아미드.



[3559]

[3560]

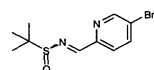
DCM (72 mL) 중 중간체 201.7 (3.67 g, 12.68 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (8.5 mL, 25.4mmol)의 3M Et₂O 용액을 -60°C에서 적가하였다. 반응 혼합물은 진한 오렌지색이 된 다음, -50°C에서 30분 동안 가운시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 천천히 가운시키고, 온도를 0°C에서 빙조로 3시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 격렬히 교반하면서 NH₄Cl의 차가운 포화 용액 (100mL)에 천천히 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 베이지색 분말을 수득하였다. 조 물질을 SiO₂ 상에 예비흡수시키고, SiO₂ 칼럼 크로마토그래피 (구배 AcOEt/헥산 40:60 내지 100:0로 용리함)하였다. 제1 용리를 수집하고 증발시켜 표제 중간체 (2.88 g, 9.25 mol, 72.9 %)를 수득하였다.

[3561]

HPLC: $E_{tRet} = 4.654\text{ min}$; LC-MS: m/z 307.0 $[M+H]^+$.

[3562]

중간체 201.7: 2-메틸-프로판-2-술폰산 1-(5-브로모-피리딘-2-일)-메트-(E)-일리텐아미드.



[3563]

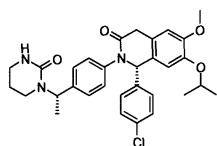
[3564]

건조 THF (95 mL) 중 5-브로모-2-포르밀-피리딘 (3.0 g, 16.1 mmol)의 용액에, (S)-tert-부틸술폰아미드 (2.05 g, 16.9 mmol)를 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 이어서, 티타늄 테트라-이소프로폭시드 (7 mL, 33.9 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 73°C (외부 온도)에서 2.5시간 동안 교반하고, 냉각되도록 하였다. 반응 혼

합물을 격렬히 교반하면서 대략 200 mL의 염수 및 얼음의 혼합물에 천천히 부었다. 슬러리를 여과하고, DCM으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 고체를 수득하였다. 생성물을 차가운 에테르로 연화처리하고, 연속하여 여과된 고체를 합하여 표제 중간체 (3.66 g, 12.4 mmol, 77%)를 수득하였다.

[3565] HPLC: $t_{Ret} = 4.987$ min; LC-MS: m/z 291.0 [M+H]⁺.

[3566] 실시예 202: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-{4-[(S)-1-(2-옥소-테트라히드로-피리미딘-1-일)-에틸]-페닐}-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

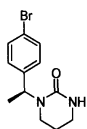


[3567]

[3568] 표제 화합물 (22 mg, 0.04 mmol, 13%)을 실시예 75와 유사하게 중간체 202.1 (86 mg, 0.304 mmol) 및 중간체 75.6 (100 mg, 0.289 mmol)으로부터 연황색 고체로서 수득하였다.

[3569] HPLC: $t_{Ret} = 1.178$; LC-MS: m/z 565.4 [M+NH₄]⁺.

[3570] 중간체 202.1: 1-[(S)-1-(4-브로모-페닐)-에틸]-테트라히드로-피리미딘-2-온.

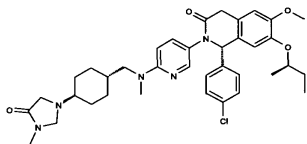


[3571]

[3572] THF (10 mL) 중 S-(-)-1-(4-브로모페닐)에틸아민 (1.06 g, 5.3 mmol)의 용액에 실온에서 3-클로로프로필이소시아네이트 (0.546 mL, 5.3 mmol)를 적가하였다. 1시간 후, NaH (광유 중 60%, 0.223 g, 5.57 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 켄칭하고, NaHCO₃ 및 THF를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM과 H₂O 사이에 분배하였다. 분리한 후, 수성 상을 DCM으로 3회 재추출하고, 합한 유기 추출물을 H₂O, 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 3:7))에 의해 정제하여 표제 중간체 (1.39 g, 4.92 mmol, 93 %)를 무색 결정으로서 수득하였다.

[3573] HPLC: $t_{Ret} = 0.992$; LC-MS: m/z 283.2 [M+H]⁺.

[3574] 실시예 203: (S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

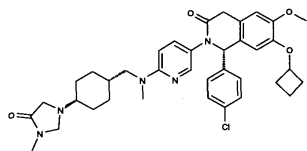


[3575]

[3576] 표제 화합물 (100 mg, 0.150 mmol, 41%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 198.1 (135 mg, 0.367 mmol) 및 중간체 132.1 (159 mg, 0.367 mmol)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

[3577] HPLC: $t_{Ret} = 1.15$ min; LC-MS: m/z 660.6 [M+H]⁺.

[3578] 실시예 204: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3579]

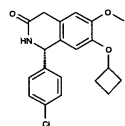
[3580] 표제 화합물 (184 mg, 0.277 mmol, 52%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 204.1 (190 mg, 0.526 mmol) 및 중간체 132.1 (227 mg, 0.526 mmol)로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

[3581]

HPLC: $D_t_{Ret} = 1.11$ min; LC-MS: m/z 658.6 $[M+H]^+$.

[3582]

중간체 204.1: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-6-메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3583]

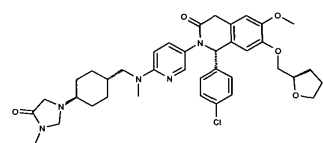
[3584] 표제 중간체 (555 mg, 1.536 mmol, 32%)를 중간체 198.1과 유사하게 중간체 198.2 (1.50 g, 4.84 mmol) 및 시클로부탄올 (0.529 g, 0.726 mmol)로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

[3585]

HPLC: $D_t_{Ret} = 1.05$ min; LC-MS: m/z 358.3 $[M+H]^+$.

[3586]

실시예 205: (S)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-7-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3587]

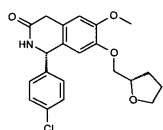
[3588] 표제 화합물 (110 mg, 0.158 mmol, 41%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 205.1 (150 mg, 0.383 mmol) 및 중간체 132.1 (166 mg, 0.383 mmol)로부터 황색 결정으로서 수득하였다.

[3589]

HPLC: $D_t_{Ret} = 1.01$ min; LC-MS: m/z 688.7 $[M+H]^+$.

[3590]

중간체 205.1: (S)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-7-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3591]

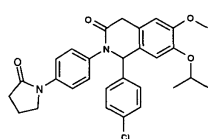
[3592] 표제 중간체 (132 mg, 0.340 mmol, 34%)를 중간체 198.1과 유사하게 중간체 198.2 (310 mg, 1.00 mmol) 및 (S)-(테트라히드로푸란-2-일)-메탄올 (155 mg, 1.50 mmol)로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

[3593]

HPLC: $D_t_{Ret} = 0.96$ min; LC-MS: m/z 388.3 $[M+H]^+$.

[3594]

실시예 206: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



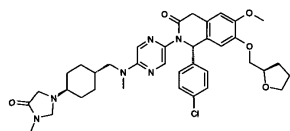
[3595]

[3596] THF (1.5 mL) 중 중간체 166.2 (150 mg, 0.274 mmol), 2-피롤리디논 (25.9 mg, 0.30 mmol), Cu(I)I (2.61 mg, 0.014 mmol), 글리신 (4.11 mg, 0.055 mmol) 및 제3 인산칼륨 (145 mg, 0.685 mmol)의 현탁액을 70°C에서 17시간

간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 및 염수의 포화 수용액으로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂; 구배 용리 AcOEt/DCM=7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물 (26 mg, 0.051 mmol, 18.8 %)을 수득하였다.

[3597] HPLC: $K_{Ret} = 6.81$ min; LC-MS: m/z 505.4 [M+H]⁺.

[3598] 실시예 207: (S)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-7-[(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

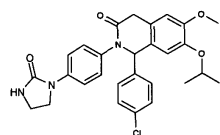


[3599]

[3600] 표제 화합물 (48 mg, 0.07 mmol, 9.0%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 205.1 (300 mg, 0.77 mmol) 및 중간체 149.1 (296 mg, 0.77 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

[3601] HPLC: $E_{Ret} = 4.686$ min; LC-MS: m/z 689.7 [M+H]⁺.

[3602] 실시예 208: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-페닐]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

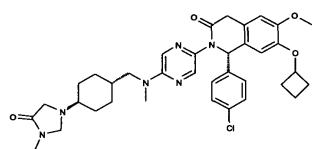


[3603]

[3604] 표제 화합물 (7.8 mg, 0.015 mmol, 2.5%)을 문헌 [Synthesis, 2008, 9, pp1359-1366]에 기록된 방법에 의해 중간체 166.2 (340 mg, 0.621 mmol) 및 이미다졸리딘-2-온 (107 mg, 1.24 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3605] HPLC: $E_{Ret} = 5.090$ min; LC-MS: m/z 506.0 [M+H]⁺.

[3606] 실시예 209: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-6-메톡시-2-(5-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피라진-2-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

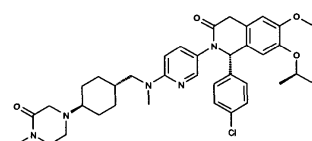


[3607]

[3608] 표제 화합물 (126 mg, 0.189 mmol, 38%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 204.1 (181 mg, 0.50 mmol) 및 중간체 149.1 (193 mg, 0.50 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3609] HPLC: $D_{Ret} = 1.16$ min; LC-MS: m/z 659.6 [M+H]⁺.

[3610] 실시예 210: (S)-7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



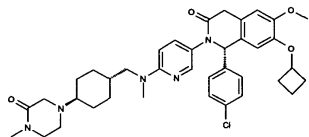
[3611]

[3612] 표제 화합물 (176 mg, 0.258 mmol, 47%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 198.1 (200 mg, 0.55 mmol) 및 중간

체 130.1 (246 mg, 0.55 mmol)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

[3613] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1.05 \text{ min}$; LC-MS: m/z 674.6 $[M+H]^+$.

[3614] 실시예 211: (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-시클로부톡시-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

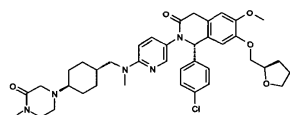


[3615]

[3616] 표제 화합물 (137 mg, 0.202 mmol, 48%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 204.1 (150 mg, 0.415 mmol) 및 중간체 130.1 (187 mg, 0.415 mmol)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

[3617] HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0.99 \text{ min}$; LC-MS: m/z 672.7 $[M+H]^+$.

[3618] 실시예 212: (S)-1-(4-클로로-페닐)-6-메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-7-[(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메톡시]-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

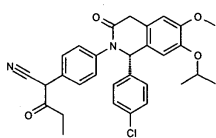


[3619]

[3620] 표제 화합물 (17.1 mg, 0.024 mmol, 3.2%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 205.1 (300 mg, 0.77 mmol) 및 중간체 130.1 (342 mg, 0.77 mmol)로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

[3621] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.10 \text{ min}$; LC-MS: m/z 702.0 $[M+H]^+$.

[3622] 중간체 213.1: 2-{4-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-3-옥소-펜탄니트릴.

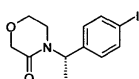


[3623]

[3624] THF (0.8 mL) 중 중간체 164.2 (138 mg, 0.30 mmol) 및 에틸프로피오네이트 (0.14 mL, 1.2 mmol)의 혼합물에 0 °C (빙조)에서 LiHMDS의 1M THF 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 0.25M HCl 수용액을 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 혼합물을 AcOEt (2x)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 조 물질을 콤비-플래쉬 컴패니언™ (이스코 인크.) 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 구배 용리 AcOEt/DCM.)에 의해 정제하여 표제 중간체 (100 mg, 0.17 mmol, 58 % 수율)를 수득하였다.

[3625] HPLC: $G_{t_{Ret}} = 7.619 \text{ min}$; LC-MS: m/z 517.4 $[M+H]^+$.

[3626] 중간체 214.1: 4-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-모르폴린-3-온.

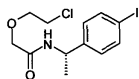


[3627]

[3628] 표제 중간체 (239 mg, 0.70 mmol, 81%)를 중간체 178.2와 유사하게 중간체 214.2 (320 mg, 0.87 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3629] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.620 \text{ min}$; LC-MS: m/z 331.82 $[M+H]^+$.

[3630] 중간체 214.2: 2-(2-클로로-에톡시)-N-[(S)-1-(4-아이오도-페닐)-에틸]-아세트아미드.

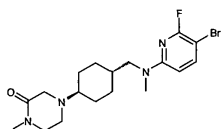


[3631]

[3632] THF (5 mL) 중 (2-클로로-에톡시)-아세트 클로라이드 (206 mg, 1.31 mmol) (이는 문헌 [Heterocycles, vol 74, pp 437-445]에 기록된 방법에 의해 제조되었음)의 용액에 중간체 178.5 (216 mg, 0.87 mmol) 및 Et₃N (0.48 mL, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 NaHCO₃의 포화 수용액의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 베이지색 오일로서 (320 mg, 0.87 mmol, 100 %) 수득하였다.

[3633] HPLC: $t_{Ret} = 5.088$ min; LC-MS: m/z 367.8 [M+H]⁺.

[3634] 중간체 216.1: 4-(4-{(5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일)-메틸-아미노}-메틸)-트랜스-시클로헥실)-1-메틸-피페라진-2-온.

