



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 217/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0127903

(43) 공개일자 2006년12월13일

(21) 출원번호 10-2006-7014795

(22) 출원일자 2006년07월21일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월21일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2004/001939

(87) 국제공개번호 WO 2005/061484

국제출원일자 2004년12월20일

국제공개일자 2005년07월07일

(30) 우선권주장 0303542-5 2003년12월22일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 리퍼, 저스틴
오스트레일리아 4111 퀸즐랜드 브리스반 마운틴 그라벳 리서치파크 돈
영 로드 네이츨럴 프로덕트 디스커버리
얀센, 크리스티안
싱가포르 117528 싱가포르 싱가포르 사이언스 파크 II 더카프리콘 #
05-01 사이언스 파크 로드 1 머라이언 파마슈티컬즈프라이비트 리미티
드
젠킨스, 이안
오스트레일리아 4111 퀸즐랜드 브리스반 마운틴 그라벳 리서치파크 돈
영 로드 네이츨럴 프로덕트 디스커버리
르, 푸크 반
오스트레일리아 4111 퀸즐랜드 브리스반 마운틴 그라벳 리서치파크 돈
영 로드 네이츨럴 프로덕트 디스커버리
퀸, 론
오스트레일리아 4111 퀸즐랜드 브리스반 마운틴 그라벳 리서치파크 돈
영 로드 네이츨럴 프로덕트 디스커버리

(74) 대리인 장수길
김영

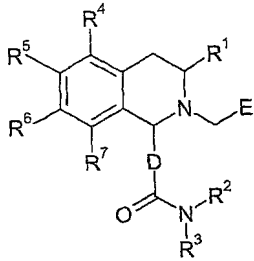
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 유도체, 그의 제조 방법및 그의 용도

(57) 요약

D, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷이 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 거울상 이성질체와 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제조된다. 이들은 치료법, 특히 통증의 관리에 유용하다.

<화학식 I>

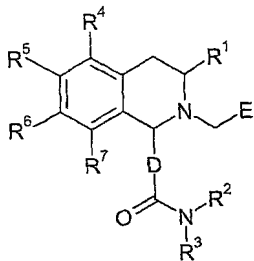


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 이들의 부분 입체이성질체, 거울상 이성질체, 또는 혼합물.

<화학식 I>



식 중,

R¹은 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³은 독립적으로 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기는 화학식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

E는 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(=O)-O-C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 및 C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 헤테로시클릴이고,

D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

청구항 2.

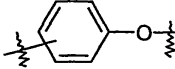
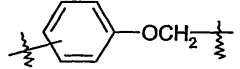
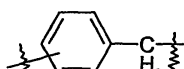
제1항에 있어서,

R^1 이 -H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고,

R^2 및 R^3 이 독립적으로 C_{1-3} 알킬이고,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 이 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, 테트라히드로피라닐옥시, 피리디닐옥시, 모르폴리닐옥시, 테트라히드로피라닐- C_{1-4} 알콕시, 피리디닐- C_{1-4} 알콕시, 모르폴리닐- C_{1-4} 알콕시, 페녹시, 벤질옥시, C_{1-6} 알킬-S(=O)₂-O-, 페닐-S(=O)₂-O-, C_{1-3} 알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 $(C_{1-3}$ 알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기가 -O-CH₂-O- 및 -O-CH₂-CH₂-O-로부터 선택된 2가 기를 형성하며, 상기 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, 테트라히드로피라닐옥시, 피리디닐옥시, 모르폴리닐옥시, 테트라히드로피라닐- C_{1-4} 알콕시, 피리디닐- C_{1-4} 알콕시, 모르폴리닐- C_{1-4} 알콕시, 페녹시, 벤질옥시, C_{1-6} 알킬-S(=O)₂-O-, 페닐-S(=O)₂-O-, C_{1-3} 알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 $(C_{1-3}$ 알킬)₂N-S(=O)₂-O-은 할로젠, 메톡시, -OH, -NO₂, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

E가 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되며, 상기 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴은 할로젠, C_{1-4} 알킬, -C(=O)-O- C_{1-3} 알킬, 페닐, 벤질, 및 벤젠술폰닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D가 페닐렌, 피리딜렌, , , 및 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R^1 이 -H 및 메틸로부터 선택되고,

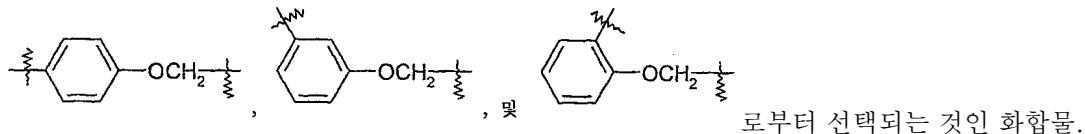
R^2 및 R^3 이 에틸 및 이소프로필로부터 선택되고,

R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, 테트라히드로피라닐옥시, 피리디닐옥시, 모르폴리닐옥시, 테트라히드로피라닐- C_{1-4} 알콕시, 피리디닐- C_{1-4} 알콕시, 모르폴리닐- C_{1-4} 알콕시, 페녹시, 벤질옥시, C_{1-6} 알킬-S(=O)₂-O-, 페닐-S(=O)₂-O-, C_{1-3} 알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 $(C_{1-3}$ 알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R^4 , R^5 및 R^6 로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기가 -O-CH₂-O-를 형성하며, 상기 페녹시, 벤질옥시, 및 페닐-S(=O)₂-O-는 할로젠 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

R^7 이 -H 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고,

E가 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되며, 상기 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴은 할로젠, C₁₋₄알킬, -C(=O)-O-C₁₋₃알킬, 페닐, 벤질, 및 벤젠술포닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D가 파라-페닐렌, 파라-벤질렌,



청구항 4.

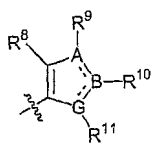
제1항에 있어서,

R¹이 -H 및 메틸로부터 선택되고,

R² 및 R³이 에틸이고,

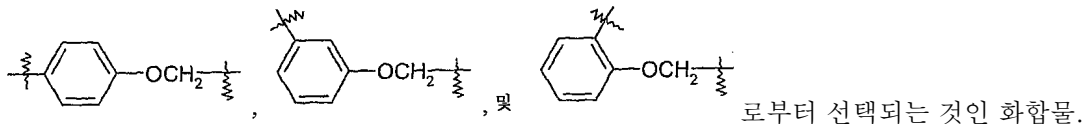
R⁴가 -H, NO₂ 및 메톡시로부터 선택되고, R⁵가 -H, -Br, -F, -OH, 메톡시, 메틸술포닐옥시, N,N-디메틸술포닐옥시로부터 선택되고, R⁶이 -H, -OH, -NO₂, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 네오펜틸옥시, 시클로부틸옥시, 4-테트라히드로-2H-피라닐옥시, 2-(4-모르폴리노)에톡시, 벤질옥시, 페녹시, 4-플루오로페녹시, 3-메톡시페녹시, 4-메톡시페녹시, 3-피리디닐옥시, 메탄술포닐옥시, 벤젠술포닐옥시, 디메틸술포닐옥시로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵ 및 R⁶으로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기는 -O-CH₂-O-를 형성하고,

R⁷이 -H 및 메톡시로부터 선택되고,



E가 (여기서, A 및 B는 독립적으로 C, N 및 S로부터 선택되고, G는 C, N, O 및 S로부터 선택되되, 단 A, B 및 G 중 적어도 하나는 C이고, A, B 및 G 중 최대 하나는 S이며, A와 B 사이의 결합 및 B와 G 사이의 결합 중 하나는 이중 결합이고, R⁸은 -H, -Cl, 메틸, -CO₂Me 및 페닐로부터 선택되고, R⁹는 -H 및 메틸로부터 선택되고, R¹⁰은 -H, 메틸, n-부틸 및 페닐로부터 선택되고, R¹¹은 -H, 메틸, 벤질 및 벤젠술포닐로부터 선택됨)이고,

D가 파라-페닐렌, 파라-벤질렌,



청구항 5.

화합물 12.1.1: N,N-디에틸-2-{[2-(2-푸릴메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시} 벤자미드

- 화합물 12.1.2: 2-([6,7-디메톡시-2-(티엔-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.3: N,N-디에틸-3-([2-(2-푸릴메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)벤자미드
- 화합물 12.1.4: 3-([6,7-디메톡시-2-(티엔-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.5: N,N-디에틸-4-([2-(2-푸릴메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)벤자미드
- 화합물 12.1.6: 4-([6,7-디메톡시-2-(티엔-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.7: 2-([6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.8: 4-([6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.9: 4-([6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.10: N,N-디에틸-4-([6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)벤자미드
- 화합물 12.1.11: N,N-디에틸-4-([7-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)벤자미드
- 화합물 12.1.12: N,N-디에틸-4-([2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)벤자미드
- 화합물 12.1.13: 4-([2-[(2-부틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.14: 4-([2-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.15: 4-([6,7-디메톡시-2-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.16: 4-([6,7-디메톡시-2-[(3-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.17: 4-([6,7-디메톡시-2-([1-(페닐술포닐)-1H-피롤-2-일]메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.18: N,N-디에틸-4-([2-[(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시)벤자미드
- 화합물 12.1.19: 4-([6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드

- 화합물 12.1.20: 4-{5,8-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.21: N,N-디에틸-4-[1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드
- 화합물 12.1.22: N,N-디에틸-4-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드
- 화합물 12.1.23: N,N-디에틸-4-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드
- 화합물 12.1.24: 4-{6,7-디메톡시-2-[(5-페닐-2-푸릴)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.25: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(5-페닐-2-푸릴)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 12.1.26: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 12.1.27: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 12.1.28: 4-{2-[(1-벤질-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.29: 4-{6,7-디메톡시-2-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.30: 4-{6,7-디메톡시-2-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.31: 4-{(6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메톡시)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.32: 4-{(6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메틸)-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 12.1.33: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 메탄술포네이트
- 화합물 12.1.34: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 메탄술포네이트
- 화합물 12.1.35: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 디메틸술파메이트
- 화합물 12.1.36: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 디메틸술파메이트
- 화합물 12.1.37: 4-{2-[(2,5-디메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.38: 4-{6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.39: N,N-디에틸-4-{7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.40: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 12.1.41: 4-{7-에톡시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.42: N,N-디에틸-4-{7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.43: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.44: N,N-디에틸-4-{7-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.45: 메틸 5-{[1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6,7-디메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카르복실레이트

화합물 12.1.46: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 메탄술포네이트

화합물 12.1.47: N,N-디에틸-4-{6-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소퀴놀린-5-일}벤자미드

화합물 12.1.48: N,N-디에틸-4-{6-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-g]이소퀴놀린-5-일}벤자미드

화합물 12.1.49: 4-{6-브로모-7-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.50: 4-{6-브로모-7-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.51: 4-{6,7-디메톡시-3-메틸-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.52: N,N-디에틸-4-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸)-6,7-디메톡시-3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 12.1.53: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.54: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-5-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.55: N,N-디에틸-4-{7-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소퀴놀린-6-일}벤자미드

화합물 12.1.56: N,N-디에틸-4-{7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소퀴놀린-6-일}벤자미드

화합물 12.1.57: N,N-디에틸-4-{5,6,7-트리메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.58: N,N-디에틸-4-{5,6,7-트리메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.59: 4-{7-(시클로부틸옥시)-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 12.1.60: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(네오펜틸옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 12.1.61: N,N-디에틸-4-{6-플루오로-7-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.62: N,N-디에틸-4-{6-플루오로-7-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 12.1.63: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 디메틸술파메이트

화합물 13.1.1: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 14.1.1: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-페녹시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 14.1.2: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-페녹시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 14.1.3: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 14.1.4: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 14.1.5: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(4-메톡시페녹시)-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 14.1.6: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(피리딘-3-일옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 15.1.1: 4-{7-(벤질옥시)-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

화합물 16.4.1: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(3-메톡시페녹시)-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 16.4.2: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(4-메톡시페녹시)-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

- 화합물 16.4.3: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 벤젠술포네이트
- 화합물 17.1.1: 4-{6,7-디히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 17.1.2: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 17.1.3: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 17.1.4: N,N-디에틸-4-[1,2,3,4-테트라히드로-6-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드
- 화합물 17.1.5: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 17.1.6: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-7-페녹시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 17.1.7: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-페녹시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 17.1.8: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 17.1.9: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-히드록시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 18.1.1: 4-{2-[(1,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 18.1.2: 4-{2-[(1,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 19.1.1: 4-{7-에톡시-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 20.1.1: 4-{(1S)-6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 20.2.1: 4-{(1R)-6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드
- 화합물 20.1.2: N,N-디에틸-4-{(1S)-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 20.2.2: N,N-디에틸-4-{(1R)-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드
- 화합물 20.1.3: N,N-디에틸-4-{(1S)-6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

화합물 20.2.3: N,N-디에틸-4-[(1R)-6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.1.4: N,N-디에틸-4-[(1S)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.2.4: N,N-디에틸-4-[(1R)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.1.5: N,N-디에틸-4-[(1S)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.2.5: N,N-디에틸-4-[(1R)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.1.6: N,N-디에틸-4-[(1S)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.2.6: N,N-디에틸-4-[(1R)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

화합물 20.1.7: N,N-디에틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드

화합물 20.2.7: N,N-디에틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드

화합물 20.1.8: N,N-디에틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로-6-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드

화합물 20.2.8: N,N-디에틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라히드로-6-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드 및

이들의 제약상 허용되는 염

으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물.