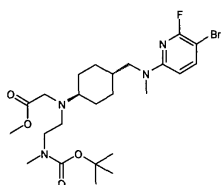


[3635]

[3636] 표제 중간체 (701 mg, 1.70 mmol, 99%)를 실시예 79와 유사하게 중간체 216.2 (950 mg, 1.71 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3637] HPLC: $t_{Ret} = 5.876$ min; LC-MS: m/z 415.3 [M+H]⁺.

[3638] 중간체 216.2: {(4-{(5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일)-메틸-아미노}-메틸)-트랜스-시클로헥실)-[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르.

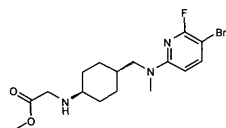


[3639]

[3640] 표제 중간체 (956 mg, 1.75 mmol, 91%)를 중간체 79.2와 유사하게 중간체 216.3 (750 mg, 1.93 mmol) 및 메틸-(2-옥소-에틸)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (502 mg, 2.90 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3641] HPLC: $t_{Ret} = 7.363$ min; LC-MS: m/z 547.2 [M+H]⁺.

[3642] 중간체 216.3: (4-{(5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일)-메틸-아미노}-메틸)-트랜스-시클로헥실아미노)-아세트산 메틸 에스테르.

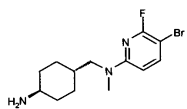


[3643]

[3644] 표제 중간체 (2.99 g, 7.7 mmol, 84 %)를 중간체 79.1과 유사하게 중간체 216.4 (3.55 g, 9.12 mmol) 및 메틸-2-브로모아세테이트 (0.88 mL, 9.58 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3645] HPLC: $t_{Ret} = 6.097$ min; LC-MS: m/z 390.3 [M+H]⁺.

[3646] 중간체 216.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일)-메틸-아민.

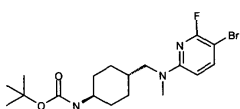


[3647]

[3648] 표제 중간체 (3.59 g, 9.23 mmol, 83%)를 중간체 77.3과 유사하게 중간체 216.5 (4.62 mg, 11.1 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3649] HPLC: $t_{Ret} = 5.835$ min; LC-MS: m/z 316.3 $[M+H]^+$.

[3650] 중간체 216.5: (4-[(5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.

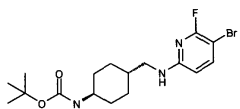


[3651]

[3652] 표제 중간체 (3.82 g, 9.18 mmol, 56.8%)를 중간체 77.1과 유사하게 중간체 216.6 (6.5 g, 16.1 mmol) 및 포름알데히드의 37% 수용액 (122 mL, 1616 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3653] HPLC: $t_{Ret} = 8.299$ min; LC-MS: m/z 416.3 $[M+H]^+$.

[3654] 중간체 216.6: {4-[(5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일)아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

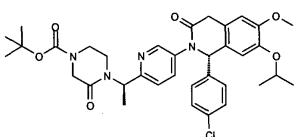


[3655]

[3656] 표제 중간체 (6.56 g, 16.3 mmol, 72.4%)를 중간체 75.7과 유사하게 (4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (5.63 g, 24.7 mmol) 및 5-브로모-6-플루오로-피리딘-2-일아민 (4.3 g, 22.5 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3657] HPLC: $t_{Ret} = 7.827$ min; LC-MS: m/z 402.3 $[M+H]^+$.

[3658] 중간체 219.1: 4-((R)-1-{5-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-피리딘-2-일}-에틸)-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

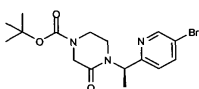


[3659]

[3660] 표제 중간체 (100 mg, 0.154 mmol, 8.2 %)를 실시예 75와 유사하게 중간체 75.6 (671 mg, 1.94 mmol) 및 중간체 219.2 (724 mg, 1.88 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3661] HPLC: $t_{Ret} = 5.473$ min; LC-MS: m/z 649.2 $[M+H]^+$.

[3662] 중간체 219.2: 4-[(R)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

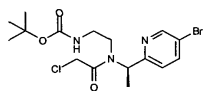


[3663]

[3664] 표제 중간체 (764 mg, 1.97 mmol, 99%)를 중간체 178.2와 유사하게 중간체 219.3 (837 mg, 1.99 mmol)으로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[3665] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.031$ min; LC-MS: m/z 385.9 $[M+H]^+$.

[3666] 중간체 219.3: {2-[[*(R)*-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-(2-클로로-아세틸)-아미노]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

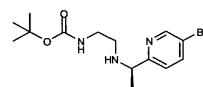


[3667]

[3668] 표제 중간체 (837 mg, 1.99 mmol, 80%)를 중간체 178.3과 유사하게 중간체 219.4 (858 mg, 2.49 mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 (0.21 mL, 2.62 mmol)로부터 수득하였다.

[3669] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 3.024$ min; LC-MS: m/z 421.9 $[M+H]^+$.

[3670] 중간체 219.4: {2-[(*R*)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸아미노]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르.

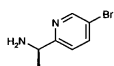


[3671]

[3672] 표제 중간체 (868 mg, 2.52 mmol, 73.2%)를 중간체 178.4와 유사하게 중간체 219.5 (693 mg, 3.45 mmol) 및 (2-브로모-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 4.48 mmol)로부터 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3673] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.085$ min; LC-MS: m/z 346.1 $[M+H]^+$.

[3674] 중간체 219.4: (*R*)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸아민.

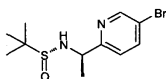


[3675]

[3676] 표제 중간체 (1.03 g, 3.72 mmol, 92%)를 중간체 201.5와 유사하게 중간체 219.5 (1.24 g, 4.06 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3677] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 3.024$ min; LC-MS: m/z 202.9 $[M+H]^+$.

[3678] 중간체 219.5: 2-메틸-프로판-2-술폰산 [(*R*)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-아미드.

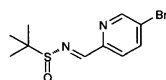


[3679]

[3680] 표제 중간체 (1.24 g, 4.06 mmol, 54.6%)를 중간체 201.6과 유사하게 중간체 219.6 (2.15 g, 7.43 mmol)으로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3681] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4.624$ min; LC-MS: m/z 306.83 $[M+H]^+$.

[3682] 중간체 219.6: 2-메틸-프로판-2-술폰산 [(*R*)-1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에틸]-아미드.

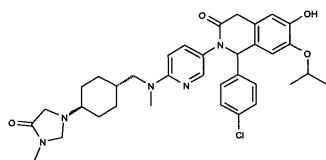


[3683]

[3684] 표제 중간체 (2.15 g, 7.43 mmol, 46.1%)를 중간체 201.7과 유사하게 5-브로모-2-포르밀-피리딘 (3.0 g, 16.1 mmol) 및 (*R*)-tert-부틸술폰아미드 (2.05 g, 16.9 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[3685] HPLC: $E_{t_{Ret}} = 5.029$ min; LC-MS: m/z 290.74 $[M+H]^+$.

[3686] 실시예 223: 1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-7-이소프로폭시-2-(6-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3687]

[3688]

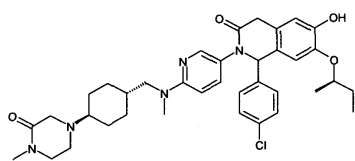
실시예 132 (100 mg, 0.155 mmol) 및 DMF (2.0 mL)의 교반 혼합물에 수소화나트륨 (15.6 mg, 0.650 mmol)을 후속적으로 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 부탄-1-티올 (0.055 mL, 0.511 mmol)을 실온에서 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 즉시 15분 동안 가열 (오일조; 160°C)하였다. 생성된 조 물질을 역상 정제용 HPLC (워터스 시스템)에 의해 정제하여 라세미 표제 화합물을 미황색 발포체 (42 mg, 0.066 mmol, 43%)로서 수득하였다.

[3689]

HPLC: $t_{Ret} = 3.99$ min; LC-MS: m/z 632.6 $[M+H]^+$.

[3690]

실시예 224: 7-((R)-sec-부톡시)-1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3691]

[3692]

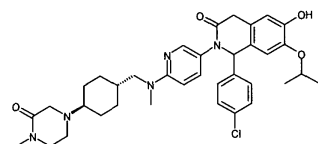
표제 화합물 (45 mg, 0.067 mmol, 45%)을 실시예 223과 유사하게 실시예 210 (100 mg, 0.148 mmol)으로부터 미황색 발포체로서 수득하였다.

[3693]

HPLC: $t_{Ret} = 4.11$ min; LC-MS: m/z 660.7 $[M+H]^+$.

[3694]

실시예 225: 1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-7-이소프로폭시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3695]

[3696]

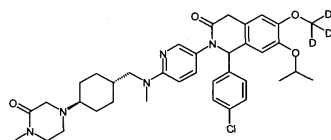
표제 화합물 (33 mg, 0.051 mmol, 48%)을 실시예 223과 유사하게 실시예 130 (70 mg, 0.105 mmol)으로부터 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[3697]

HPLC: $t_{Ret} = 0.93$ min; LC-MS: m/z 646.6 $[M+H]^+$.

[3698]

실시예 226: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6- d_3 -메톡시-2-(6-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3699]

[3700]

표제 화합물 (57 mg, 0.085 mmol, 7.4%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 226.1 (400 mg, 1.147 mmol) 및 중간체 130.1 (507 mg, 1.147 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

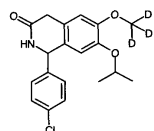
HPLC: $t_{Ret}^D = 0.99$ min; LC-MS: m/z 663.6 $[M+H]^+$;

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 0.89 - 1.13 (m, 4 H) 1.17 (d, $J=6.05$ Hz, 3 H) 1.22 (d, $J=5.85$ Hz, 3 H) 1.56 - 1.64 (m, 1 H) 1.63 - 1.82 (m, 4 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 2.66 (t, $J=5.35$ Hz, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.04 (s, 2 H) 3.18 (t, $J=5.25$ Hz, 2 H) 3.26 - 3.33 (m, 2 H) 3.55 - 4.01 (m, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 6.51 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=9.08, 2.62$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 4 H) 7.76 (d, $J=2.42$ Hz, 1 H).

[3701]

[3702]

중간체 226.1: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6- d_3 -메톡시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3703]

[3704]

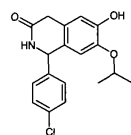
중간체 226.2 (1.50 g, 4.52 mmol) 및 DMF (4.0 mL)의 용액에 탄산칼륨 (1.25 g, 9.04 mmol) 및 아이오도메탄- d_3 (1.41 mL, 22.6 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3x) 및 1M 수성 $NaHCO_3$ (1x)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc - 헥산으로 용리시키면서 정제하여 결정화 (DCM - 헥산) 후 표제 화합물을 백색 결정 (1.10 g, 3.09 mmol, 68%)으로서 수득하였다:

[3705]

HPLC: $t_{Ret}^H = 5.02$ min; LC-MS: m/z 349.3 $[M+H]^+$.

[3706]

중간체 226.2: 1-(4-클로로-페닐)-6-히드록시-7-이소프로폭시-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3707]

[3708]

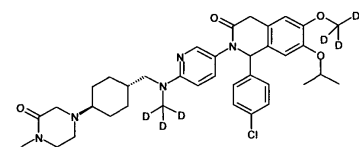
표제 중간체 (4.20 g, 12.15 mmol, 70%)를 실시예 223과 유사하게 중간체 138.1 (6.0 g, 17.35 mmol)로부터 황색 발포체로서 수득하였다.

[3709]

HPLC: $t_{Ret}^H = 4.72$ min; LC-MS: m/z 332.3 $[M+H]^+$.

[3710]

실시예 227: 1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6- d_3 -메톡시-2-(6-(d_3 -메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노)-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3711]

[3712]

표제 화합물 (180 mg, 0.267 mmol, 47%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 226.1 (200 mg, 0.562 mmol) 및 중간체 227.1 (253 mg, 0.562 mmol)로부터 미황색 결정으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret}^D = 0.99$ min; LC-MS: m/z 666.6 $[M+H]^+$;

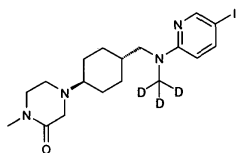
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 0.95 (q, $J=11.50$ Hz, 2 H), 1.03 - 1.14 (m, 2 H), 1.17 (d, $J=6.05$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J=6.05$ Hz, 3 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.83 (m, 4 H), 2.23 (t, $J=11.40$ Hz, 1 H), 2.66 (t, $J=5.15$ Hz, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 3.18 (t, $J=5.25$ Hz, 2 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.60 (d, 1 H), 3.96 (d, $J=19.98$ Hz, 1 H), 4.35 - 4.47 (m, $J=5.99, 5.99, 5.99, 5.99, 5.99, 5.75$ Hz, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 6.51 (d, $J=9.08$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.20 (dd, $J=9.08, 2.62$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 4 H), 7.76 (d, $J=2.42$ Hz, 1 H).

[3713]

[3714]

중간체 227.1: 4-(4-[(5-아이오도-피리딘-2-일)- d_3 -메틸-아미노]-메틸)-트랜스-시클로헥실)-1-메틸-피페라진-

2-은.



[3715]

[3716]

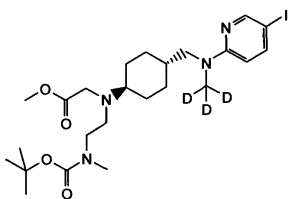
표제 중간체 (4.51 g, 10.03 mmol, 85%)를 실시예 130.1과 유사하게 중간체 227.2 (7.55 g, 11.77 mmol)로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

[3717]

HPLC: $t_{Ret} = 0.77$ min; LC-MS: m/z 446.3 $[M+H]^+$.

[3718]

중간체 227.2: [[2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-에틸]-(4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-d₃-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르.



[3719]

[3720]

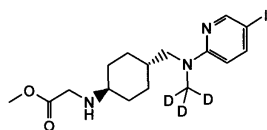
표제 중간체 (7.65 g, 11.92 mmol, 96%)를 실시예 130.2와 유사하게 중간체 227.3 (5.80 g, 12.42 mmol)으로부터 무색 오일로서 수득하였다.

[3721]

HPLC: $t_{Ret} = 1.12$ min; LC-MS: m/z 578.1 $[M+H]^+$.

[3722]

중간체 227.3: (4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-d₃-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실-아미노)-아세트산 메틸 에스테르.



[3723]

[3724]

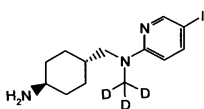
표제 중간체 (5.90 g, 12.63 mmol, 90%)를 실시예 130.3과 유사하게 중간체 227.4 (6.10 g, 17.34 mmol)로부터 베이지색 오일로서 수득하였다.

[3725]

HPLC: $t_{Ret} = 0.69$ min; LC-MS: m/z 420.9 $[M+H]^+$.

[3726]

중간체 227.4: (트랜스-4-아미노-시클로헥실메틸)-(5-아이오도-피리딘-2-일)-d₃-메틸-아민.



[3727]

[3728]

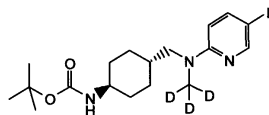
표제 중간체 (6.22 g, 17.68 mmol, 94%)를 실시예 130.4와 유사하게 중간체 227.5 (8.50 g, 18.77 mmol)로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

[3729]

HPLC: $t_{Ret} = 0.66$ min; LC-MS: m/z 349.0 $[M+H]^+$.

[3730]

중간체 227.5: (4-{[(5-아이오도-피리딘-2-일)-d₃-메틸-아미노]-메틸}-트랜스-시클로헥실)-카르복산 tert-부틸 에스테르.



[3731]

[3732]

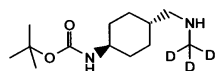
표제 중간체 (8.60 g, 18.99 mmol, 56%)를 실시예 130.5와 유사하게 중간체 227.6 (8.40 g, 33.9 mmol)으로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

[3733]

HPLC: $t_{Ret} = 1.41$ min; LC-MS: m/z 449.3 $[M+H]^+$.

[3734]

중간체 227.6: (트랜스-4- d_3 -메틸아미노메틸-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 에스테르.



[3735]

[3736]

표제 중간체 (8.50 g, 34.3 mmol, 51%)를 실시예 130.6과 유사하게 트랜스-(4-포르밀-시클로헥실)-카르바산 tert-부틸 (15.5 g, 67.5 mmol) 및 CD_3NH_2 (5.05 g, 70.9 mmol)의 HCl 염으로부터 베이지색 결정으로서 수득하였다.

MS: m/z 245.38 $[M+H]^+$; 1H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 0.85 – 1.16 (m, 4H), 1.33 – 1.54 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.75

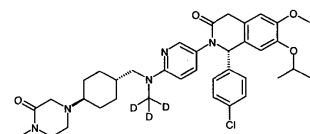
(d, 4H), 2.58 (d, 2H), 3.12 (m, 1H), 6.69 (d, 1H).

[3737]

[3738]

실시예 228:

(S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(6-{[d3-메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-피리딘-3-일)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.



[3739]

[3740]

표제 화합물 (244 mg, 0.364 mmol, 42%)을 실시예 130과 유사하게 중간체 75.6 (300 mg, 0.859 mmol) 및 중간체 227.1 (386 mg, 0.859 mmol)로부터 백색 결정으로서 수득하였다.

HPLC: $t_{Ret} = 1.00$ min; LC-MS: m/z 663.6 $[M+H]^+$;

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) 0.95 (q, $J=11.64$ Hz, 2 H), 1.05 - 1.15 (m, 2 H), 1.17 (d, $J=6.05$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J=6.05$ Hz, 3 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.63 - 1.81 (m, 4 H), 2.23 (t, $J=11.20$ Hz, 1 H), 2.66 (t, $J=5.15$ Hz, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 3.18 (t, $J=5.25$ Hz, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 2 H), 3.60 (d, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.96 (d, 1 H), 4.35 - 4.47 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 6.51 (d, $J=9.08$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.20 (dd, $J=9.08$, 2.42 Hz, 1 H), 7.35 (s, 4 H), 7.76 (d, $J=2.42$ Hz, 1 H).

[3741]

[3742]

본 발명의 또 다른 실시양태에서 본원에 예시된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[3743]

다른 관련된 참조 화합물은 하기와 같다:

[3744]

1-(2-클로로-페닐)-6,7-디에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온,

[3745]

6,7-디에톡시-1-(2-플루오로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온

[3746]

6,7-디에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1-o-톨릴-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온

[3747]

6,7-디에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1-(2-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온

[3748]

6,7-디에톡시-1-(3-플루오로-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온

[3749]

6,7-디에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1-m-톨릴-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온 및

[3750]

6,7-디에톡시-2-(4-메톡시-페닐)-1-(3-메톡시-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온.

[3751] 표 2 -본 발명의 대표 화합물의 Hdm2 및 Hdm4 억제 활성.

실시예	p53-Hdm2 억제 (TR-FRET) 검정의 IC ₅₀ (μM)	p53-Hdm4 억제 (TR-FRET) 검정의 IC ₅₀ (μM)
1	0.1159	90.18
3	44.9235	nd
4	71.1878	nd
5	50.6536	nd
6	5.505	57.73
7	70.2577	nd
8	0.7232	nd
9	5.6602	nd
10	16.7589	nd
12	0.8843	60.64
13	1.6775	nd
14	0.3889	65.67
16	1.3095	nd
17	0.9706	45.89
18	0.6247	nd
20	10.2885	nd
21	25.2904	nd
22	0.2458	51.15
23	1.3811	nd
24	0.4242	41.7
25	0.1346	nd
26	0.1153	62.61
28	0.0818	60.15
29	0.3316	38.39
30	0.1585	23.72
31	0.1538	11.38
32	0.1201	8.13
34	0.5927	nd
35	0.8769	nd
36	1.383	82.03

[3752]

38	0.1904	17.46
39	16.203	nd
41	0.4105	41.37
42	0.0084	19.32
43	0.6072	nd
44	1.4681	nd
45	0.0047	6.01
46	0.0091	10.4
47	0.0035	4.06
48	0.006	8.01
49	0.0107	nd
50	0.0123	24.51
51	0.0037	4.04
52	0.0058	4.54
53	0.0023	2.3
55	0.1898	63.71
56	0.0471	26.74
57	0.0724	32.78
59	0.0512	29.06
60	0.0472	30.11
61	0.0426	30.79
62	0.1142	77.38
63	0.2599	91.98
64	0.2026	64.38
65	0.0693	43.66
66	0.106	67.48
67	0.0152	16.72
68	0.022	18.15
69	0.1119	41.62
70	0.0152	11.21
72	0.0269	17.86
73a	0.0019	2.88
73b	0.7875	52.51
75	0.0025	2.24
76	0.0027	2.89
77	0.0036	9.87

[3753]

78	0.0049	22.75
79	0.0016	1.66
80	0.0029	2.8
81	0.0033	2.31
82	0.0063	7.05
83	0.0018	3.01
84	0.0014	1.84
87	0.0333	27.9
88	0.0349	24.89
89	0.0142	9
90	0.2167	nd
92	0.7191	nd
93	0.0215	12.5
94	0.0983	34.46
95	0.104	38.04
103	0.002	1.70
105	0.0018	2.03
106	0.0008	2.10
113	0.0014	1.73
122	0.0077	8.34
123	0.0047	6.83
124	0.0057	nd
125	0.007	8.12
130	0.0017	1.63
134	0.0041	5.09
140	0.0043	3.75
148	0.0012	2.15
149	0.0043	4.13
178	0.0071	8.58
192	0.521	n.d
204	0.0021	1.36
205	0.0038	1.56
218	0.033	36.5

nd = 검출되지 않음.

[3754]

[3755]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 실시예 106의 술페이트 화합물의 염의 결정화 형태 I, ((S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온) 및 상기 결정질 형태의 제조 방법이 제공된다. 개시된 결정질 술페이트 염 형태 I은 유리 염기 무정형 형태와 비교하여 가공 특성에서의 상당한 개선을 제공하고, 용해도 및 안정성에서의 개선을 제공한다.

[3756]

실시예 106의 술페이트 화합물의 염의 결정질 형태 I을 제조하는 방법:

[3757]

A : 슬러리 방법

[3758]

용매: 이소펜틸 알콜

[3759]

(1) 약물 물질 약 5 mg을 먼저 IPA 100 μ l 중에 용해시켰다.

[3760]

(2) 0.025N 황산 364 μ l를 상기 용액에 매우 천천히 첨가하여 60℃에서 교반하는 동안 천천히 침전되게 하였다.

[3761]

(3) 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다.

[3762]

(4) 상청액을 원심분리에 의해 제거하였다.

[3763]

(5) 고체 생성물을 40℃에서 진공 오븐 하에 밤새 건조시키고, XRPD (X선 분말 회절)에 의해 조사하였다. 공정을 규모 확대시키고, 규모 확대 샘플을 XRPD를 이용하여 추가로 특성화하였다. 결정질 형태 I을 수득하였다.

[3764] X선 회절 데이터를 실온에서 자동 샘플 변경장치, 세타-세타 각도계, 자동 빔 발산 슬릿, 2차 모노크로메이터 및 섬광 계수기가 설비된 브루커 AXS 게엠베하 D8디스커버(Bruker AXS GMBH D8Discover) 분말 X선 회절계 (Cu K α 방사선)를 이용하여 수집하였다. 화합물을 하나의 유리 필터에서 부드럽게 압축함으로써 분석하기 위해 샘플을 제조하였다. 샘플을 40kV/40mA에서 작동되는 x선 튜브를 갖는 구리 K α 1 X선 (파장=1.54184 옹스트롬)으로 조사하면서 회전시켰다. 분석은 5 도 내지 45 도의 2개의 세타 범위에 대해 0.02 도 단계당 120초 계수로 설정된 연속식 모드 세트로 작동되는 각도계로 수행하였다. 수득된 피크를 규소 참조 표준물에 대해 조정하였다.

[3765] 기기 명칭: X선 회절계

[3766] 모델: D8 디스커버

[3767] 제조업체: 브루커 AXS 게엠베하

[3768] 파장: 1.54184 Å (Cu)

[3769] 발전기 설정: 40.00KV, 40.00mA

[3770] 모노크로메이터

[3771] 검출기: 하이-스타(HI-STAR)

[3772] 프레임 크기: 1024개 픽셀, 107.79mm

[3773] 실험 방법:

[3774] 2-세타 출발: 5.0 도

[3775] 2-세타 종료: 45.0 도

[3776] 픽셀 오버랩: 20%

[3777] 집적화 스텝크기: 0.02 도

[3778] 스캔 시간: 120초

[3779] 온도: 실온

[3780] 표 A: 실시예 106 술페이트 염 결정질 형태 I의 XRPD 데이터 (A: 슬러리 방법)

각도	d 값	세기 %
2-세타°	옹스트롬	%
17.1	5.20	126
18.7	4.74	103
20.4	4.35	89.2
21.4	4.14	93.5
22.9	3.89	183
23.5	3.78	111
24.1	3.68	132
28.3	3.15	88.9

[3781]

[3782] B: 역용매 방법

[3783] 용매: 이소프로필 알콜

[3784] (1) 약물 물질 약 5 mg을 먼저 0.025N 황산 IPA 91 μ l 중에 용해시켰다.

[3785] (2) 역용매 메틸 tert-부틸 에테르를 첨가하여 55 내지 60℃에서 교반하는 동안 화합물을 침전시켰다.

[3786] (3) 현탁액을 55 내지 60℃에서 밤새 교반하였다.

[3787] (4) 원심분리에 의해, 상청액을 제거하였다.

[3788] (5) 고체 생성물을 40℃에서 진공 오븐에서 밤새 건조시키고, XRPD에 의해 조사하였다. 공정을 규모 확대시켰다. 규모 확대 샘플을 XRPD를 이용하여 추가로 특성화하였다. 결정질 형태 I을 수득하였다.

[3789] 표 B: 실시예 106 술페이트 염 결정질 형태 I의 XRPD 데이터 (B: 역용매 방법)

각도	d 값	세기 %
2-세타°	옹스트롬	%
13.5	6.56	89.1
16.6	5.35	117
16.9	5.24	226
18.8	4.73	114
19.8	4.48	167
21.3	4.17	117
22.7	3.92	270
23.9	3.72	172
24.9	3.57	180

[3790]

[3791] 오차 +/- 0.2°

[3792] 표 및 도에 기록된 다양한 피크의 상대 강도가 수많은 인자, 예컨대 X선 빔의 결정의 배향 효과 및 분석되는 물질의 순도로 인해 달라질 수 있다는 것이 숙련된 결정학자에 의해 인지될 것이다. 피크 위치는 또한 샘플 중량의 변화로 인해 이동할 수 있지만, 실질적으로는 동일한 것으로 유지될 것이다.