청구항 7.

통증, 불안증 또는 기능성 위장 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 8.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 9.

통증 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물의 통증 치료 방법.

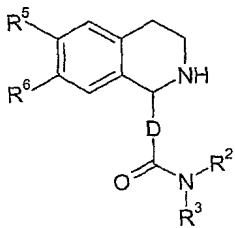
청구항 10.

기능성 위장 장애의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물의 기능성 위장 장애 치료 방법.

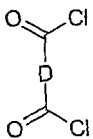
청구항 11.

HNR^2R^3 의 존재하에서 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물의 제조 방법.

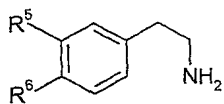
<화학식 II>



<화학식 III>



<화학식 IV>



식 중,

R^2 및 R^3 은 독립적으로 -H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

R^5 및 R^6 은 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, $-\text{NO}_2$, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, C_{3-6} 헤테로시클릴-옥시, C_{3-6} 헤테로시클릴- C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴-옥시, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬- $\text{S}(=\text{O})_2\text{-O-}$, C_{6-10} 아릴- $\text{S}(=\text{O})_2\text{-O-}$, C_{1-6} 알킬-NH- $\text{S}(=\text{O})_2\text{-O-}$, 및 $(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2\text{N-S}(=\text{O})_2\text{-O-}$ 로부터 선택되거나, 또는 R^5 및 R^6 은 함께 화학식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시,

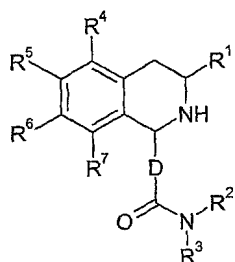
C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

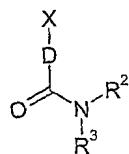
청구항 12.

산 촉매의 존재하에서 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 V의 화합물의 제조 방법.

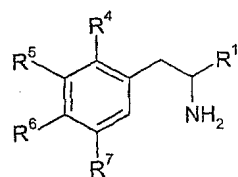
<화학식 V>



<화학식 VI>



<화학식 VII>



식 중,

X는 -CH(OEt)₂, =CHOMe 및 -CHO로부터 선택되고,

R¹은 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³은 독립적으로 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기는 화학식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C₁₋₆알

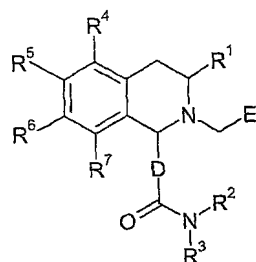
킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

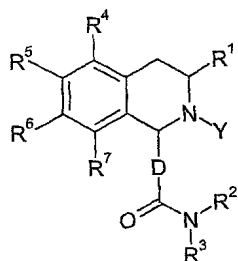
청구항 13.

하기 화학식 VIII의 화합물을 E-CHO와 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 VIII>



식 중,

Y는 -H 및 -C(=O)-O-t-부틸로부터 선택되고,

R¹은 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³은 독립적으로 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기는 화학식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

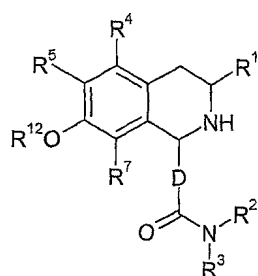
E는 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(=O)-O-C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 및 C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 헤테로시클릴이고,

D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

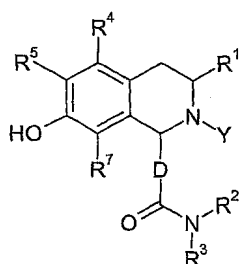
청구항 14.

하기 화학식 X의 화합물을 R¹²-OH 또는 R¹²-B(OH)₂와 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IX의 화합물의 제조 방법.

<화학식 IX>



<화학식 X>



식 중,

Y는 -H 및 -C(=O)-O-t-부틸로부터 선택되고,

R¹²는 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 C₃₋₆헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 C₆₋₁₀아릴, C₃₋₆헤테로시클릴 및 C₃₋₆헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

R¹은 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³은 독립적으로 -H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R⁴, R⁵ 및 R⁷은 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 함께 화학

식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

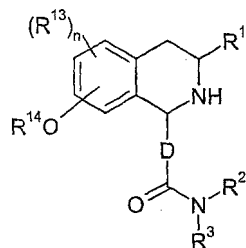
D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

청구항 15.

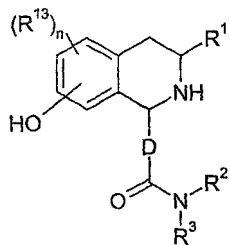
하기 화학식 XII의 화합물을 NsCl, NsBr, 또는 (CF₃CO)₂O와 반응시켜 화학식 XI의 =NH기를 보호하고,

보호된 화합물을 R¹⁴-Y¹과 반응시킨 후, =NH기를 탈보호하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 XI의 화합물의 제조 방법.

<화학식 XI>



<화학식 XII>



식 중,

n은 0, 1, 2 또는 3이고,

R¹³은 각각 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R¹³은 화학식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

Y¹은 할로젠이고,

R^{14} 는 C_{1-6} 알킬-S(=O) $_2^-$, C_{6-10} 아릴-S(=O) $_2^-$, C_{1-6} 알킬-NH-S(=O) $_2^-$, 및 $(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ N-S(=O) $_2^-$ 로부터 선택되고,

R^1 은 -H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

R^2 및 R^3 은 독립적으로 -H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 화합물, 그의 제조 방법, 그의 용도 및 상기 신규 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 신규 화합물은 치료, 특히 통증, 불안증 및 기능성 위장 장애의 치료에 유용하다.

배경기술

δ 수용체는 순환계 및 통증계와 같은 수많은 신체 기능에서 소정의 역할을 하는 것으로 확인되었다. 따라서 δ 수용체를 위한 리간드는 진통제 및(또는) 항과민증제로서의 잠재적인 용도가 발견될 수 있다. δ 수용체를 위한 리간드는 또한 면역조절 활성을 갖는 것으로 나타났다.

오피오이드 수용체의 3종 이상의 상이한 집단(μ , δ 및 κ)의 확인은 이제 잘 확립되어 있고 3종 모두 사람을 비롯한 수많은 종의 중추신경계 및 말초신경계 둘 다에서 분명히 확인된다. 1종 이상의 상기 수용체가 활성화될 경우 무통각증이 다수 동물 모델에서 관찰되었다.

거의 예외 없이, 현재 입수가 가능한 선택적 오피오이드 δ 리간드는 본래 펩티드이며 전신 경로로 투여하기에 부적합하다. 비-펩티드 δ -작용약의 한 예는 SNC80이다 (문헌 [Bilsky E. J. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), pp. 359-366 (1995)]).

선행 기술에서 확인된 수많은 δ 작용약 화합물은 불량한 약물동력학을 가지며 전신 경로로 투여될 경우 무통각이 아니라는 점에서 다수의 단점이 있다. 또한, 다수의 이러한 δ 작용약 화합물이 전신 투여될 경우에는 상당한 경련 작용이 일어난다는 것이 증명되었다.

따라서, 개선된 δ -작용약이 여전히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 근거가 되는 문제점은 개선된 무통각 효과를 가짐과 동시에, 현재의 δ 작용약보다 개선된 부작용 프로파일을 가질 뿐만 아니라, 개선된 전신 효능을 갖는 신규 진통제를 발견하는 것이다.

본 발명에 이르러 본 발명자들은 놀랍게도 개선된 성질, 즉 개선된 δ 작용약 효능, 생체내 효능, 약물동력학, 생체이용성, 시험관내 안정성 및(또는) 보다 낮은 독성을 나타내는 특정 화합물을 발견하였다.

따라서, 본 발명의 특정 실시양태의 목적은 개선된 δ 수용체 리간드를 제공하는 것이다.

본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 명명법은 일반적으로, 본원에 참고로 인용되는 문헌 [Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979]에 예시 화학 구조체 명칭 및 화학 구조체를 명명하는 규칙에 대하여 제시된 예시와 규칙을 따른다. 임의로, 화합물의 명칭은 화학물질 명명 프로그램 (캐나다 토론토 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.)의 ACD/ChemSketch, 버전 5.09/2001. 9)을 사용하여 부여될 수 있다.

단독으로 또는 접두사로 사용되는 용어 " C_{m-n} " 또는 " C_{m-n} 기"는 탄소 원자를 m개 내지 n개 갖는 임의의 기를 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "탄화수소"는 14개 이하의 탄소 원자와 수소 원자만을 포함하는 임의의 구조체를 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "탄화수소 라디칼" 또는 "히드로카빌"은 탄화수소로부터 1개 이상의 수소를 제거한 임의의 구조체를 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "알킬"은 1개 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 포화 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬의 예로는 C_{1-6} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실, 및 장쇄 알킬기, 예컨대 헵틸 및 옥틸을 들 수 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 알킬은 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "알킬렌"은 1개 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 포화 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 두 구조체를 함께 연결한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지며 2개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐의 이중결합은 비-공유게이션되거나 또는 또다른 불포화기와 공유게이션될 수 있다. 적합한 알케닐기에는 C_{2-6} 알케닐기, 예컨대 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "알킬닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 가지며 2개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬닐기의 삼중결합은 비-공유게이션되거나 또는 또다른 불포화기와 공유게이션될 수 있다. 적합한 알킬닐기로는 C_{2-6} 알킬닐기, 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐, 및 4-부틸-2-헥시닐이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 알킬닐은 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "시클로알킬"은 2개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 포화 1가 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬의 예로는 C_{3-7} 시클로알킬기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 및 포화 시클릭 및 비시클릭 테르펜을 들 수 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 시클로알킬은 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 시클로알킬은 모노시클릭 고리 또는 비시클릭 고리이다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지며 3개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "시클로알킬닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 가지며 약 7개 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가 고리-함유 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "아릴"은 방향성 (예, $4n+2$ 비편재화된 전자)을 가지며 5개 내지 약 14개 이하의 탄소 원자를 포함하는, 1개 이상의 다불포화 탄소 고리를 가지는 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "아릴렌"은 방향성 (예, $4n+2$ 비편재화된 전자)을 가지며 5개 내지 약 14개 이하의 탄소 원자를 포함하는, 1개 이상의 다불포화 탄소 고리를 가지는 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 두 구조체를 함께 연결한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 고리 구조의 일부로서 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 다가 헤테로 원자를 가지며 고리(들)에 3개 이상 내지 약 20개 이하의 원자를 포함하는 고리-함유 구조체 또는 분자를 지칭한다. 헤테로사이클은 포화되었거나 또는 1개 이상의 이중결합을 함유하는 불포화일 수 있으며, 헤테로사이클은 1개 초과와 고리를 함유할 수 있다. 헤테로사이클이 1개 초과와 고리를 함유할 경우, 고리는 융합되거나 또는 비융합될 수 있다. 융합된 고리는 일반적으로 그 사이에 2개의 원자를 공유하는 2개 이상의 고리를 지칭한다. 헤테로 사이클은 방향성을 가질 수 있거나 방향성을 가지지 않을 수 있다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 탄소 원자를 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자로 대체한 결과 형성된 라디칼을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로방향족"은 고리 구조의 일부로서 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 다가 헤테로 원자를 가지며 고리(들)에 3개 이상 내지 약 20개 이하의 원자를 포함하는, 고리-함유 구조체 또는 분자를 지칭하며, 상기 고리-함유 구조체 또는 분자는 방향성 (예, $4n+2$ 비편재화된 전자)을 갖는다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클릭기", "헤테로시클릭 잔기", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로"는 헤테로사이클로부터 1개 이상의 수소를 제거함으로써 유래된 라디칼을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로사이클로부터 수소 1개를 제거함으로써 유래된 1가 라디칼을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클릴렌"은 헤테로사이클로부터 수소 2개를 제거함으로써 유래된 2가 라디칼을 지칭하며, 이는 두 구조체를 함께 연결한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 방향성을 갖는 헤테로시클릴을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 탄소 원자 및 수소 원자와, 1개 이상의 헤테로 원자, 바람직하게는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고 불포화기를 갖지 않는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 지칭한다. 헤테로시클로알킬기의 예로는 피롤리딘, 피롤리디노, 피페리딘, 피페리디노, 피페라지닐, 피페라지노, 모르폴리닐, 모르폴리노, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리노, 및 피라닐을 들 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적합한 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 헤테로시클로알킬기는 모노시클릭 또는 비시클릭 고리, 보다 바람직하게는 모노시클릭 고리이고, 상기 고리는 3개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하며, 이는 본원에서 C_{3-6} 헤테로시클로알킬이라 한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 방향성을 갖는 헤테로시클릴렌을 지칭한다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 방향성을 갖지 않는 헤테로시클릴렌을 지칭한다.