[3793] 형성된 술페이트 염은 비술페이트 염인 것으로 생각된다.

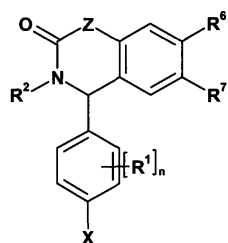
[3794] 본 발명의 또 다른 실시양태에는 하기 피크를 포함하는 Cu K α 방사선을 이용하는 분말 X선 회절 패턴을 갖는 (S)-1-(4-클로로-페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-트랜스-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐)-1,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-3-온 술페이트 염의 결정질 형태 I이 제공된다:

[3795] 각도 2-세타° : 18.8, 21.3 및 22.7, 오차 +/- 0.2°

[3796] 추가 실시양태:

[3797] 1. 화학식 I의 치환된 질소 함유 비시클릭 헤테로사이클 및/또는 그의 호변이성질체 및/또는 N-옥시드 및/또는 제약상 허용되는 염:

[3798] <화학식 I>



[3799]

[3800] 상기 식에서,

[3801] Z는 CH₂ 또는 N-R⁴이고;

[3802] X는 할로젠이고;

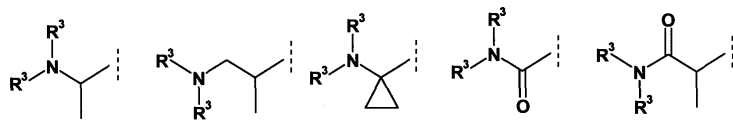
[3803] R⁴는

- [3804] H-
- [3805] C₁-C₇-알킬-
- [3806] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [3807] R⁶은
- [3808] H-
- [3809] R'O-
- [3810] (R')₂N-
- [3811] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [3812] R⁷은
- [3813] R'O-
- [3814] (R')₂N-
- [3815] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [3816] R'는
- [3817] H-
- [3818] C₁-C₇-알킬-
- [3819] C₁-C₇-알케닐-
- [3820] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [3821] 할로-C₁-C₇-알케닐-
- [3822] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [3823] 헤테로시클릴-
- [3824] 아릴-
- [3825] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [3826] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-
- [3827] 아미노-C₁-C₇-알킬-
- [3828] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [3829] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [3830] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [3831] 헤테로시클릴-C₁-C₇-알킬-
- [3832] 아릴-C₁-C₇-알킬-
- [3833] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3834] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-

- [3835] 히드록시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3836] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3837] 아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3838] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3839] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3840] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [3841] 헤테로시클릴-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3842] 아릴-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3843] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [3844] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [3845] 아릴-카르보닐-
- [3846] C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3847] 할로-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3848] 히드록시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3849] C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3850] 아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3851] N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3852] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3853] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3854] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3855] 아릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3856] 카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3857] 히드록시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3858] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3859] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3860] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3861] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3862] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3863] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [3864] 아릴-카르보닐-C₁-C₇-알킬-

- [3865] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3866] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-N- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3867] 할로- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3868] 할로- C_1-C_7 -알킬-카르보닐-N- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3869] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [3870] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나 또는 C_1-C_7 -알킬, 할로- C_1-C_7 -알킬, 할로젠, 히드록시, C_1-C_7 -알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고;
- [3871] R^1 은
- [3872] 할로젠-
- [3873] 시아노-
- [3874] 니트로-
- [3875] C_1-C_7 -알킬-
- [3876] C_1-C_7 -알케닐-
- [3877] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [3878] 히드록시-
- [3879] C_1-C_7 -알콕시-
- [3880] 아미노-
- [3881] N- C_1-C_7 -알킬-아미노-
- [3882] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-
- [3883] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-
- [3884] 아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3885] N- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3886] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3887] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3888] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-N- C_1-C_7 -알킬-아미노- C_1-C_7 -알킬-
- [3889] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [3890] n은 0 내지 2이고;
- [3891] R^2 는
- [3892] (A) 파라-위치에서
- [3893] $(R^3)_2N-Y-$
- [3894] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는

[3895] $(R^3)_2N-Y$ -는



[3896] 로부터 선택됨)

[3897] 에 의해 치환되고,

[3898] 할로젠-

[3899] 시아노-

[3900] C_1-C_7 -알킬-

[3901] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[3902] 히드록시-

[3903] C_1-C_7 -알콕시-

[3904] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-

[3905] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

[3906] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;

[3907] 또는

[3908] (B) 파라-위치에서

[3909] 시아노-

[3910] 할로젠-

[3911] 니트로-

[3912] C_1-C_7 -알킬-

[3913] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[3914] 히드록시- C_1-C_7 -알킬-

[3915] 히드록시-카르보닐-

[3916] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-

[3917] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-

[3918] C_1-C_7 -알콕시-

[3919] (C-결합된)-헤테로시클릴-

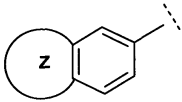
[3920] (여기서, (C-결합된)-헤테로시클릴은 비치환되거나 또는 C_1-C_7 -알킬, 할로- C_1-C_7 -알킬, 할로젠, 히드록시, C_1-C_7 -알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)

[3921] 로부터 선택된 치환기에 의해 치환되고;

[3922] 할로젠-

[3923] 시아노-

[3924] C_1-C_7 -알킬-

- [3925] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [3926] 히드록시-
- [3927] C₁-C₇-알콕시-
- [3928] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [3929] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [3930] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;
- [3931] 또는
- [3932] (C) 오르토-위치에서
- [3933] R³O-에 의해 치환되고,
- [3934] 파라- 또는 메타-위치에서 메틸 또는 클로로로부터 선택된 치환기에 의해 치환된
- [3935] 페닐;
- [3936] 또는
- [3937] (D) 
- [3938] (여기서, Z는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 파라 및 메타 위치에서 페닐에 환화된 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리임)
- [3939] 로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클
- [3940] (이는
- [3941] 할로젠-
- [3942] 시아노-
- [3943] C₁-C₇-알킬-
- [3944] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [3945] 히드록시-
- [3946] C₁-C₇-알콕시-
- [3947] 히드록시-C₁-C₇-알킬-
- [3948] 로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨)
- [3949] 로부터 선택되고;
- [3950] 여기서, R³은
- [3951] H-
- [3952] C₁-C₇-알킬-
- [3953] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [3954] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-

- [3955] $(R^5)_2N-C_1-C_7$ -알킬-
- [3956] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [3957] $(R^5)_2N-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-카르보닐-
- [3958] $R^5O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-
- [3959] $R^5O-C_1-C_7$ -알킬-
- [3960] $R^5O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [3961] $R^5O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬-카르보닐-
- [3962] $(R^5)_2N$ -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [3963] R^5O -카르보닐- C_1-C_7 -알킬-
- [3964] 아릴- C_1-C_7 -알킬-
- [3965] 헤테로시클릴- C_1-C_7 -알킬-
- [3966] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [3967] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [3968] 아릴-카르보닐-
- [3969] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [3970] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [3971] 헤테로시클릴-
- [3972] 아릴-
- [3973] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [3974] 할로겐-
- [3975] C_1-C_7 -알킬-
- [3976] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [3977] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [3978] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [3979] C_1-C_7 -알킬-술포닐-
- [3980] 아미노-술포닐-
- [3981] $N-C_1-C_7$ -알킬-아미노-술포닐-
- [3982] N,N -디- C_1-C_7 -알킬-아미노-술포닐-
- [3983] 아미노-카르보닐-

- [3984] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [3985] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [3986] 옥소=
- [3987] 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [3988] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [3989] 또는
- [3990] 2개의 R³은 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [3991] 할로겐-
- [3992] C₁-C₇-알킬-
- [3993] 할로-C₁-C₇-알킬-
- [3994] 옥소=
- [3995] 히드록시-
- [3996] C₁-C₇-알콕시-
- [3997] 아미노-
- [3998] N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [3999] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [4000] 히드록시-카르보닐-
- [4001] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [4002] 아미노-카르보닐-
- [4003] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [4004] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [4005] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [4006] C₁-C₇-알킬-카르보닐-아미노-
- [4007] C₁-C₇-알킬-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-
- [4008] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4009] R⁵는
- [4010] H-
- [4011] C₁-C₇-알킬-
- [4012] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [4013] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [4014] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-

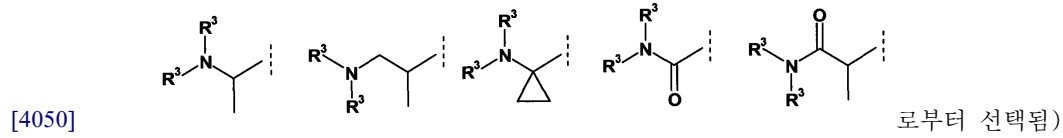
- [4015] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [4016] C₁-C₇-알킬-술포닐-
- [4017] 아미노-술포닐-
- [4018] N-C₁-C₇-알킬-아미노-술포닐-
- [4019] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-술포닐-
- [4020] 아미노-카르보닐-
- [4021] N-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [4022] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [4023] C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [4024] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [4025] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-N-C₁-C₇-알킬-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [4026] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [4027] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [4028] 또는
- [4029] 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는
- [4030] C₁-C₇-알킬-
- [4031] 옥소=
- [4032] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4033] 단, Z가 CH₂이고, n이 0이고 R²가
- [4034] 파라-C₁-C₃-알킬-페닐-
- [4035] 파라-(할로-C₁-C₃-알킬)-페닐-
- [4036] 파라-C₁-C₃-알콕시-페닐-
- [4037] 파라-할로-페닐-
- [4038] 파라-니트로-페닐-
- [4039] 파라-(C₁-C₃-알콕시-카르보닐)-페닐-
- [4040] 파라-(히드록시-카르보닐)-페닐-
- [4041] (여기서, 페닐은 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨)
- [4042] 로부터 선택된 것인 경우에,
- [4043] R⁶ 및 R⁷은 둘 다 에톡시 또는 메톡시는 아니다.
- [4044] 2. 실시양태 1에 있어서,
- [4045] R²가

[4046] 파라-위치에서

[4047] $(R^3)_2N-Y-$

[4048] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는

[4049] $(R^3)_2N-Y-$ 는



[4051] 에 의해 치환되고,

[4052] 할로겐-

[4053] 시아노-

[4054] C_1-C_7 -알킬-

[4055] 할로- C_1-C_7 -알킬-

[4056] 히드록시-

[4057] C_1-C_7 -알콕시-

[4058] 히드록시- C_1-C_7 -알킬

[4059]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된

[4060] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜

[4061]로부터 선택된 것인 화합물.

[4062] 3. 실시양태 2에 있어서, Z가 CH_2 인 화합물.

[4063] 4. 실시양태 2 또는 3에 있어서,

[4064] R^6 이

[4065] $R'O-$

[4066]로부터 선택되고,

[4067] R^7 이

[4068] $R'O-$

[4069]로부터 선택되거나;

[4070] 또는

[4071] R^6 이

[4072] H-

[4073]로부터 선택되고,

[4074] R^7 이

[4075] $(R')_2N-$

- [4076] 으로부터 선택된 것인 화합물.
- [4077] 5. 실시양태 2 내지 4 중 어느 하나에 있어서,
- [4078] R'가
- [4079] H-
- [4080] C₁-C₄-알킬-
- [4081] C₁-C₄-알케닐-
- [4082] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4083] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [4084] C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₂-알킬-
- [4085] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [4086] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₁₂-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환된 것인 화합물.
- [4087] 6. 실시양태 2 내지 5 중 어느 하나에 있어서, n이 0인 화합물.
- [4088] 7. 실시양태 2 내지 6 중 어느 하나에 있어서,
- [4089] R³이
- [4090] H-
- [4091] C₁-C₇-알킬-
- [4092] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [4093] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [4094] (R⁵)₂N-C₁-C₇-알킬-
- [4095] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-C₁-C₇-알킬-
- [4096] (R⁵)₂N-C₃-C₁₂-시클로알킬-카르보닐-
- [4097] R⁵O-C₁-C₇-알킬-
- [4098] (R⁵)₂N-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [4099] R⁵O-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [4100] 아릴-C₁-C₇-알킬-
- [4101] 헤테로시클릴-C₁-C₇-알킬-
- [4102] C₁-C₇-알킬-카르보닐-
- [4103] 헤테로시클릴-카르보닐-

- [4104] C_3-C_{12} -시클로알킬- C_1-C_7 -알킬-
- [4105] 헤테로시클릴-
- [4106] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C_3-C_{12} -시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [4107] 할로-
- [4108] C_1-C_7 -알킬-
- [4109] 할로- C_1-C_7 -알킬-
- [4110] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [4111] C_3-C_{12} -시클로알킬-카르보닐-
- [4112] C_1-C_7 -알킬-술포닐-
- [4113] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [4114] 옥소=
- [4115] 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [4116] 로부터 독립적으로 선택되거나;
- [4117] 또는
- [4118] 2개의 R^3 이 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리가 비치환되거나 또는:
- [4119] C_1-C_7 -알킬-
- [4120] 옥소=
- [4121] 히드록시-
- [4122] 아미노-
- [4123] N,N-디- C_1-C_7 -알킬-아미노-
- [4124] 히드록시-카르보닐-
- [4125] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐-
- [4126] 아미노-카르보닐-
- [4127] N- C_1-C_7 -알킬-아미노-카르보닐-
- [4128] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-
- [4129] C_1-C_7 -알킬-카르보닐-아미노-
- [4130] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4131] R^5 가
- [4132] H-
- [4133] C_1-C_7 -알킬-
- [4134] C_1-C_7 -알콕시-카르보닐- C_1-C_7 -알킬-

- [4135] 아미노-카르보닐-C₁-C₇-알킬-
- [4136] C₁-C₇-알킬-술포닐-
- [4137] N,N-디-C₁-C₇-알킬-아미노-카르보닐-
- [4138] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₇-알킬-
- [4139] C₁-C₇-알콕시-카르보닐-
- [4140] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [4141] 또는
- [4142] 2개의 R⁵가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 9원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리가 비치환되거나 또는
- [4143] C₁-C₇-알킬-
- [4144] 옥소=
- [4145] 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 것인 화합물.
- [4146] 8. 실시양태 2 내지 7 중 어느 하나에 있어서,
- [4147] R³이
- [4148] H-
- [4149] C₁-C₄-알킬-
- [4150] C₃-C₁₂-시클로알킬-
- [4151] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-
- [4152] (R⁵)₂N-C₁-C₇-알킬-
- [4153] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₂-알킬-
- [4154] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4155] 아릴-C₁-C₂-알킬-
- [4156] 헤테로시클릴-C₁-C₂-알킬-
- [4157] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4158] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [4159] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₂-알킬-
- [4160] 헤테로시클릴-
- [4161] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₁₂-시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [4162] 할로-
- [4163] C₁-C₄-알킬-
- [4164] 할로-C₁-C₄-알킬-

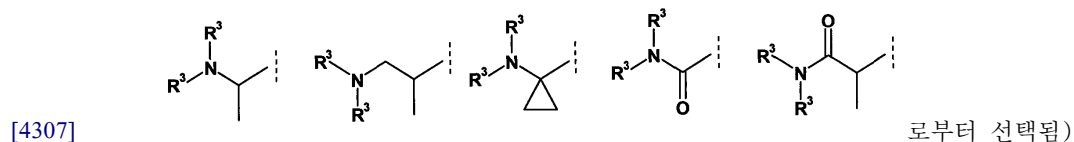
- [4165] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4166] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4167] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [4168] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4169] 옥소=
- [4170] 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환됨)
- [4171] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [4172] 또는
- [4173] 2개의 R³이 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리가 비치환되거나 또는
- [4174] C₁-C₄-알킬-
- [4175] 옥소=
- [4176] 히드록시-
- [4177] 아미노-
- [4178] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [4179] 히드록시-카르보닐-
- [4180] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [4181] 아미노-카르보닐-
- [4182] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4183] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4184] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-
- [4185] 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4186] R⁵가
- [4187] H-
- [4188] C₁-C₄-알킬-
- [4189] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-C₁-C₂-알킬-
- [4190] 아미노-카르보닐-C₁-C₂-알킬-
- [4191] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [4192] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4193] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₂-알킬-
- [4194] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [4195] 로부터 독립적으로 선택되거나,

- [4196] 또는
- [4197] 2개의 R^5 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리가 비치환되거나 또는
- [4198] C_1-C_4 -알킬-
- [4199] 옥소=
- [4200] 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환된 것인 화합물.
- [4201] 9. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물:
- [4202] <화학식 I>
-
- [4203]
- [4204] 상기 식에서,
- [4205] Z가 CH_2 또는 $N-R^4$ 이고;
- [4206] X가 할로젠이고;
- [4207] R^4 가
- [4208] H-
- [4209] C_1-C_4 -알킬-
- [4210] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [4211] R^6 이
- [4212] H-
- [4213] $R'O-$
- [4214] $(R')_2N-$
- [4215] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [4216] R^7 이
- [4217] $R'O-$
- [4218] $(R')_2N-$
- [4219] 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [4220] 각각의 R' 가
- [4221] H-
- [4222] C_1-C_6 -알킬-
- [4223] C_1-C_6 -알케닐-

- [4224] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4225] 할로-C₁-C₄-알케닐-
- [4226] C₃-C₇-시클로알킬-
- [4227] 헤테로시클릴-
- [4228] 아릴-
- [4229] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4230] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-
- [4231] 아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4232] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4233] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4234] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4235] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [4236] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [4237] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4238] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4239] 히드록시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4240] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4241] 아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4242] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4243] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4244] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4245] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4246] 아릴-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4247] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4248] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [4249] 아릴-카르보닐-
- [4250] C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4251] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4252] 히드록시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4253] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-

- [4254] 아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4255] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4256] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4257] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4258] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4259] 아릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4260] 카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4261] 히드록시-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4262] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4263] 아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4264] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4265] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4266] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4267] 헤테로시클릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4268] 아릴-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4269] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4270] C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4271] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4272] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4273] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [4274] 여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₇-시클로알킬은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4275] 각각의 R¹이
- [4276] 할로젠-
- [4277] 시아노-
- [4278] 니트로-
- [4279] C₁-C₄-알킬-
- [4280] C₁-C₄-알케닐-
- [4281] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4282] 히드록시-
- [4283] C₁-C₄-알콕시-

- [4284] 아미노-
- [4285] N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [4286] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [4287] 아미노-카르보닐-아미노-
- [4288] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-아미노-
- [4289] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-아미노-
- [4290] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-
- [4291] 아미노-카르보닐-
- [4292] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4293] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4294] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4295] 아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4296] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4297] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4298] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4299] C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4300] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [4301] n은 0, 1 또는 2이고;
- [4302] R²가
- [4303] (A) 파라-위치에서
- [4304] (R³)₂N-Y-
- [4305] (여기서, Y는 부재하거나 (결합) 또는
- [4306] (R³)₂N-Y-는



[4308] 에 의해 치환되고,

[4309] 할로젠-

[4310] 시아노-

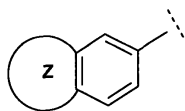
[4311] C₁-C₄-알킬-

[4312] 할로-C₁-C₄-알킬-

- [4313] 히드록시-
- [4314] C₁-C₄-알콕시-
- [4315] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4316]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [4317] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;
- [4318] 또는
- [4319] (B) 파라-위치에서
- [4320] 시아노-
- [4321] 할로겐-
- [4322] 니트로-
- [4323] C₁-C₄-알킬-
- [4324] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4325] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4326] 히드록시-카르보닐-
- [4327] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [4328] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4329] C₁-C₄-알콕시-
- [4330] (C-결합된)-헤테로시클릴-
- [4331] (여기서, (C-결합된)-헤테로시클릴은 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 할로겐, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 아미노, 니트로 또는 시아노로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [4332]로부터 선택된 치환기에 의해 치환되고;
- [4333] 할로겐-
- [4334] 시아노-
- [4335] C₁-C₄-알킬-
- [4336] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4337] 히드록시-
- [4338] C₁-C₄-알콕시-
- [4339] (C-결합된 또는 N-결합된)헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [4340] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4341]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환된
- [4342] 페닐, 2-피리딜 또는 3-피리딜;
- [4343] 또는
- [4344] (C) 오르토-위치에서 R³O-에 의해 치환되고,

[4345] 파라- 또는 메타-위치에서 메틸, 클로로, C₁-C₄-알킬-카르보닐- 또는 C₁-C₄-알콕시-카르보닐-로부터 선택된 치환기에 의해 치환된

[4346] 페닐;



[4347] (D)

[4348] (여기서, Z는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 파라 및 메타 위치에서 페닐에 환화된 4 내지 6원 헤테로시클릭 고리임)

[4349]로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클

[4350] (이는

[4351] 할로겐-

[4352] 시아노-

[4353] C₁-C₄-알킬-

[4354] 할로-C₁-C₄-알킬-

[4355] 히드록시-

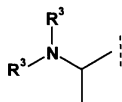
[4356] C₁-C₄-알콕시-

[4357] 히드록시-C₁-C₄-알킬-

[4358]로부터 선택된 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

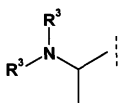
[4359] (E) 피라진-2-일

[4360] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 5 위치에서



에 의해 치환됨):

[4361] (F) 피리다진-3-일

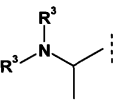


[4362] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 6 위치에서

에 의해 치환됨):

[4363] 또는

[4364] (G) 피리미딘-2-일



[4365] ((이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 5 위치에서

에 의해 치환됨)

[4366]로부터 선택되고,

[4367] 여기서, 각각의 R³이

[4368] H-

[4369] C₁-C₄-알킬-

- [4370] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4371] C₃-C₇-시클로알킬-
- [4372] C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4373] 아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [4374] N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [4375] N,N-디 C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-카르보닐
- [4376] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-
- [4377] (R⁵)₂N-C₁-C₄-알킬-
- [4378] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4379] (R⁵)₂N-C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4380] R⁵O-C₃-C₇-시클로알킬-
- [4381] R⁵O-C₁-C₄-알킬-
- [4382] R⁵O-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4383] R⁵O-(C₁-C₄-알킬)-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4384] R⁵O-(히드록시-C₁-C₄-알킬)-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4385] (R⁵)₂N-CO-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4386] C₁-C₄-알콕시카르보닐-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4387] 히드록시카르보닐-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4388] 아미노-카르보닐-C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4389] R⁵O-C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4390] (R⁵)₂N-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4391] R⁵O-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4392] 아릴-C₁-C₄-알킬-
- [4393] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬-
- [4394] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4395] 할로-C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4396] 헤테로시클릴-카르보닐-

- [4397] 아릴-카르보닐-
- [4398] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4399] C₃-C₇-시클로알킬-C₁-C₄-알킬-
- [4400] 헤테로시클릴-
- [4401] 아릴-
- [4402] (여기서, 아릴, 헤테로시클릴 및 C₃-C₇-시클로알킬은 비치환되거나 또는
- [4403] 할로젠-
- [4404] C₁-C₄-알킬-
- [4405] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4406] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4407] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-
- [4408] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [4409] 아미노-술포닐-
- [4410] N-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [4411] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [4412] 아미노-카르보닐-
- [4413] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4414] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4415] 옥소=
- [4416] 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환됨)
- [4417] 로부터 독립적으로 선택되거나,
- [4418] 또는
- [4419] 2개의 R³이 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 N 헤테로원자를 임의로 함유하고 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리가 비치환되거나 또는
- [4420] 할로젠-
- [4421] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4422] C₁-C₄-알킬-
- [4423] 할로-C₁-C₄-알킬-
- [4424] 옥소=
- [4425] 히드록시-
- [4426] C₁-C₄-알콕시-
- [4427] 아미노-

- [4428] N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [4429] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [4430] 히드록시-카르보닐-
- [4431] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [4432] 아미노-카르보닐-
- [4433] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4434] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4435] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4436] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [4437] 헤테로시클릴-
- [4438] C₁-C₄-알킬-카르보닐-아미노-
- [4439] C₁-C₄-알킬-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-
- [4440]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4441] 각각의 R⁵가
- [4442] H-
- [4443] C₁-C₄-알킬-
- [4444] 히드록시-C₁-C₄-알킬-
- [4445] C₁-C₄-알킬-카르보닐-
- [4446] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4447] 아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4448] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4449] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-C₁-C₄-알킬-
- [4450] C₁-C₄-알킬-술포닐-
- [4451] 아미노-술포닐-
- [4452] N-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [4453] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-술포닐-
- [4454] 헤테로시클릴-카르보닐-
- [4455] 아미노-카르보닐-
- [4456] N-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4457] N,N-디-C₁-C₄-알킬-아미노-카르보닐-
- [4458] C₃-C₇-시클로알킬-카르보닐-

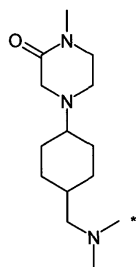
- [4459] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4460] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-N-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬-
- [4461] C₁-C₄-알콕시-카르보닐-
- [4462] C₃-C₇-시클로알킬-
- [4463] 히드록시-C₃-C₇-시클로알킬-
- [4464]로부터 독립적으로 선택되거나,
- [4465] 또는
- [4466] 2개의 R⁵가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 N 헤테로원자를 임의로 함유하고/거나 0 원자 및/또는 S 원자를 임의로 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 고리가 비치환되거나 또는
- [4467] C₁-C₄-알킬-
- [4468] 옥소=
- [4469] C₁-C₄-알킬-카르보닐,
- [4470] C₁-C₄-알킬-술포닐,
- [4471] 히드록시-C₁-C₄-알킬
- [4472]로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [4473] 단, Z가 CH₂이고, n이 0 또는 1이고, n이 1일 때 R¹이 오르토-클로로이고, R²가
- [4474] 파라-C₁-C₃-알킬-페닐-
- [4475] 파라-(할로-C₁-C₃-알킬)-페닐-
- [4476] 파라-C₁-C₃-알콕시-페닐-
- [4477] 파라-할로-페닐-
- [4478] 파라-니트로-페닐-
- [4479] 파라-(C₁-C₃-알콕시-카르보닐)-페닐-
- [4480] 파라-(히드록시-카르보닐)-페닐-
- [4481] (여기서, 페닐은 1 내지 2개의 추가의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 치환기는 할로 및 메틸로부터 독립적으로 선택됨)
- [4482]로부터 선택된 것인 경우에,
- [4483] R⁶ 및 R⁷이 둘 다 에톡시 또는 메톡시는 아니다.
- [4484] 10. 실시양태 9에 있어서,
- [4485] R⁶이 H, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (이소프로폭시 또는 n-프로폭시), 부톡시 (바람직하게는 이소부톡시), 모르폴린-4-일에톡시, 아미노에톡시, 4-메틸피페라진-1-일카르보닐메톡시, 디메틸아미노에톡시, 디메틸아미노프로폭시, 히드록시에톡시, 히드록시프로폭시, 디메틸아미노카르보닐메톡시, 메틸아미노카르보닐메톡시 및 d₃ 메톡시로부터 선택되고, 바람직하게는 R⁶이 메톡시이고;