접두사로 사용되는 용어 "6원"은 6개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 지칭한다.

접두사로 사용되는 용어 "5원"은 5개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 지칭한다.

5원 고리 헤테로아릴은 5개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 헤테로아릴이며, 1개, 2개 또는 3개의 상기 고리 원자는 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된다.

예시 5원 고리 헤테로아릴은 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이다.

6원 고리 헤테로아릴은 6개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 헤테로아릴이며, 1개, 2개 또는 3개의 상기 고리 원자는 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된다.

예시 6원 고리 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이다.

접두사로 사용되는 용어 "치환된"은 1개 이상의 수소가 1개 이상의 C₁₋₁₂탄화수소기, 또는 N, O, S, F, Cl, Br, I, 및 P로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 1개 이상의 화학기로 대체된, 구조체, 분자 또는 기를 지칭한다. 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 예시 화학기로는 헤테로시클릴, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, 옥소(=O), 이미노(=NR), 티오(=S), 및 옥시미노(=N-OR)가 포함되며, 여기서 "R"은 각각 C₁₋₁₂히드로카빌이다. 예를 들어, 치환된 페닐은 니트로페닐, 피리딜페닐, 메톡시페닐, 클로로페닐, 아미노페닐 등을 지칭할 수 있으며, 상기 니트로, 피리딜, 메톡시, 클로로, 및 아미노 기는 페닐 고리에서 임의의 적합한 수소를 대체할 수 있다.

1개 이상의 화학기 명칭 뒤에, 제1 구조체, 분자 또는 기의 접두사로 사용되는 용어 "치환된"은 제1 구조체, 분자 또는 기의 1개 이상의 수소를 1개 이상의 명명된 화학기로 대체한 결과 형성된 제2의 구조체, 분자 또는 기를 지칭한다. 예를 들면, "니트로에 의해 치환된 페닐"은 니트로페닐을 지칭한다.

용어 "임의로 치환된"은 치환 및 비치환된 기, 구조체, 또는 분자를 둘 다 지칭한다.

헤테로사이클에는, 예를 들면 모노시클릭 헤테로사이클, 예컨대 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸린, 디옥솔란, 술폴란 2,3-디히드로푸란, 2,5-디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티오판, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로-피리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 티오피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디히드로피리딘, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 디옥산, 호모피페리딘, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제핀 호모피페라진, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀, 및 헥사메틸렌 옥사이드가 포함된다.

또한, 헤테로사이클에는 방향족 헤테로사이클, 예를 들면 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 티오펜, 푸란, 푸라잔, 피롤, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 이소티아졸, 이속사졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,3,4-티아디아졸, 및 1,3,4-옥사디아졸이 포함된다.

또한, 헤테로사이클에는 폴리시클릭 헤테로사이클, 예를 들면 인돌, 인돌린, 이소인돌린, 퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 1,4-벤조디옥산, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 벤조푸란, 2,3-디히드로벤조푸란, 이소벤조푸란, 크로멘, 크로만, 이소크로만, 크산텐, 페녹사틴, 티안트렌, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 푸린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 페난트리딘, 페리미딘, 페난트롤린, 페나진, 페노티아진, 페녹사진, 1,2-벤즈이속사졸, 벤조티오펜, 벤족사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈트리아졸, 티오크산틴, 카바졸, 카볼린, 아크리딘, 피롤리지딘, 및 퀴놀리지딘이 포함된다.

전술한 폴리시클릭 헤테로사이클 외에도, 헤테로사이클에는 2개 이상의 고리 사이의 고리 융합이 두 고리에 공통된 1개 초과와 결합 및 두 고리에 공통된 2개 초과와 원자를 포함하는, 폴리시클릭 헤테로사이클이 포함된다. 이러한 브릿지(bridged) 헤테로사이클의 예로는 퀴누클리딘, 디아자비시클로[2.2.1]헵탄 및 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄이 포함된다.

헤테로사이클의 예로는 모노시클릭 헤테로사이클, 예컨대 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 디옥솔라닐, 술폴라닐, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 티오판닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피라닐, 티오피라닐, 2,3-디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 1,4-디히드로피리디닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥사닐, 디옥사닐, 호모피페리디닐, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제피닐, 호모피페라지닐, 1,3-디옥세파닐, 4,7-디히드로-1,3-디옥세피닐, 및 헥사메틸렌 옥시딜을 들 수 있다. 또한, 헤테로시클릴에는 방향족 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴, 예를 들면 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 및 1,3,4-옥사디아졸릴이 포함된다.

또한, 헤테로시클릴에는 폴리시클릭 헤테로시클릴 (방향족 또는 비-방향족을 둘 다 포함함), 예를 들면 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마리

닐, 디히드로쿠마리닐, 벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 크산테닐, 페녹사티이닐, 티안트레닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 페난트리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤조티오펜, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티오크산티닐, 카바졸릴, 카볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐, 및 퀴놀리지디닐이 포함된다.

전술한 폴리시클릭 헤테로시클릴 외에도, 헤테로시클릴에는 두개 이상의 고리 사이의 고리 융합이 두 고리에 공통된 1개 초과와 결합 및 두 고리에 공통된 2개 초과와 원자를 포함하는, 폴리시클릭 헤테로시클릴이 포함된다. 이러한 브릿지 헤테로사이클의 예로는 퀴누클리디닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵틸, 및 7-옥사비시클로[2.2.1]헵틸이 포함된다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "알콕시"는 화학식 $-O-R$ 의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R은 탄화수소 라디칼로부터 선택된다. 예시 알콕시에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 이소부톡시, 시클로프로필메톡시, 알릴옥시, 및 프로파길옥시가 포함된다.

단독으로, 또는 접미사로 또는 접두사로 사용되는 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 $-NRR'$ 의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소 또는 탄화수소 라디칼로부터 선택된다.

단독으로, 또는 접두사로 또는 접미사로 사용되는 "아실"은 $-C(=O)-R$ 을 의미하고, 여기서 R은 임의로 치환된 히드로카빌, 수소, 아미노 또는 알콕시이다. 아실기의 예로는 아세틸, 프로피오닐, 벤조일, 페닐, 아세틸, 카보에톡시, 및 디메틸카바모일이 포함된다.

할로젠에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함된다.

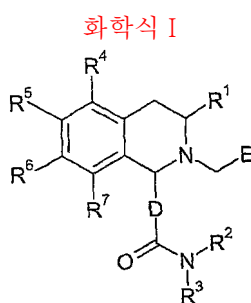
기의 접두사로 사용되는 "할로젠화된"은 기의 1개 이상의 수소가 1개 이상의 할로젠으로 대체된다는 것을 의미한다.

"RT" 또는 "rt"는 실온을 의미한다.

제2 고리기와 "융합"된 제1 고리기는 제1 고리와 제2 고리가 그들 사이에 2개 이상의 원자를 공유한다는 것을 의미한다.

"연결", "연결된" 또는 "연결하는"은, 달리 언급하지 않는 한, 공유 연결 또는 결합된 것을 의미한다.

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 부분 입체이성질체, 그의 거울상 이성질체 및 이들의 혼합물을 제공한다.



식 중,

R^1 은 $-H$ 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

R^2 및 R^3 은 독립적으로 $-H$ 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 $-H$, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, C_{3-6} 헤테로시클릴-옥시, C_{3-6} 헤테로시클릴- C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴-옥시, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬- $S(=O)_2-O-$, C_{6-10}

아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기는 화학식 I의 벤젠 고리와 융합된 5원 또는 6원 고리의 일부를 형성하며, 상기 C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, C₃₋₆헤테로시클릴-옥시, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알콕시, C₆₋₁₀아릴-옥시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알콕시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-O-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-O는 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

E는 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(=O)-O-C₁₋₆알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 및 C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 헤테로시클릴이고,

D는 벤젠 고리를 포함하는 2가 기이다.

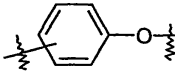
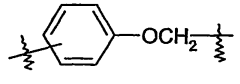
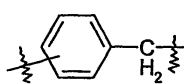
한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은,

R¹이 -H 및 C₁₋₃알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³이 독립적으로 C₁₋₃알킬이고,

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷이 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, 페닐, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, 테트라히드로피라닐옥시, 피리디닐옥시, 모르폴리닐옥시, 테트라히드로피라닐-C₁₋₄알콕시, 피리디닐-C₁₋₄알콕시, 모르폴리닐-C₁₋₄알콕시, 페녹시, 벤질옥시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, 페닐-S(=O)₂-O-, C₁₋₃알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₃알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기가 -O-CH₂-O- 및 -O-CH₂-CH₂-O-로부터 선택된 2가 기를 형성하며, 상기 C₁₋₆알킬, 페닐, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, 테트라히드로피라닐옥시, 피리디닐옥시, 모르폴리닐옥시, 테트라히드로피라닐-C₁₋₄알콕시, 피리디닐-C₁₋₄알콕시, 모르폴리닐-C₁₋₄알콕시, 페녹시, 벤질옥시, C₁₋₆알킬-S(=O)₂-O-, 페닐-S(=O)₂-O-, C₁₋₃알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 (C₁₋₃알킬)₂N-S(=O)₂-O-은 할로젠, 메톡시, -OH, -NO₂, 및 C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

E가 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 상기 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴은 할로젠, C₁₋₄알킬, -C(=O)-O-C₁₋₃알킬, 페닐, 벤질, 및 벤젠술포닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D가 페닐렌, 피리딜렌, , , 및 로부터 선택되는, 화학식 I로 표시된다.

또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은

R¹이 -H 및 메틸로부터 선택되고,

R² 및 R³이 에틸 및 이소프로필로부터 선택되고,

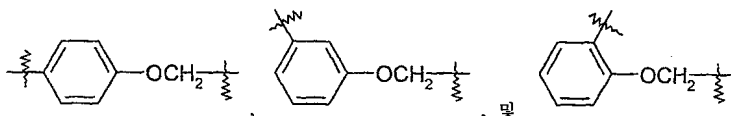
R⁴, R⁵ 및 R⁶이 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, -NO₂, C₁₋₆알킬, 페닐, C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알콕시, 테트라히드로피라닐옥시, 피리디닐옥시, 모르폴리닐옥시, 테트라히드로피라닐-C₁₋₄알콕시, 피리디닐-C₁₋₄알콕시, 모르폴리닐-C₁₋₄알콕

시, 페녹시, 벤질옥시, C_{1-6} 알킬-S(=O)₂-O-, 페닐-S(=O)₂-O-, C_{1-3} 알킬-NH-S(=O)₂-O-, 및 $(C_{1-3}$ 알킬)₂N-S(=O)₂-O-로부터 선택되거나, 또는 R⁴, R⁵ 및 R⁶로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기가 -O-CH₂-O-를 형성하며, 상기 페녹시, 벤질옥시, 및 페닐-S(=O)₂-O-는 할로젠 및 메톡시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

R⁷이 -H 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고,

E가 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되며, 상기 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 및 티아졸릴은 할로젠, C_{1-4} 알킬, -C(=O)-O- C_{1-3} 알킬, 페닐, 벤질, 및 벤젠술포닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D가 파라-페닐렌, 파라-벤질렌,



로부터 선택되는, 화학식 I로 표시된다.

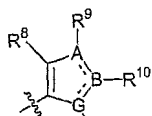
추가 실시양태에서, 본 발명의 화합물은

R¹이 -H 및 메틸로부터 선택되고,

R² 및 R³이 에틸이고,

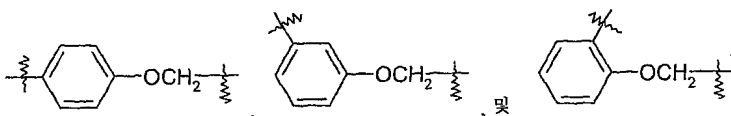
R⁴가 -H, NO₂, 및 메톡시로부터 선택되고, R⁵가 -H, -Br, -F, -OH, 메톡시, 메틸술포닐옥시, N,N-디메틸술포닐옥시로부터 선택되고, R⁶이 -H, -OH, -NO₂, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 네오펜틸옥시, 시클로부틸옥시, 4-테트라히드로-2H-피라닐옥시, 2-(4-모르폴리노)에톡시, 벤질옥시, 페녹시, 4-플루오로페녹시, 3-메톡시페녹시, 4-메톡시페녹시, 3-피리디닐옥시, 메탄술포닐옥시, 벤젠술포닐옥시, 디메틸술포닐옥시로부터 선택되거나, R⁴, R⁵, 및 R⁶으로부터 선택된 임의의 2개의 인접한 기는 -O-CH₂-O-를 형성하고,

R⁷이 -H 및 메톡시로부터 선택되고,



E가 (여기서, A 및 B는 독립적으로 C, N 및 S로부터 선택되고, G는 C, N, O 및 S로부터 선택되되, 단 A, B 및 G 중 적어도 하나는 C이고, A, B 및 G 중 최대 하나는 S이며, A와 B 사이의 결합 및 B와 G의 결합 중 하나는 이중결합이고, R⁸은 -H, -Cl, 메틸, -CO₂Me 및 페닐로부터 선택되고, R⁹은 -H 및 메틸로부터 선택되고, R¹⁰은 -H, 메틸, n-부틸 및 페닐로부터 선택되고, R¹¹은 -H, 메틸, 벤질 및 벤젠술포닐로부터 선택됨)이고,

D가 파라-페닐렌, 파라-벤질렌,



로부터 선택되는, 화학식 I로 표시된다.

본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 경우에, 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분 입체이성질체 형태로, 또는 라세미체 혼합물로서 존재하고, 그러한 형태로 분리될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본 발명은 화학식 I

의 화합물의 임의의 가능한 거울상 이성질체, 부분 입체이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 광학 활성 형태는 예를 들면, 라세미체의 키랄 크로마토그래피 분리에 의해, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 후술되는 절차를 기초로 하는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 특정 화합물이 알켄의 기하 이성질체로서, 예를 들면 E 및 Z 이성질체로서 존재할 수 있다는 것을 알 것이다. 본 발명은 화학식 I 화합물의 임의의 기하 이성질체를 포함한다. 또한 본 발명은 화학식 I 화합물의 호변 이성질체를 포괄한다는 것이 이해될 것이다.

또한 본 발명의 특정 화합물이 용매화물, 예를 들면 수화물 뿐만 아니라, 비용매화물로 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한 본 발명은 화학식 I 화합물의 모든 이러한 용매화물을 포괄한다는 것이 이해될 것이다.

또한 화학식 I 화합물의 염이 본 발명의 범주 내에 포함된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업계에 널리 공지된 표준 절차, 예를 들면 충분히 염기성인 화합물, 예를 들면 아킬 아민을 적합한 산, 예를 들면 HCl 또는 아세트산과 반응시켜 생리학적으로 허용되는 음이온을 얻음으로써 취득될 수 있다. 또한 수성 매질 중에서 적합한 산성 양성자를 갖는 본 발명의 화합물, 예컨대 카르복실산 또는 페놀을 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물 또는 알콕사이드(예, 에톡사이드 또는 메톡사이드), 또는 적합한 염기성 유기 아민(예, 콜린 또는 메글루민) 1 당량으로 처리한 후, 통상의 정제 기술로 상응하는 알칼리 금속(예, 나트륨, 칼륨, 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예, 칼슘) 염을 제조하는 것이 가능할 수 있다.

한 실시양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 특히 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트와 같은 산 부가 염으로 전환될 수 있다.

본 발명의 신규 화합물은 치료, 특히 만성 통증, 신경병변성 통증, 급성 통증, 암 통증, 류마티스 관절염으로 인한 통증, 편두통, 내장 통증 등과 같은 각종 통증 증상의 치료에 유용하다. 그러나 상기 목록이 배타적인 것으로 해석되어서는 안된다.

본 발명의 화합물은, 특히 관절염과 같은 자가면역병, 피부 이식, 장기 이식 및 유사한 수술이 요구되는 질환, 아교질환, 각종 알레르기를 위한 면역조절제로서 유용하고, 항종양제 및 항바이러스제로서 사용된다.

본 발명의 화합물은 오피오이드 수용체의 변성 또는 기능장애가 나타나거나 연루된 질환 상태에 유용하다. 이는 진단 기술 및 영상화 응용법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET)에서 동위원소 표지된 본 발명의 화합물을 사용하는 것을 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 설사, 우울증, 불안증 및 스트레스-관련 장애, 예컨대 외상후 스트레스 장애, 공황 장애, 범불안장애, 사회 공포증, 및 강박반응성 장애, 요실금, 조기 사정, 각종 정신 질환, 기침, 폐 부종, 각종 위장 장애, 예를 들면 변비, 기능성 위장 장애, 예컨대 과민성 대장 증후군 및 기능성 소화불량, 파킨슨병 및 기타 운동성 질환, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 심근경색증 후의 심근 보호, 척수 손상의 치료 및 알콜, 니코틴, 오피오이드 및 기타 약물 남용의 치료를 비롯한 약물 중독의 치료 및 고혈압과 같은 교감신경계 장애의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 전신 마취 및 감시 마취 관리 중에 사용하기 위한 진통제로서 유용하다. 종종 상이한 성질을 갖는 물질과 병용하여 마취 상태(예, 기억상실증, 무통각증, 근육 이완 및 진정)를 유지하기 위해 필요한 효능의 균형을 맞춘다. 이러한 병용에는 흡입 마취제, 수면제, 항불안제, 신경근육 차단제 및 오피오이드가 포함된다.

또한 전술한 증상 치료용 의약의 제조를 위한, 상기 화학식 I의 화합물의 용도가 본 발명의 범주에 포함된다.

본 발명의 추가의 측면은 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 전술한 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써, 전술한 증상을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이다.

따라서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 전술한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

추가 측면에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서, 전술한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 사용하는 것을 제공한다.

본 발명의 명세서에서, 용어 "치료"는 또한 특별히 다르게 언급하지 않는 한, "예방"을 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 그에 따라 이해되어야 한다. 본 발명의 명세서에서 용어 "치료"는 추가로 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하여 선재성 질환 상태 (급성 또는 만성), 또는 재발 증상을 완화하는 것을 포괄한다. 상기 정의는 또한 증상 재발을 방지하기 위한 예방적 치료 및 만성 장애를 위한 지속적인 치료를 포괄한다.

본 발명의 화합물은 치료, 특히 급성 통증, 만성 통증, 신경병변성 통증, 급성 통증, 허리 통증, 암 통증 및 내장 통증을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아닌 각종 통증 증상의 치료에 유용하다.

인간과 같은 온혈동물의 치료에 사용함에 있어서, 본 발명의 화합물은 경구, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복막내, 흉강내, 정맥내, 경막외, 경막내, 뇌실내 경로를 비롯한 임의 경로 및 관절에의 주사를 통해 통상의 제약 조성물 형태로 투여될 수 있다.

본 발명의 한 실시양태에서, 투여 경로는 경구, 정맥내 또는 근육내 경로일 수 있다.

투여량은 특정 환자에 대해 가장 적합한 개별 처방 계획 및 투여 수준을 결정할 때, 투여 경로, 질환의 중증도, 환자의 연령 및 체중과, 주치의가 통상 고려하는 기타 인자들에 좌우될 것이다.

본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위한, 불활성이고 제약상 허용되는 담체는 고형 및 액체일 수 있다. 고형 제제에는 분말, 정제, 분산가능한 과립, 캡슐제, 카세제, 및 좌약이 포함된다.

고형 담체는 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 또는 정제 봉해제로도 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있으며, 이는 또한 캡슐화제일 수 있다.

분말일 경우, 담체는 본 발명의 세분된 화합물, 또는 활성 성분과의 혼합물로서, 세분된 고형물이다. 정제일 경우에는, 활성 성분은 적합한 비율로 필요한 결합 성질을 갖는 담체와 혼합되고 목적하는 형상 및 크기로 압축된다.

좌약 조성물을 제조하기 위해서는, 지방산 글리세라이드 및 코코아 버터의 혼합물과 같은 저온-용융 왁스를 우선 용융시키고 활성 성분을 예를 들면, 교반에 의해 분산시킨다. 그 후에, 용융된 균질 혼합물을 편리한 소정의 크기의 금형에 붓고 냉각시켜 고형화한다.

적합한 담체는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 락토스, 당, 펙틴, 덱스트린, 전분, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저온-용융 왁스, 코코아 버터 등이다.

용어 "조성물"은 또한 캡슐제를 제공하는 담체로서 캡슐화제와 활성 성분의 제형을 포함하고자 하며, 여기서 활성 성분 (기타 담체를 함유하거나 또는 함유하지 않음)은 담체에 의해 포위되고 그 결과 담체와 회합된다. 마찬가지로, 카세제가 포함된다.

정제, 분말, 카세제 및 캡슐제는 경구 투여에 적합한 고형 투여 형태로 사용될 수 있다.

액체 형태의 조성물에는 용액, 현탁액, 및 에멀전이 포함된다. 예를 들면, 활성 화합물의 프로필렌 글리콜 멸균수 용액 또는 수용액이 비경구 투여에 적합한 액체 제제일 수 있다. 액체 조성물은 또한 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액으로 제형화될 수 있다.

경구 투여용 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 필요에 따라, 적합한 착색제, 향미제, 안정화제, 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구용 수성 현탁액은 세분된 활성 성분을, 천연 합성 고무, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 점성 물질 및 제약 제형 업계에서 공지된 기타 현탁제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

투여 방식에 따라, 제약 조성물은 본 발명의 화합물을 바람직하게는 0.05 중량% 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.10 중량% 내지 50 중량% 포함할 것이고, 모든 중량%는 조성물 전체를 기준으로 한다.