- [4486] R^7 이 메톡시, 에톡시, 부톡시 (이소부톡시, sec-부톡시, (R)-sec-부톡시, (S)-sec-부톡시 포함), 프로폭시 (이소프로폭시, n-프로폭시 포함), 시클로프로필메톡시, 시클로펜틸옥시, 모르폴리닐-4-일프로폭시, 3-히드록시프로폭시, 3-디메틸아미노프로폭시, 1-에틸프로폭시, 3-아미노프로폭시, 시클로부톡시, 1-메틸부톡시, 1,2-디메틸프로폭시, 3-아미노-1-메틸-프로폭시, 시클로헥실옥시, 벤질옥시, 시클로헥실메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로펜틸메톡시, 2-메톡시-1-메틸-에톡시 (특히 (R) 2-메톡시-1-메틸-에톡시 포함), 1,3-디메틸-부트-3-에닐옥시, 1-메틸-부트-3-에닐옥시, 피리딘-4-일메톡시, 트리플루오로메톡시, 메톡시에톡시, (R) 테트라히드로푸란-2-일메톡시, (S) 테트라히드로푸란-2-일메톡시, (R)-2-메톡시-프로폭시, 2-메톡시-1-메틸-에톡시, 1-히드록시-시클로프로필메톡시, 3-메톡시-프로폭시, 옥세탄-2-일메톡시, 2,2-디플루오로-에톡시, 이소프로필아미노, 에틸카르보닐아미노, 이소프로필-프로필-아미노, (디메틸아미노에틸)-이소프로필-아미노, (메틸카르보닐아미노에틸)이소프로필아미노, 이소부틸아미노, 시클로펜틸메틸아미노, 1-에틸-프로필-아미노, 시클로헥실아미노, 부틸아미노 (sec-부틸아미노 포함), 시클로부틸아미노, 시클로펜틸아미노, 프로필아미노, 에틸아미노, 벤질아미노, 시클로프로필메틸아미노, 시클로헥실메틸아미노, 메틸카르보닐아미노, 이소프로필카르보닐아미노, (메틸카르보닐)이소프로필아미노, (에틸카르보닐)이소프로필아미노, (이소프로필)메틸-아미노 및 (이소프로필)에틸-아미노로부터 선택되고, 바람직하게는 R^7 이 이소프로폭시이고;
- [4487] n이 0 또는 1이고;
- [4488] R^1 이 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 브로모, 니트로, 아미노, 아미노-카르보닐-아미노-, 메틸아미노카르보닐아미노-, 메틸아미노카르보닐-, 메틸카르보닐아미노-, 에틸아미노카르보닐아미노-, 에틸카르보닐아미노-, (에틸)메틸아미노-, 디메틸아미노-, 아미노카르보닐-, 히드록시메틸-, 아미노메틸-, 메틸카르보닐아미노메틸-, 메틸아미노메틸로부터 선택되고;
- [4489] R^2 가
- [4490] (A)i
- [4491] 4-디메틸아미노-, 4-메틸아미노-, 4-모르폴린-4-일-, 4-피롤리딘-1-일-, 4-디메틸아미노-2-메톡시-, 2-메톡시-4-메틸-, 2-메톡시-4-모르폴린-4-일-, 4-디메틸아미노-2-메톡시-, 4-디메틸아미노-2-메틸-, 4-(N-메틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-, 4-피라졸-1-일-, 4-메틸카르보닐아미노-, 4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-, 4-(N-메틸-N-에틸-아미노)카르보닐-, 4-(피페리딘-1-카르보닐)-, 4-메틸아미노카르보닐, 4-디메틸아미노카르보닐-, 4-디메틸아미노카르보닐, 4-(피롤리딘-1-카르보닐)-, 4-아미노카르보닐-, 4-(N-메틸-N-피리딘-4-일-아미노카르보닐)-, 4-(N-피리딘-4-일-아미노카르보닐)-, 4-(N-피리딘-3-일-아미노카르보닐)-, 4-히드록시메틸, 4-N-메틸카르보닐-N-메틸-아미노-, 4-(N-메틸카르보닐-N-시클로펜틸메틸-아미노)-, 4-(N-메틸-N-피페리딘-3-일-메틸-아미노)-, 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-3-일메틸)-아미노]-, 4-(N-메틸-N-피페리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-[(1-아세틸-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-에틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-에틸-메틸-아미노)-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-디에틸아미노, 4-(N-시클로펜틸메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-이소프로필-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로펜틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로헥실-N-메틸-아미노)-, 4-(N-sec-부틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로프로필메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-시클로헥실메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-이소부틸-N-메틸-아미노)-, 4-(N-벤질-N-메틸-아미노)-, 4-(N-에틸-N-메틸-아미노)-, 4-에틸아미노-, 4-디프로필아미노-, 4-(N-시클로부틸-N-메틸-아미노)-, 4-[(2-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[(2,3-디플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[메틸-(3-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-, 4-[메틸-(4-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-, 4-[(3-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-아미노)-, 4-[(4-플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[(3,4-디플루오로-벤질)-메틸-아미노]-, 4-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-, 4-(N-시클로프로필메틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-(N-에틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-, 4-[(2-모르폴린-4-일-에틸)-피리딘-4-일메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-피리미딘-4-일메틸-아미노)-, 4-[(3-플루오로-피리딘-4-일메틸)-메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-티오펜-3-일메틸-아미노)-, 4-[메틸-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-, 4-(N-푸란-3-일메틸-N-메틸-아미노)-, 4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-, 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-, 4-[메틸-(4-프로필아미노-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-에틸-아미노]-, 4-[메틸-(4-피롤리딘-1-일-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-[메틸-(4-피페리딘-1-일-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-(N-에틸-N-피리딘-4-일메틸-아미노)-,

4-{메틸-[4-(3-메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일)-시클로헥실메틸]-아미노}-, 4-(3-아미노-1H-피라졸-4-일)-, 4-(3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-, 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-, 4-(1-피롤리딘-1-일-에틸)-, 4-(1-모르폴린-4-일-에틸)-, 4-(1-히드록시-에틸)-, 4-[1-(피페리딘-4-일아미노)-에틸]-, 4-[1-(N-피페리딘-4-일-N-메틸카르보닐-아미노)-에틸]-, 4-[1-(N-메틸-N-피페리딘-4-일-아미노)-에틸]-, 4-{1-[(4-디메틸아미노-시클로헥실)-메틸-아미노]-에틸}-, 4-[1-(4-아미노-시클로헥실아미노)-에틸]-, 4-[1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-{1-[4-(이소프로필-메틸-아미노)-피페리딘-1-일]-에틸}-, 4-(1-디메틸아미노-에틸)- 4-[1-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-에틸]-, 4-[1-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((S)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-(1-티오모르폴린-4-일-에틸)-, 4-(1-N-이소부틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-프로필-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-이소프로필-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로프로필-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로헥실메틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로펜틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로헥실-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로프로필메틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로펜틸메틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-벤질-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시클로부틸-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-피롤리딘-3-카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-시스-4-아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-트랜스-4-아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-4-디메틸아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-4-디메틸아미노-시클로펜탄카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-1-메틸-피롤리딘-3-일-카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(1-N-4-디메틸아미노-시클로헥산카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-[1-(피페리딘-3-일아미노)-에틸]-, 4-(1-N-(2-아미노에틸)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-(2-디메틸아미노에틸)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-(3-아미노프로필)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-(1-N-(3-디메틸아미노프로필)-N-메틸카르보닐-아미노-에틸)-, 4-[1-(N-에틸-N-피페리딘-4-일-아미노)-에틸]-, 4-[1-(3-아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-에틸]-, [1-(4-디에틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[1-(3-옥소-모르폴린-4-일)-에틸]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-(N-메틸-N-에틸-아미노-카르보닐)-, 4-(N-시클로프로필메틸-N-메틸-아미노)-, 4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-, 4-(1-N-메틸카르보닐-N-에틸-아미노-에틸)-, 4-(모르폴린-4-일-시클로헥실메틸)-아미노]-, 4-(모르폴린-4-일-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-3-메틸-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-3-플루오로-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-2-메톡시-, 4-[1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-에틸]-, 4-[1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에틸]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 4-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-에틸-아미노]-, 4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-메틸-에틸]-, 4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-1-메틸-2-옥소-에틸]- 4-이미다졸-1-일메틸-, 4-(N-트리플루오로메틸-카르보닐-N-메틸-아미노)-, 4-[1-(2-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-, 4-(2-히드록시-에틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-에틸)-, 4-[1-(메틸카르보닐아미노)-에틸]-, 4-[1-(메톡시메틸카르보닐아미노)-에틸]-, 4-[1-(디메틸아미노-메틸-카르보닐아미노)-에틸]-, 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-, 4-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)- 또는 4-(3-아미노-5-에틸-1H-피라졸-4-일)-

[4492] 에 의해 치환된 페닐로부터 선택되거나, 또는

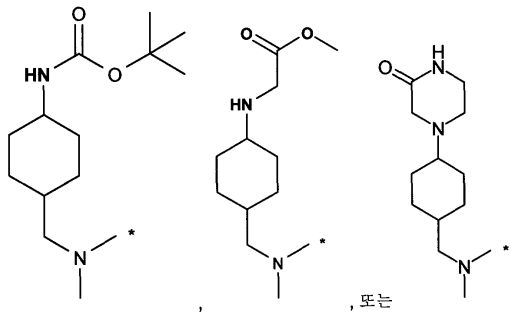
[4493] R^2 가 2-플루오로 또는 3-플루오로에 의해 치환되고 파라 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해)에서



[4494]

[4495] 에 의해 치환된 페닐로부터 선택되거나:

[4496] 또는 R^2 가 오르토 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해)에서 메톡시에 의해 치환되고, 파라 위치 (이소퀴놀린 또는 퀴나졸린에 대해)에서



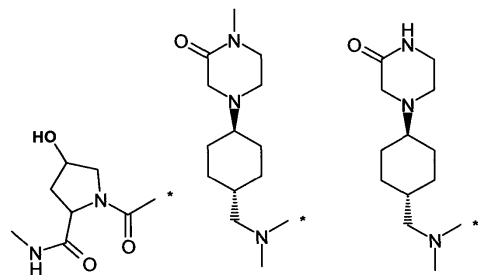
[4497]

[4498]

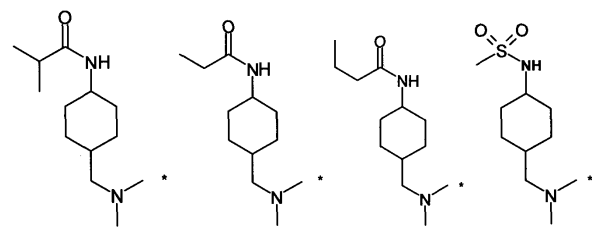
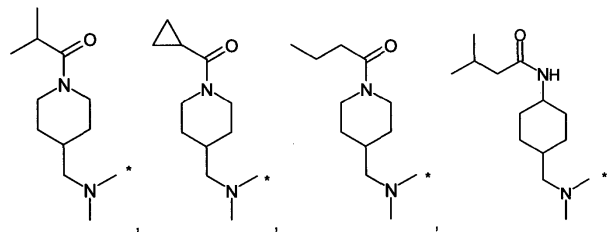
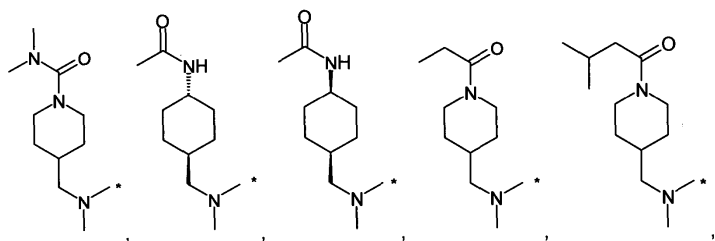
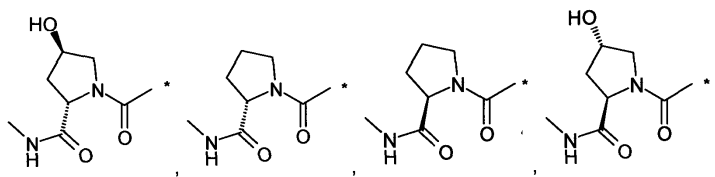
에 의해 치환된 페닐로부터 선택되거나,

[4499]