본 발명을 실시하기 위한 치료 유효량은 개별 환자의 연령, 체중 및 반응을 비롯한 공지된 기준을 사용하여 결정될 수 있으며, 치료하거나 예방할 질환의 정황으로 당업자에 의해 판단될 수 있다.

의약의 제조를 위한 상기 화학식 I의 화합물의 용도가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

또한 통증 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

급성 통증, 만성 통증, 신경병변성 통증, 급성 통증, 허리 통증, 암 통증, 및 내장 통증을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아닌 각종 통증 증상의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 부가적으로 제공된다.

본 발명의 추가 측면은 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 전술한 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써, 전술한 증상을 앓고 있는 대상체의 치료 방법이다.

부가적으로, 제약상 허용되는 담체와 함께, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

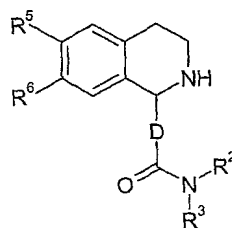
특히, 제약상 허용되는 담체와 함께, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 치료용, 보다 특히 통증 치료용 제약 조성물이 제공된다.

추가로, 제약상 허용되는 담체와 함께, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 전술한 증상에 사용하기 위한 제약 조성물이 제공된다.

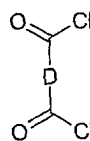
추가 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

한 실시양태에서, 본 발명은 HNR^2R^3 의 존재하에서 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

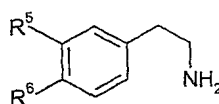
화학식 II



화학식 III



화학식 IV

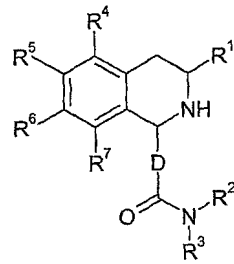


식 중,

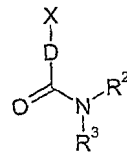
D, R^2 , R^3 , R^5 및 R^6 은 전술한 바와 같다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 트리플루오로아세트산 또는 포름산과 같은 산 촉매의 존재하에서 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 V의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

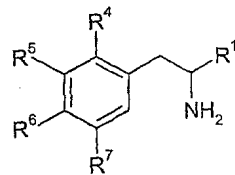
화학식 V



화학식 VI



화학식 VII



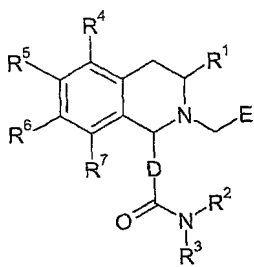
식 중,

X는 $-\text{CH}(\text{OEt})_2$, $=\text{CHOMe}$ 및 $-\text{CHO}$ 로부터 선택되고,

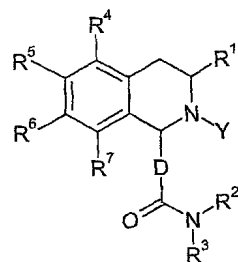
D, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 전술한 바와 같다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VIII의 화합물을 E-CHO와 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<화학식 I>



화학식 VIII



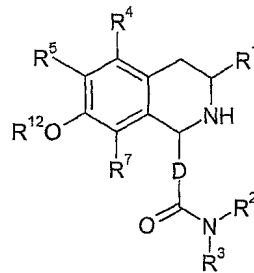
식 중,

Y는 -H 및 -C(=O)-O-t-부틸로부터 선택되고,

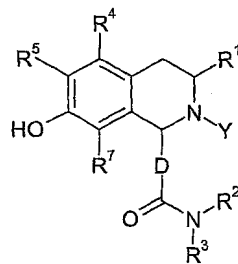
D, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 전술한 바와 같다.

추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 X의 화합물을 R¹²-OH 또는 R¹²-B(OH)₂와 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 IX의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 IX



화학식 X



식 중,

Y는 -H 및 -C(=O)-O-t-부틸로부터 선택되고,

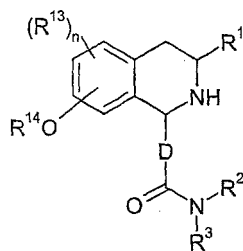
R¹²는 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, C₃₋₆헤테로시클릴-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 C₃₋₆헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 C₆₋₁₀아릴, C₃₋₆헤테로시클릴 및 C₃₋₆헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₃알콕시, -OH, -NO₂, C₁₋₃알킬, -NH₂, 및 -CO₂-C₁₋₃알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고,

D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, 및 R⁷은 전술한 바와 같다.

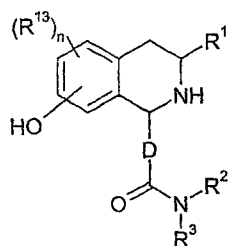
추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 XII의 화합물을 NsCl, NsBr, 또는 (CF₃CO)₂O와 반응시켜 화학식 XI의 =NH기를 보호하고,

보호된 화합물을 R¹⁴-Y¹과 반응시킨 후, =NH기를 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 XI의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 XI



화학식 XII



식 중,

n은 0, 1, 2 또는 3이고,

R¹³은 각각 독립적으로 전술한 바와 같은 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷로부터 선택되고,

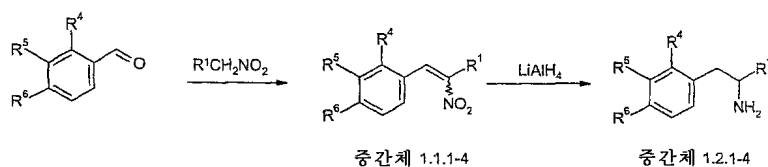
Y¹은 할로젠이고,

R¹⁴는 C₁₋₆알킬-S(=O)₂-, C₆₋₁₀아릴-S(=O)₂-, C₁₋₆알킬-NH-S(=O)₂- 및 (C₁₋₆알킬)₂N-S(=O)₂-로부터 선택되고,

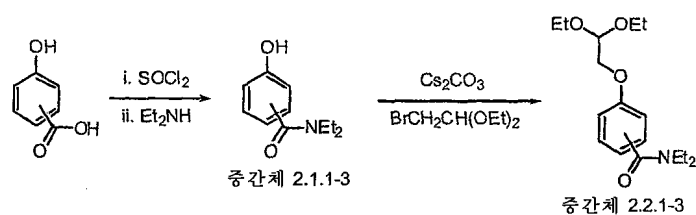
D, R¹, R², R³ 및 R⁴는 전술한 바와 같다.

보다 구체적으로, 본 발명의 화합물 및 이를 제조하기 위해 사용되는 중간체는 하기 반응식 1 내지 20에 예시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있으며, 달리 언급하지 않는 한 R¹⁻¹¹, D 및 E는 전술한 바와 같다.

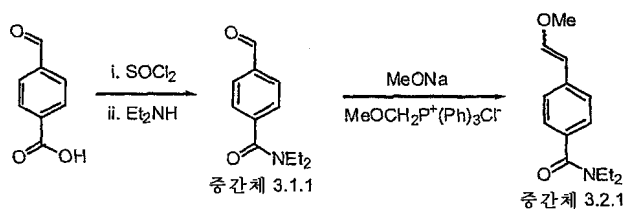
반응식 1



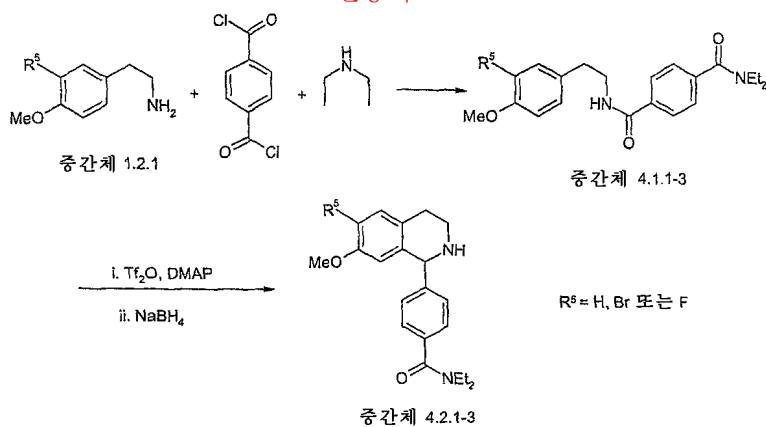
반응식 2



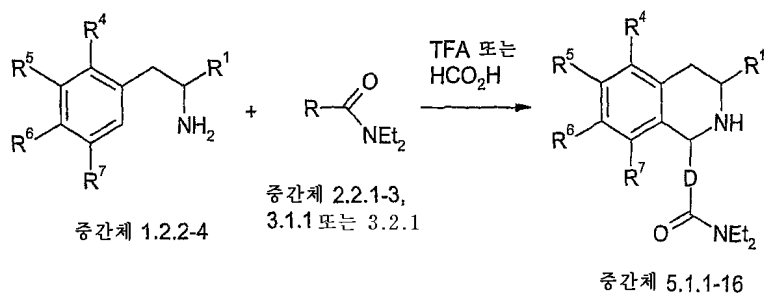
반응식 3



반응식 4



반응식 5



식 중,

R^4 는 H, OMe이거나, 또는 $R^4 + R^5$ 가 메틸렌디옥시이고,

R^5 는 H, OMe이거나, 또는 $R^5 + R^6$ 이 메틸렌디옥시이거나, $R^4 + R^5$ 가 메틸렌디옥시이고,

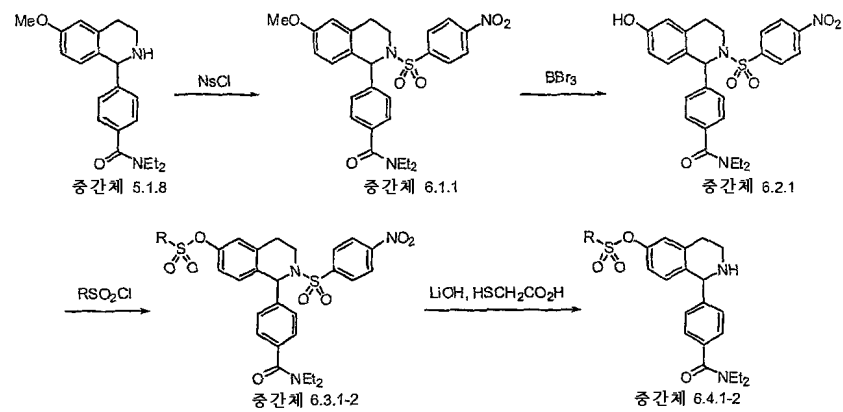
R^6 는 H, OMe이거나, 또는 $R^5 + R^6$ 이 메틸렌디옥시이고,

R^7 는 H 또는 OMe이고,

R은 페닐렌- $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, 페닐렌- $\text{CH}=\text{CHOMe}$ 또는 페닐렌- CHO 이고,

D는 메틸렌옥시페닐, 벤질렌 또는 페닐린이다.

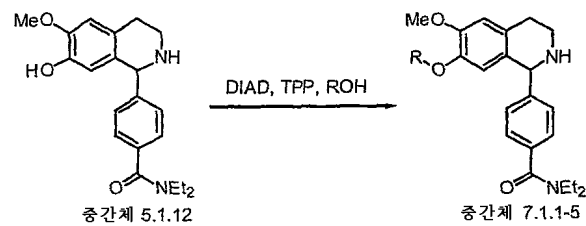
반응식 6



식 중,

R은 Me 또는 Me₂N이다.

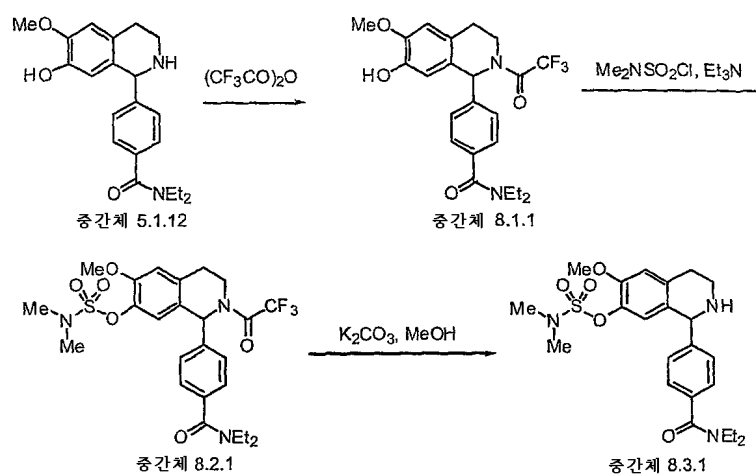
반응식 7



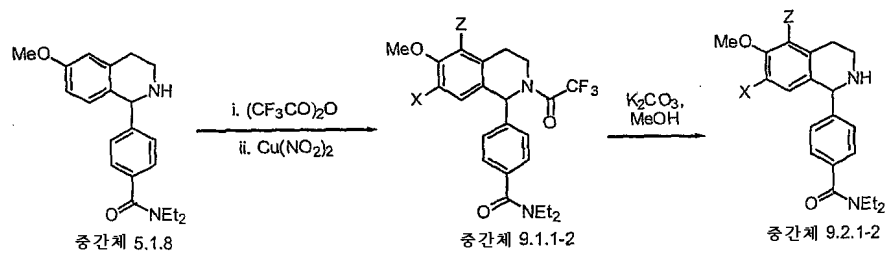
식 중,

R은 Et, i-Pr, 2-(4-모르폴리노)에틸, 네오펜틸 또는 시클로부틸이다.

반응식 8



반응식 9

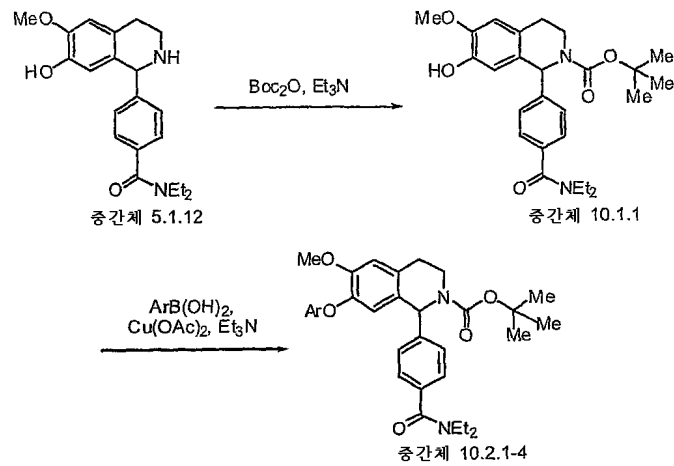


식 중,

X는 H 또는 NO₂이고,

Z는 H 또는 NO₂이다.

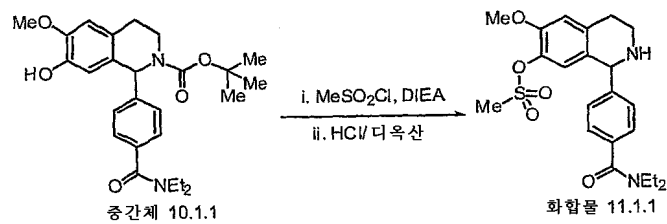
반응식 10



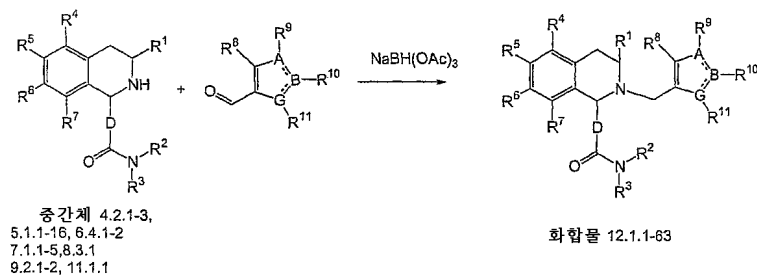
식 중,

Ar은 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐 또는 3-피리디닐이다.

반응식 11



반응식 12



식 중,

A는 C, N 또는 S이고,

B는 C, N 또는 S이고,

G는 C, N, O 또는 S이고,

D는 파라-페닐, 파라-벤질, 오르토-메틸렌옥시페닐, 메타-메틸렌옥시페닐 또는 파라-메틸렌옥시페닐이고,

R⁷은 H 또는 OMe이고,

R⁶은 H, OH, NO₂, OMe, OEt, OiPr, 네오펜틸옥시, 시클로부틸옥시, 2-(4-모르폴리노)에톡시, 메탄술포닐옥시이거나, 또는 R⁵+R⁶이 메틸렌디옥시이고,

R⁵는 H, Br, F, OH, OMe, 메탄술포닐옥시, 디메틸술파밀옥시이거나, 또는 R⁵+R⁶이 메틸렌디옥시이거나, R⁴+R⁵가 메틸렌디옥시이고,

R⁴는 H, OMe이거나, 또는 R⁴+R⁵가 메틸렌디옥시이고,

R¹은 H, Me이고,

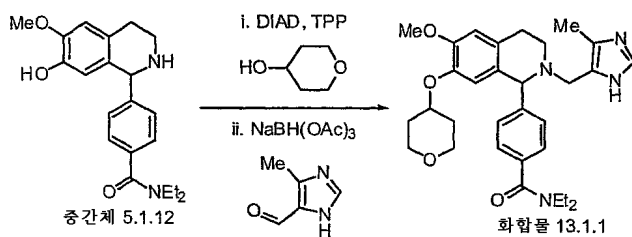
R⁸은 H, Cl, Me, CO₂Me 또는 페닐이고,

R⁹은 H 또는 Me이고,

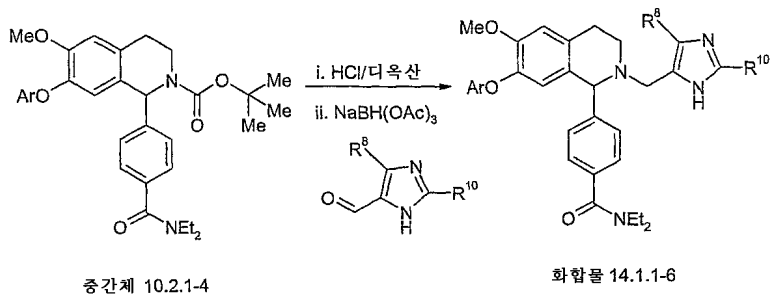
R¹⁰은 H, Me, Et, n-Bu 또는 페닐이고,

R¹¹은 H, Me, 벤질 또는 벤젠술포닐이다.

반응식 13



반응식 14



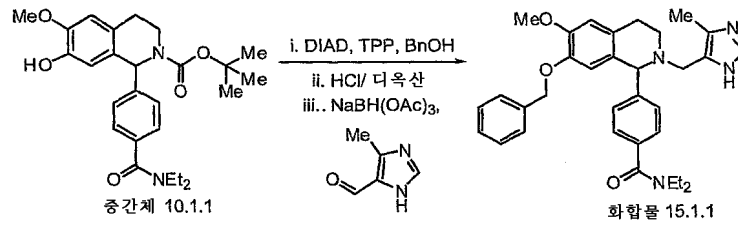
식 중,

Ar은 Ph, 4-플루오로페닐, 4-메톡시페닐 또는 3-피리디닐이고,

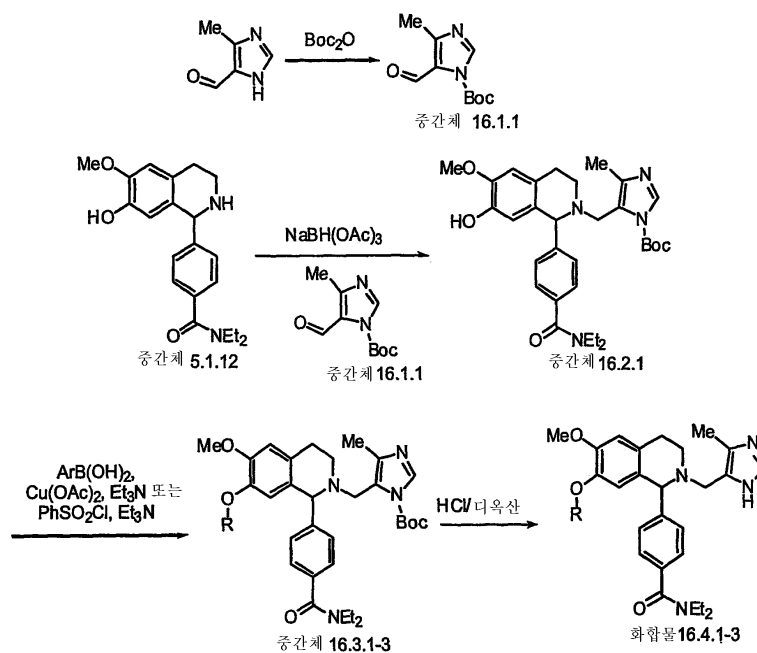
R⁸은 H 또는 Me이고,

R¹⁰은 H 또는 페닐이다.

반응식 15



반응식 16

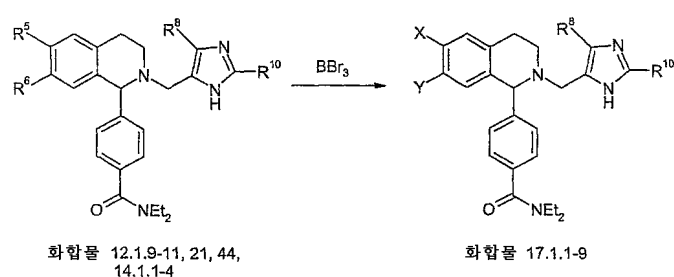


식 중,

Ar은 3-메톡시페닐 또는 4-메톡시페닐이고,

R은 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐 또는 페닐술폰이다.

반응식 17



식 중,

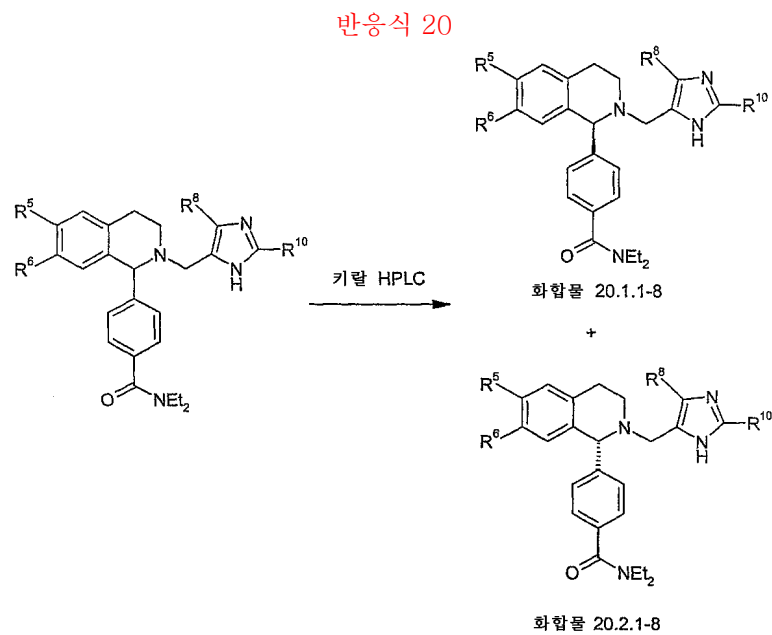
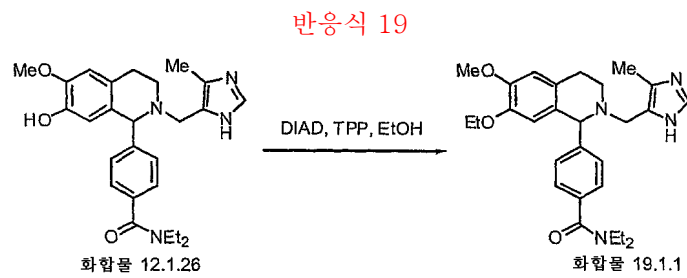
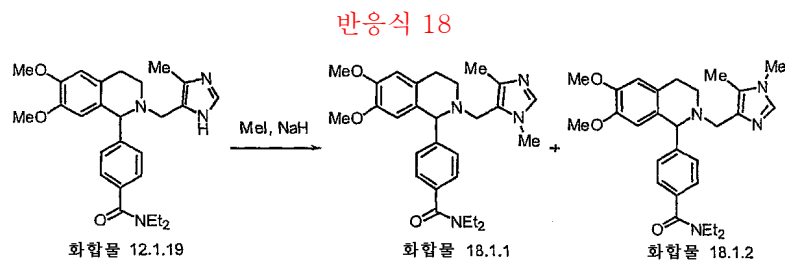
R⁶은 H, OMe, 페녹시 또는 4-플루오로페녹시이고,

R⁵는 H, OMe이고,

R⁸은 H 또는 Me이고,

R¹⁰은 H 또는 페닐이고,

X와 Y 중 적어도 하나는 OH이고, X와 Y 중 나머지 하나는 H, OH, OMe, 페녹시 또는 4-플루오로페녹시이다.