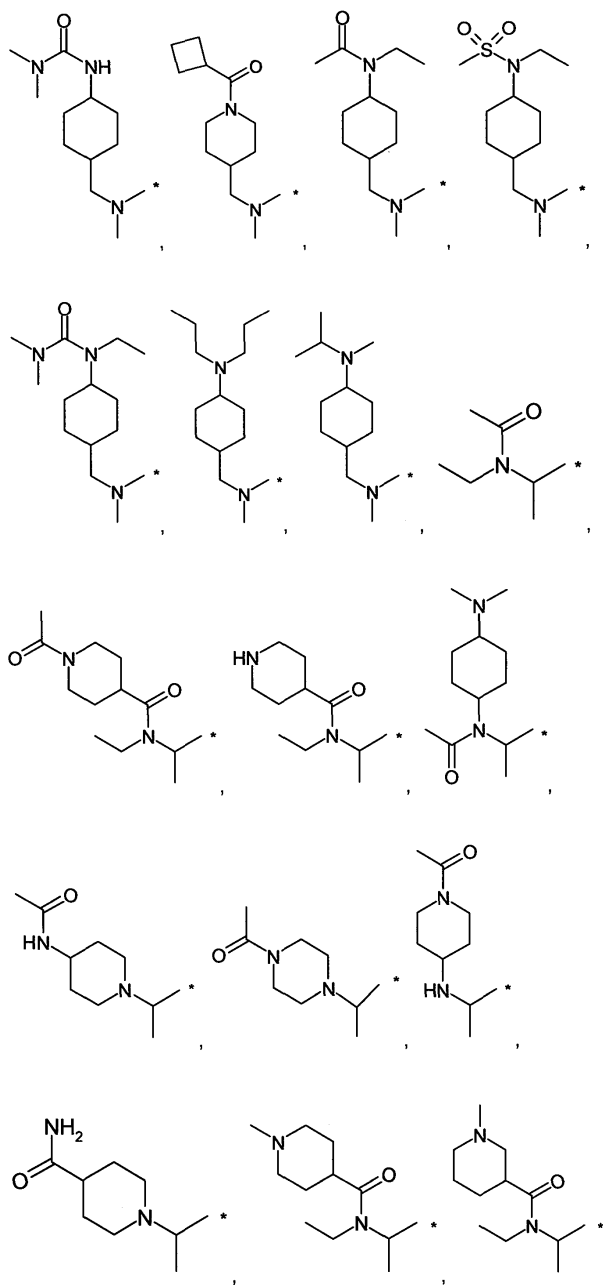
또는 R²가 파라 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서



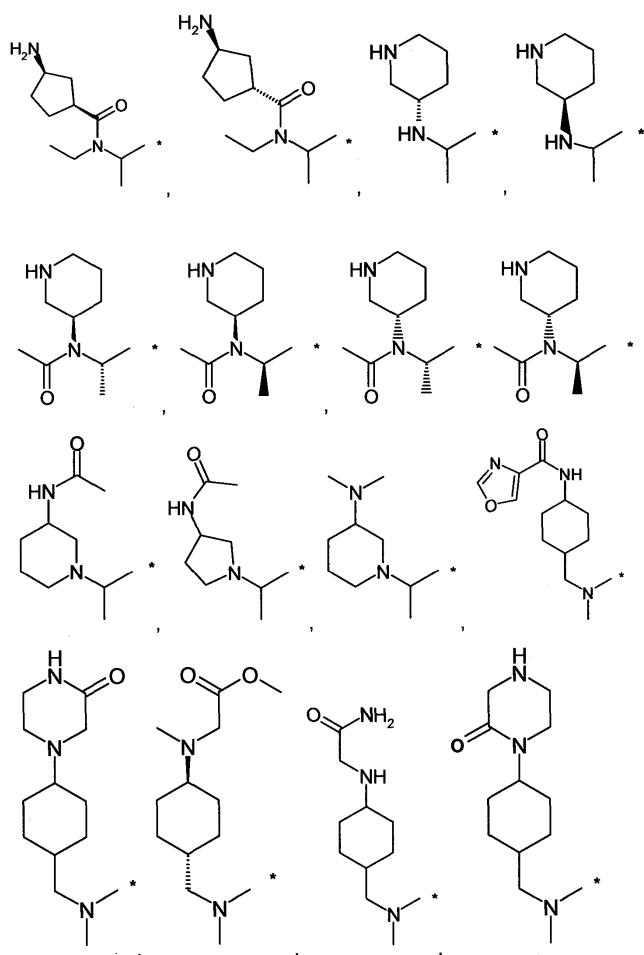
[4500]



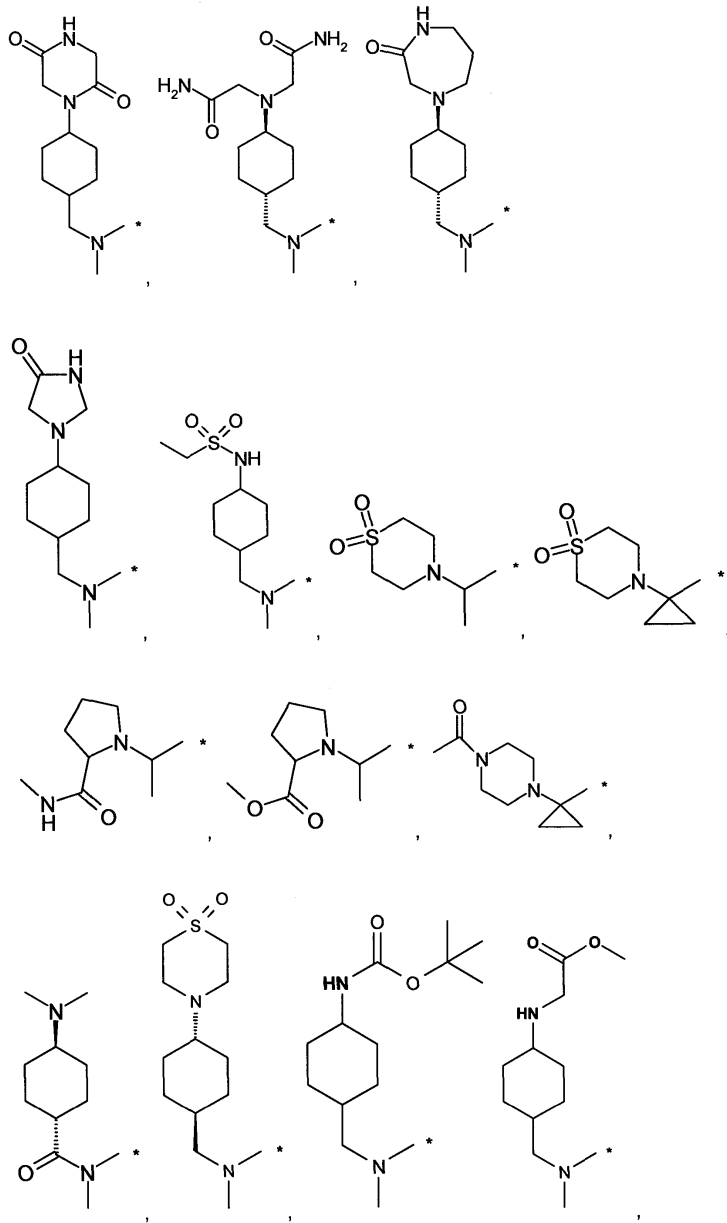
[4501]



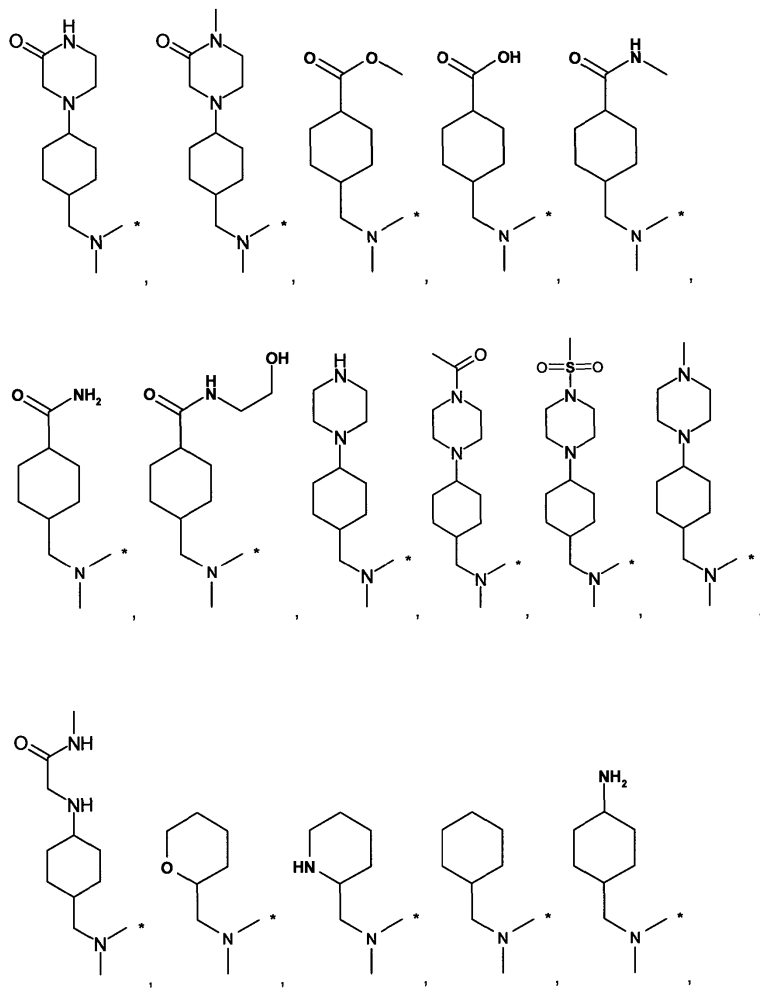
[4502]



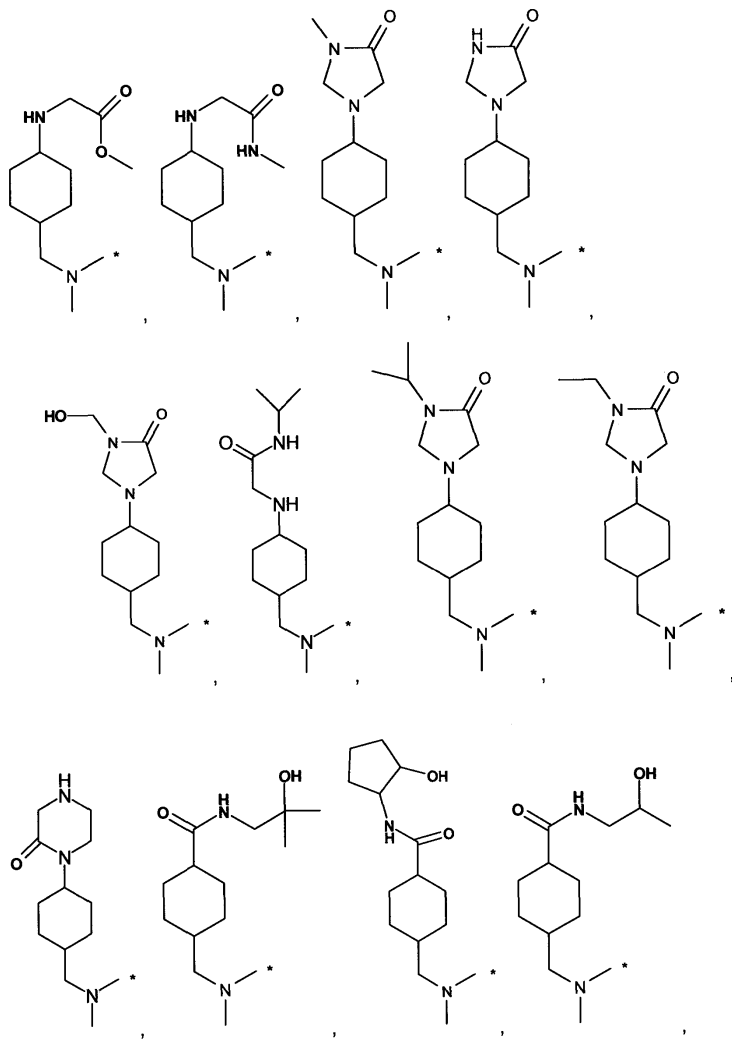
[4503]



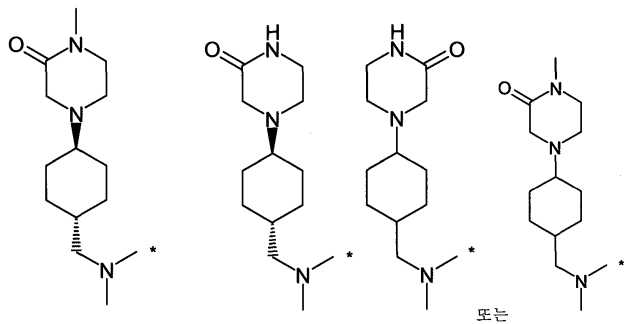
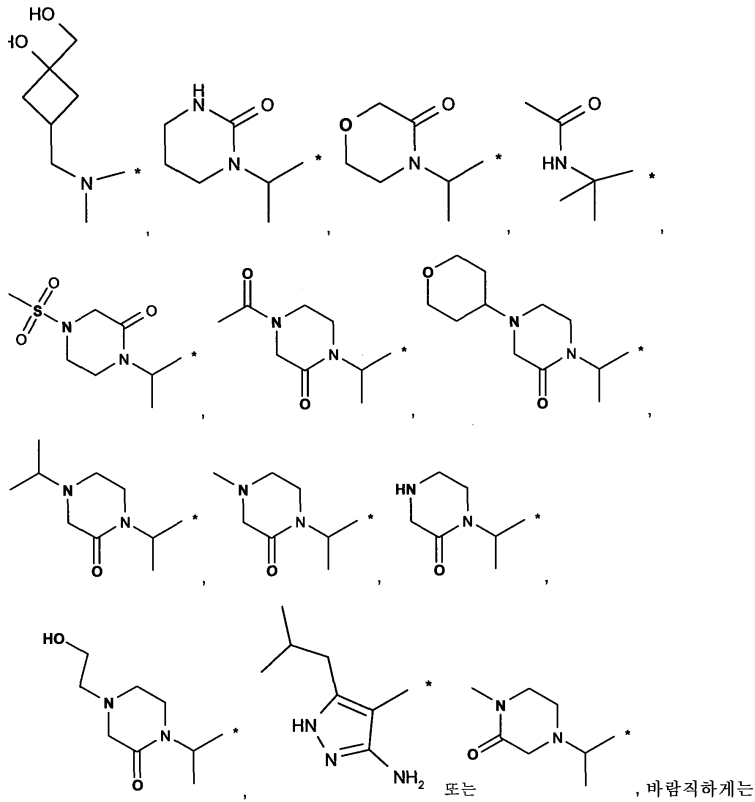
[4504]