식 중,

R⁶은 H, OMe, OiPr 페녹시 또는 2-(4-모르폴리노)에톡시이고,

R⁵는 OH 또는 OMe이고,

R⁸은 H 또는 Me이고,

R¹⁰은 H 또는 페닐이다.

생물학적 평가

본 발명의 화합물은 온혈 동물, 예를 들면 인간에서 δ 수용체에 대해 활성인 것으로 밝혀졌다. 특히 본 발명의 화합물은 효과적인 δ 수용체 리간드인 것으로 밝혀졌다. 하기 시험관내 검정법은, 래트 뇌 기능 검정법 및(또는) 인간 δ 수용체 기능 검정법 (저 수준)에서 입증된 것처럼, 특히 작용약 효과 및 효능과 관련하여 이러한 예상밖의 활성을 입증하였다. 이러한 특징은 생체내 활성과 관련있을 수 있고 결합 친화도와 선행 상관관계가 아닐 수 있다. 이러한 시험관내 검정법에서, 화합물을 δ 수용체에 대한 활성에 대해 시험하고, δ 수용체에 대한 특정 화합물의 선택적 활성을 측정하기 위해 IC₅₀을 얻었다. 본 발명의 명세서에서, IC₅₀은 일반적으로 표준 방사성 δ 수용체 리간드의 50% 치환이 관찰되는 화합물의 농도를 지칭한다.

κ 및 μ 수용체에 대한 화합물의 활성 또한 유사한 검정법에서 측정한다.

시험관내 모델

세포 배양

클로닝 인간 κ , δ 및 γ 수용체를 발현하고 네오마이신 내성인 인간 293S 세포를, 칼슘 무함유 DMEM 10% FBS, 5% BCS, 0.1% 플루로닉(Pluronic) F-68, 및 제네티신 600 μ g/ml을 함유하는 진탕 플라스크에서 37°C 및 5%의 CO₂ 하의 현탁액에서 성장시킨다.

래트 뇌를 칭량하고 빙냉 PBS (2.5 mM의 EDTA를 함유함, pH 7.4)로 세정한다. 뇌를 빙냉 용해 완충액 (50 mM의 트리스, pH 7.0, 2.5 mM의 EDTA, DMSO:에탄올 중 0.5 M의 저장 용액으로부터 사용하기 직전에 0.5 mM까지 페닐메틸술폰 플루오라이드를 첨가함) 중에서 30초 (래트) 동안 폴리트론으로 균질화한다.

막 제조

세포를 펠렛화하고 용해 완충액 (50 mM의 트리스, pH 7.0, 2.5 mM의 EDTA, 에탄올 중 0.1 M의 저장 용액으로부터 사용하기 직전에 0.1 mM까지 PMSF를 첨가함) 중에 재현탁시키고, 빙상에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 30초 동안 폴리트론으로 균질화한다. 현탁액을 4°C에서 10분 동안 1000 g (최고)로 회전시킨다. 상등액을 빙상에 모아두고 펠렛을 재현탁시키고 상기와 같이 회전시킨다. 회전 후의 상등액 둘 다를 합하고 30분 동안 46,000 g (최고)로 회전시킨다. 펠렛을 저온 트리스 완충액 (50 mM의 트리스/Cl, pH 7.0)에 재현탁시키고 다시 회전시킨다. 최종 펠렛을 막 완충액 (50 mM의 트리스, 0.32 M의 수크로스, pH 7.0)에 재현탁시킨다. 폴리프로필렌 튜브의 분취물 (1 ml)을 드라이 아이스/에탄올 중에서 냉동시키고 사용할 때까지 -70°C에서 저장한다. 단백질 농도를 나트륨 도데실 술페이트를 사용하는, 변형된 로우리(Lowry) 검정법으로 측정한다.

결합 검정법

막을 37°C에서 해동시키고, 빙상에서 냉각시키고, 25-게이지 니들을 통해 3회 통과시키고, 결합 완충액 (50 mM의 트리스, 3 mM의 MgCl₂, BAS (시그마(Sigma) A-7888) 1 mg/ml, pH 7.4, 0.22 M 필터를 통해 여과한 후 4°C에서 저장함, 아프로티닌 5 μ g/ml, 베스타틴 10 μ M, 디프로틴 A 10 μ M을 새로 첨가함, DTT 무함유)에 희석시킨다. 분취물 100 μ l를 다양한 농도로 적합한 방사능 표지물질 100 μ l 및 시험 화합물 100 μ l를 함유하는, 얼음이 첨가된 12x75 mm 폴리프로필렌 튜브에 첨가한다. 총 결합 (TB) 및 비특이적 결합 (NS)을 각각 넬렉손(naloxone) 10 μ M의 존재 및 부재하에서 측정한다. 튜브를 와동시키고 25°C에서 60 내지 75분 동안 인큐베이션한 후 내용물을, 0.1%의 폴리에틸렌이민 중에 적어도 2시간 동안 예비침지된 GF/B 필터 (와트만(Whatman))를 통해 신속하게 진공-여과하고 빙수 세척 완충액 (50 mM의 트리스,

pH 7.0, 3 mM의 $MgCl_2$) 약 12 ml/튜브로 세척한다. 섬광 유체를 6 내지 7 ml 함유하는 미니바이알에 적어도 12시간 동안 필터를 침지한 후에 필터에 보유된 방사능(dpm)을 베타 계측기를 사용하여 측정한다. 검정법이 96-플레이스 딥 웰 플레이트에 셋팅되었다면, 세척 완충액 3 x 1 ml로 세척하고 55°C 오븐에서 2시간 동안 건조시킨, 96-플레이스 PEI-침지된 유니필터를 통해 여과한다. 필터 플레이트를 MS-20 섬광 유체 50 μ l/웰을 첨가한 후에 탑카운트(TopCount; 팩커드(Packard))로 측정한다.

기능 검정법

화합물 수용체 복합체가, 수용체가 커플링된 G-단백질에 GTP가 결합하는 것을 활성화하는 정도를 측정함으로써, 화합물의 작용약 활성을 측정한다. GTP 결합 검정법에서, $GTP[\gamma]^{35}S$ 를 시험 화합물, 및 클로닝된 인간 오피오이드 수용체를 발현하는 HEK-293S 세포 또는 균질화된 래트 및 마우스 뇌로부터의 막과 배합한다. 작용약은 이러한 막에서 $GTP[\gamma]^{35}S$ 결합을 촉진한다. 화합물의 EC_{50} 및 E_{max} 값을 투여량-반응 곡선으로부터 측정한다. 델타 길항제 넬트린돌에 의한 투여량-반응 곡선의 우측으로의 편향을, 작용약 활성이 델타 수용체를 통해 매개된다는 것을 확인하기 위해 실시한다. 인간 δ 수용체 기능 검정법에 있어서, 검정법에서 사용되는 인간 δ 수용체가 EC_{50} (고 수준)을 측정하는 데 사용되는 것들과 비교하여 보다 낮은 수준으로 발현될 때 EC_{50} (저 수준)을 측정한다. E_{max} 값은 표준 δ 작용약 SNC80과 관련하여 측정한다. 즉, 100% 초과 E_{max} 값은 SNC80보다 우수한 효능을 갖는 화합물이다.

래트 뇌 GTP를 사용할 경우의 절차

래트 뇌 막을 37°C에서 해동시키고, 뭉툭한 말단의 25-게이지 니들을 통해 3회 통과시키고 $GTP\gamma S$ 결합 완충액 (50 mM의 HEPES, 20 mM의 NaOH, 100 mM의 NaCl, 1 mM의 EDTA, 5 mM의 $MgCl_2$, pH 7.4; 1 mM의 DTT, 0.1%의 BSA를 새로 첨가함)에 희석시킨다. 최종 농도 120 μ M의 GDP를 막 희석액에 첨가하였다. 화합물의 EC_{50} 및 E_{max} 를 웰 (0.11 내지 0.14 nM)당 적합한 양의 막 단백질 (20 μ g/웰) 및 100000 내지 130000 dpm의 $GTP\gamma^{35}S$ 를 함유하는 300 μ l로 실시한 10-지점 투여량-반응 곡선으로 평가한다. 기본 결합 및 최고 자극 결합을 3 μ M의 SNC-80의 부재 및 존재하에서 측정한다.

데이터 분석

특이적 결합 (SB)을 TB-NS로 계산하고, 다양한 시험 화합물의 존재하에서 SB는 대조 SB에 대한 백분율로 표시된다. 특이적으로 결합된 방사능 표지물질의 치환함에 있어서, IC_{50} 값 및 리간드에 대한 힐 계수(Hill coefficient; n_H)를 로짓 플롯 또는 리간드(Ligand), 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism), 시그마플롯(SigmaPlot), 또는 리셉터핏(ReceptorFit)과 같은 곡선 피팅 프로그램으로 계산한다. K_i 값을 쉹-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식으로부터 계산하였다. IC_{50} , K_i 및 n_H 의 평균 $\pm$ S. E. M. 값을 3개 이상의 치환 곡선에서 시험한 리간드에 대해 기록한다.

상기 시험 프로토콜을 기초로 하여, 본 발명자들은 본 발명의 화합물 및 이를 제조하는 데 사용되는 몇몇 중간체가 인간 δ 수용체에 대해 활성이라는 것을 발견하였다. 일반적으로, 본 발명의 대부분의 화합물의 인간 δ 수용체에 대한 IC_{50} 은 1000 nM 미만이었다.

수용체 포화 실험

방사능 표지물질 K_8 값을 추정 K_8 의 0.2 내지 5배 (필요한 방사능 표지물질의 양이 실현 가능하다면 10배까지) 범위의 농도로 적합한 방사능 표지물질을 사용하여 세포막에서의 결합 검정법을 수행함으로써 측정한다. 특이적 방사능 표지물질 결합은 pmole/막 단백질 mg으로 표시된다. 개별 실험으로부터의 K_8 및 B_{max} 값을 1-부위 모델에 따른 개체로부터의 특이적으로 결합된 방사능 표지물질 (B) 대 유리 (nM) 방사능 표지물질 (F)의 비선형 피팅으로부터 얻었다.

본 프레이(Von Frey) 시험법을 사용한 기계적-이질통의 측정

샤플란(Chaplan) 등 (1994)에 의해 개시된 방법을 사용하여 08:00시와 16:00시 사이에 시험을 실시한다. 래트를 플렉시 유리(Plexiglas) 우리에서, 발에 접근이 가능한 와이어 메쉬 바닥 위에 두고, 10분 내지 15분 동안 적응하도록 둔다. 시험

영역은 좌측 뒷발 발바닥 중간이며, 털 민감한 풋패드는 피하였다. 강성도가 대수적으로 증가하는 일련의 본 프레이 헤어 (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51, 및 15.14 그램; 미국 일리노이주 소재의 스토엘팅(Stoelting))를 발에 접촉시켰다. 본 프레이 헤어, 발에 접촉하면 약간 휘어지게 하는 충분한 힘으로 메쉬 바닥 아래로부터 발바닥면에 대해 수직으로 적용하고, 대략 6초 내지 8초 동안 유지한다. 발을 갑자기 움츠린다면 양성 반응으로 기록한다. 헤어를 제거한 즉시 위축되는 것 또한 양성 반응으로 간주된다. 보행은 분명하지 않은 반응으로 간주되고, 그러한 경우에는 자극을 반복한다.