[4505]



[4506]



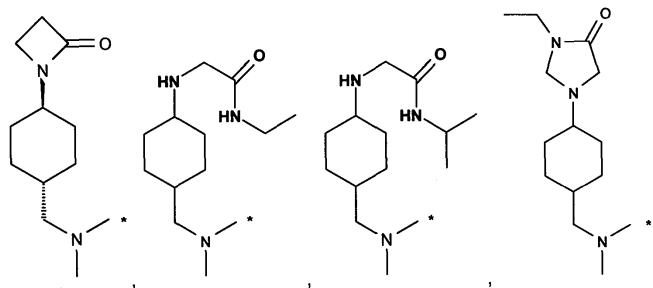
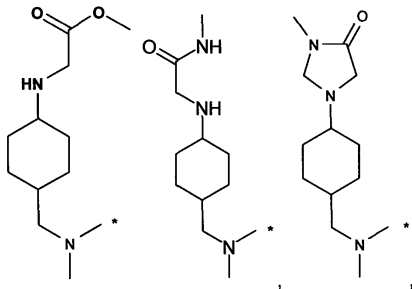
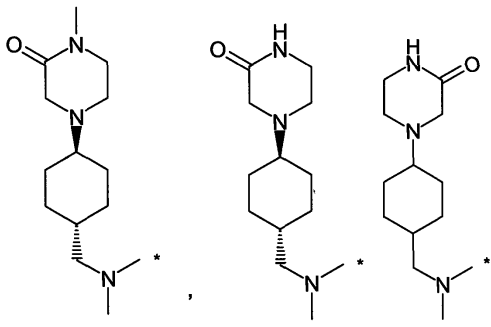
[4507]

[4508]

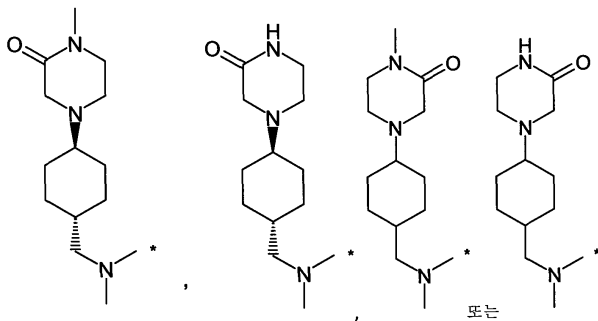
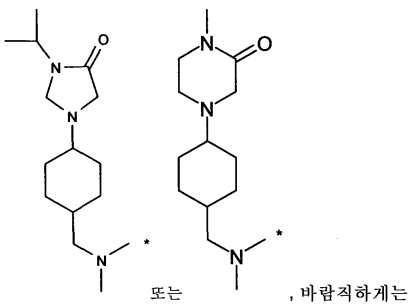
에 의해 치환된 페닐이거나,

[4509]

(A)ii 또는 R^2 가 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 5-[(4-디메틸아미노-시클로헥실메틸)-메틸-아미노]-, 5-[(4-아미노-시클로헥실메틸) 아미노]-,



[4510]



[4511]

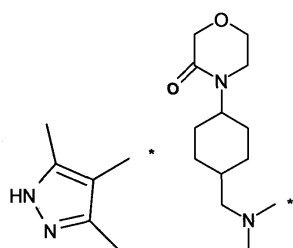
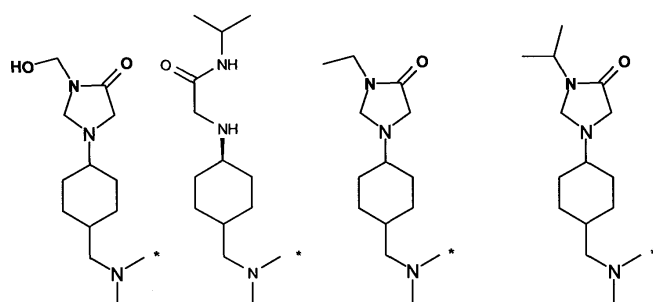
[4512]

에 의해 치환된 2-피리딜이거나,

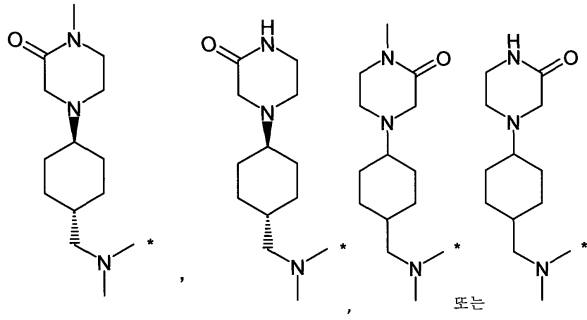
[4513]

(A)iii 또는 R²가 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)

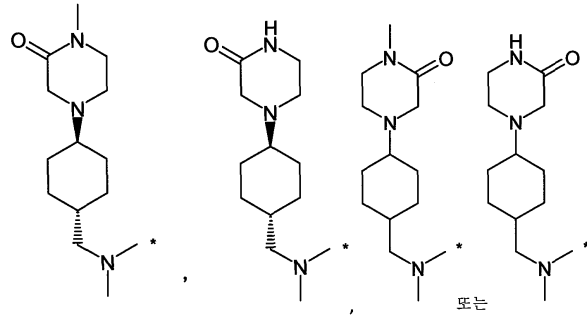
[4515]



[4517]



바람직하게는



[4518]

[4519]

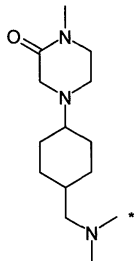
에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

[4520]

또는 R^2 가 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)

[4521]

2-플루오로-6-



[4522]

[4523]

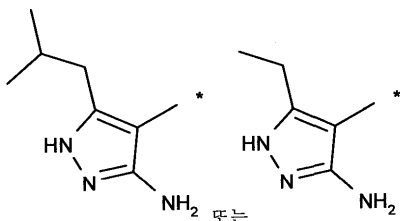
에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

[4524]

(B)i 또는 R^2 가

[4525]

4-메톡시-, 4-시아노-, 3,4-디메틸-, 2,4-디메틸-, 4-메톡시-2-메틸-, 2-클로로-4-메틸-, 2,4-디메톡시-, 3,4-디클로로-, 4-메틸-, 3,4-디메톡시-, 2-메톡시-4-메틸-, 4-(1H-피라졸-4-일)-, 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-,



[4526]

[4527]

에 의해 치환된 페닐이거나,

[4528]

(B)ii 또는 R^2 가 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 4-메틸에 의해 치환된 2-피리딜이거나,

[4529]

(B)iii 또는 R^2 가 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해) 4-메틸에 의해 치환된 3-피리딜이거나,

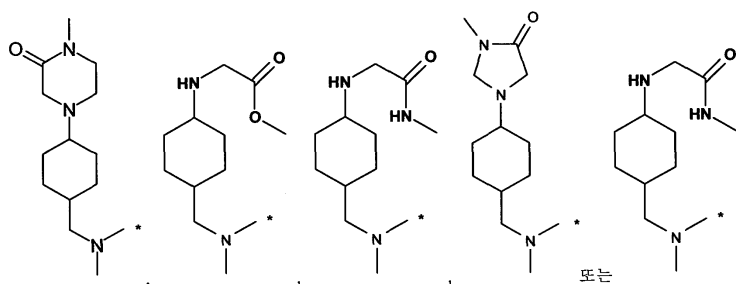
[4530] (C) 또는 R²가

[4531] 4-메틸-2-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-, 4-메틸-2-히드록시카르보닐메톡시-, 2-메톡시-5-메틸-, 4-메틸-2-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-, 4-메틸-2-(티아졸-5-일메톡시)-, 4-메톡시카르보닐-2-테트라졸-5-일메톡시, 4-메톡시카르보닐-2-메톡시, 4-메톡시카르보닐-2-티아졸-5-일메톡시)-, 4-메틸-2-(2-모르폴린-4-일-에톡시), 2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-4-메틸-, 4-메틸-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-, 4-메틸-2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-, 2-메톡시카르보닐메톡시-5-클로로-, 2-히드록시카르보닐메톡시-5-클로로-, 5-클로로-2-(2-디메틸아미노-에톡시)-, 5-클로로-2-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-, 5-클로로-2-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-, 5-클로로-2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-, 5-클로로-2-(3-히드록시-프로폭시)- 또는 5-클로로-2-(2-히드록시-에톡시)-

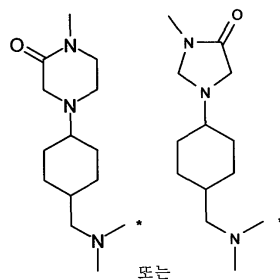
[4532] 에 의해 치환된 페닐이거나,

[4533] (D) 또는 R²가 벤조푸란-5-일 및 1-메틸-1H-인다졸-5-일로부터 선택된 (C-결합된)-헤테로사이클이거나,

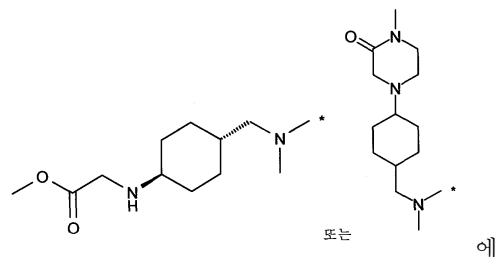
[4534] (E) 또는 R²가 5 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서



에 의해 치환된 피라진-2-일이거나,



[4535] (F) 또는 R²가 6 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서 피리다진-3-일이거나,

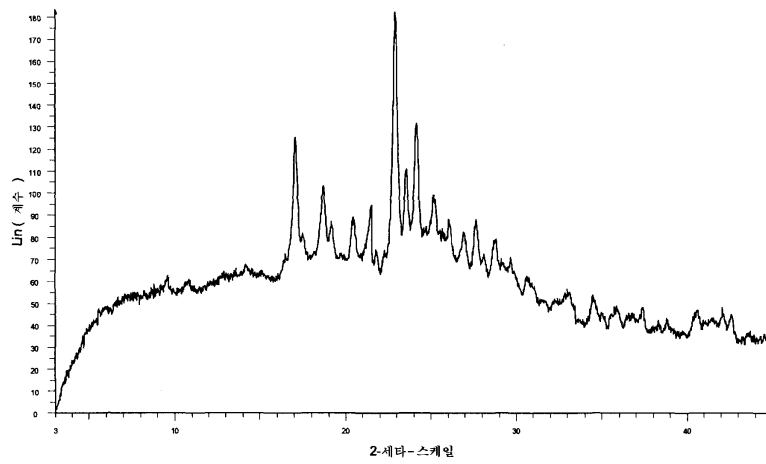


[4536] (G) 또는 R²가 5 위치 (이소퀴놀리논 또는 퀴나졸리논에 대해)에서 의해 치환된 피리미딘-2-일인

[4537] 화학식 I의 화합물.

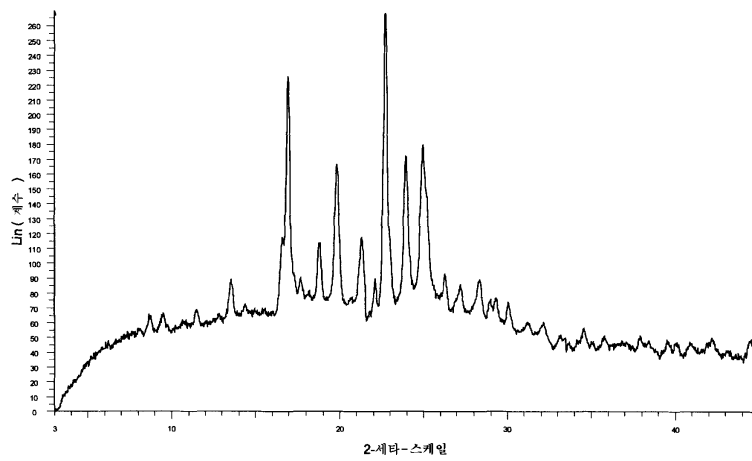
도면

도면1



실시에 106 술포이트 암 결정질 형태 I에 대한 XRPD 데이터 (슬러리 방법)

도면2



실시에 106 술포이트 암 결정질 형태 I에 대한 XRPD 데이터 (역용매 방법)