시험 프로토콜

FCA-처리군의 동물을 수술 1일 후에 시험한다. 50% 움츠림 역치를 디슨(Dixon; 1980)의 업-다운(up-down) 방법을 사용하여 측정한다. 시험을 일련의 헤어 중 중간인 2.04 g의 헤어로 개시한다. 자극은 점점 커지든지 작아지든지, 항상 연속적으로 준다. 최초 선택된 헤어에 대하여 발을 움츠리는 반응이 없다면, 보다 강력한 자극을 주고, 발을 움츠릴 경우에는, 그 다음의 보다 약한 자극을 선택한다. 상기 방법에 의한 최적의 역치 계산법은 50% 역치의 바로 근처에서 6회의 반응을 요구하고, 상기 6회 반응의 카운팅은 반응의 최초 변화가 일어날 때, 예를 들면 역치를 처음 초과할 때 개시한다. 역치가 자극의 범위에 포함되지 않을 경우에는, 각각 15.14 (정상 감수성) 또는 0.41 (최고 이질통)의 값이 부여된다. 양성 반응 및 음성 반응의 결과 패턴을 규칙에 따라 표로 만들고 (X는 움츠림이 없음을 나타내고, O는 움츠림을 나타냄), 50% 움츠림 역치는 방정식: $50\% \text{ g 역치} = 10^{(X_f + k\delta)}/10,000$ (식 중, X_f 는 사용된 최종 본 프레이 헤어의 값 (로그 단위)을 나타내고, k 는 양성/음성 반응의 패턴에 대한 표값 (샤플란 등 (1994))을 나타내고, δ 는 자극들 간의 편차 (로그 단위)를 나타내며, 여기서 δ 는 0.224임)을 사용하여 변환된다.

본 프레이 역치는 샤플란 등 (1994)에 따라, 최고 가능 효능의 백분율 (% MPE)로 전환된다. 하기 방정식을 사용하여 %MPE를 컴퓨터로 계산한다.

$$\% \text{MPE} = \frac{\text{약물 처리된 역치 (g)} - \text{이질통 역치(g)}}{\text{대조 역치 (g)} - \text{이질통 역치 (g)}} \times 100$$

시험 물질의 투여

본 프레이 시험 전에 래트에 시험 물질을 주입 (피하, 복막내, 정맥내 또는 경구)하고, 시험 화합물의 투여와 본 프레이 시험 사이의 시간은 시험 화합물의 특성에 따라 변할 수 있다.

꼬임(writhing) 시험

아세트산은 마우스에 복막내 투여될 경우 복부 수축을 초래할 것이다. 그 후에 이러한 수축은 전형적인 패턴으로 몸통으로 퍼질 것이다. 진통제가 투여될 때, 이러한 움직임은 보다 덜 관찰되고 상기 진통제는 잠재적인 양호한 후보로 선택된다.

완전하고 전형적인 꼬임 반사작용은 하기 요소가 나타날 때만 고려된다: 동물의 움직임이 없음; 하배부가 약간 눌림; 양발의 발바닥이 관찰가능함. 이 검정법에서, 본 발명의 화합물은 1 내지 100 $\mu\text{mol/kg}$ 의 경구 투여 후에 꼬임 반응의 유의한 억제력을 보여준다.

(i) 용액 제조

아세트산 (AcOH): 아세트산 120 μL 를 증류수 19.88 ml에 첨가하여 AcOH의 최종 농도가 0.6%인 20 ml의 최종 부피를 얻는다. 그 후에 용액을 혼합(와동)하고 주사용으로 준비한다.

화합물 (약물): 각 화합물을 제조하고 표준 절차에 따라 가장 적합한 비히클에 용해시킨다.

(ii) 용액 투여

화합물 (약물)을 10 ml/kg (마우스의 평균 체중을 고려함)으로 시험 20분 전, 30분 전 또는 40분 전 (화합물 부류 및 그의 특성에 따라)에 경구, 복막내 (i.p.), 피하 (s.c.) 또는 정맥내 (i.v.) 투여한다. 화합물이 중추 신경에 전달될 경우에는, 5 μL 를 뇌실내 (i.c.v.) 및 경막내 (i.t.) 투여한다.

AcOH를 시험 직전에 10 ml/kg (마우스의 평균 체중을 고려함)으로 두 부위에 복막내 (i.p.) 투여한다.

(iii) 시험법

동물 (마우스)을 20분 동안 관찰하고 발성 (꼬임 반사작용) 횟수를 기록하고 실험 말기에 수집한다. 마우스를 컨택트 베딩을 갖는 각 "슈 박스(shoe box)" 우리에 둔다. 총 4마리의 마우스 (대조군: 1마리 및 약물 투여: 3마리)를 통상적으로 동시에 관찰한다.

래트에서의 불안증 및 불안증-유사 징후에 대한 효능을 겔러-세이프터 충돌 시험(geller-seifter conflict test)으로 입증할 수 있다.

래트에서의 기능성 위장 장애 징후에 대한 효능을 문헌 [Coutinho SV et al, in American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2): G307-16, 2002 Feb]에 개시된 검정법으로 입증할 수 있다.

추가 생체내 시험 프로토콜

대상체 및 수용

천연 스프래그 돌리 (Sprague Dawley) 수컷 래트 (175-200 g)를 5마리의 그룹으로 온도 제어되는 방 (22°C, 40 내지 70%의 습도, 12시간의 명기/암기)에 수용한다. 실험을 명기 주기 동안 실시한다. 동물에게 자유롭게 음식물과 물이 제공되고 데이터 수집 직후에 동물을 희생시킨다.

샘플

화합물 (약물) 시험은 임의의 처치를 하지 않은 래트 그룹 및 대장균 지질당질(LPS)로 처치한 래트 그룹을 포함한다. LPS-처리 실험에서는, 4 그룹에 LPS를 주사하고, 그 후에 4 그룹 중 한 그룹은 비히클 처리하고 그 나머지 3 그룹에는 약물 및 그의 비히클을 주사한다. 제2 세트의 실험은 5 그룹의 래트를 포함하며, 이들 모두 LPS를 처리하지 않는다. 천연 그룹에는 화합물 (약물) 또는 비히클을 투여하지 않고, 나머지 4 그룹은 약물을 함유 또는 함유하지 않은 비히클로 처리한다. 상기 실험을 실시하여 USV 저하에 기여할 수 있는 약물의 불안 완화 또는 진정 효능을 측정한다.

LPS의 투여

래트를 처리하기 전에 15분 내지 20분 동안 실험실에 적응시킨다. LPS (그램-음성 대장균 혈청형 0111:B4의 내독소; 시그마)를 투여함으로써 염증을 유발한다. LPS (2.4 µg)를 10 µl의 부피로, 이소플루레인 마취하에서 표준 정위 방법에 의한 수술 기술을 사용하여 뇌실내 (i.c.v.) 주사한다. 귀 사이의 피부를 문측으로 밀고 약 1 cm로 세로 절개하여 두개골 표면을 노출시킨다. 천자 부위는 좌표에 의해 결정된다 (전두부로부터 0.8 mm 후방, 람다 (시상 봉합)로부터 1.5 mm 측면 (좌측), 및 외측 뇌실에서 두개골 표면으로부터 5 mm 아래 (수직)). LPS를 폴리에틸렌 관류 (PE20; 10 내지 15 cm)에 의해 100 µl 해밀톤(Hamilton) 주사기에 부착된 5 mm 길이의 멸균 스테인리스 스틸 니들 (26-게이지 3/8)을 통해 주사한다. 컷 니들 (20-게이지)로부터 제조된 4 mm 스톱퍼를 그 위에 두고 실리콘 접착제로 26-게이지 니들에 고정시켜 목적하는 5 mm 깊이를 형성한다.

LPS의 주사 후에, 니들을 추가로 10초 동안 원위치에 두어 화합물의 확산이 일어나게 한 후 제거한다. 절개 부위를 봉합하고, 래트를 원래 우리에 보내고 시험하기 전에 최소 3.5시간 동안 안정시킨다.

에어-퍼프(air-puff) 자극 실험의 구성

LPS 주사 및 화합물 (약물) 투여 후에 래트를 실험실에 둔다. 시험할 때 모든 래트를 제거하여 실험실 밖에 둔다. 한 번에 1마리의 래트를 실험실에 옮겨 투명 박스 (9 x 9 x 18 cm)에 둔 후, 이를 62 (w) x 35 (d) x 46 (h) cm의 소리-감쇠 통풍형 칸막이 (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc)에 둔다. 0.32 cm의 공기 배출 노즐을 통해, 에어-퍼프의 전달을 10초당 1 퍼프의 빈도로 정해진 지속시간 (0.2초) 및 정해진 강도의 에어 퍼프를 전달할 수 있는 시스템 (에어스팀(AirStim), 샌 디에고 인트루먼트(San Diego Instruments))에 의해 제어한다. 최고 10 퍼프를 투여하거나, 또는 발성이 최초 개시될 때까지 투여한다. 최초 에어 퍼프는 기록의 개시를 표시한다.

초음파 기록 실험의 구성

발성을 각 칸막이 내부에 둔 마이크로폰 (G. R. A. S. 사운드 앤드 바이브레이션(G.R.A.S. sound and vibrations), 덴마크 베드벡 소재)을 사용하여 10분 동안 기록하고 LMS (LMS CADA-X 3.5B, 미국 미시간주 트로이 소재의 데이터 액퀴지션 모니터(Data Acquisition Monitor)) 소프트웨어에 의해 제어한다. 0 내지 32000 Hz의 주파수가 기록되고, 저장하며 동일한 소프트웨어 (LMS CADA-X 3.5B, 타임 데이터 프로세싱 모니터 앤드 UPA(Time Data Processing Monitor and UPA (User Programming and Analysis)))를 사용하여 분석한다.

화합물 (약물)

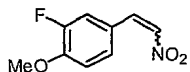
모든 화합물 (약물)을 pH 6.5 내지 7.5로 조정하고 4 ml/kg의 부피로 투여한다. 화합물 (약물) 투여 후에는, 동물을 시험하기 전까지 원래 우리에 보낸다.

분석

해당 파라미터를 선별 (20 내지 24 kHz)하고 계산하기 위해 기록을 통계 및 푸리에 분석 시리즈를 통해 진행한다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다. 통계적 유의성은 천연 래트와 LPS-처리 래트를 비교하기 위한 T-검정법을 사용하여 평가되고, 약물 효능에 대해서는 원 웨이 ANOVA와 후속 던넛 멀티플 비교 시험(hoc-후)을 사용하여 평가한다. 그룹들 사이의 차이점은 최소 p값이 0.05 이하이면 유의성을 갖는 것으로 간주된다. 실험을 최소 2회 반복한다.

실시예

본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하고, 정제하며, 분석하며, 생물학적으로 시험할 수 있는 방법을 설명하고, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는 하기 실시예에 의해 더욱 상세히 설명될 것이다.

중간체 1.1.1: 2-플루오로-1-메톡시-4-[(E)-2-니트로비닐]벤젠

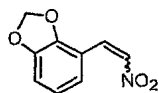
3-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (1.70 g, 11.0 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (0.94 g, 12.2 mmol)를 진공에서 3시간 동안 건조시킨 후, 니트로메탄 (12 mL, 222.0 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에서 교반하고 96°C에서 90분 동안 환류시켰다. 니트로메탄을 진공에서 제거하고 고형 잔여물을 EtOAc (30 mL) 중에 취하고 3 M의 HCl (3 x 15 mL), 포화 NaHCO₃ (15 mL), 염수 (15 mL) 및 물 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 증발시키고 잔여물 (2.14 g)을 SiO₂ 컬럼 상에서 크로마토그래피 (70:30의 헥산:DCM)함으로써 정제하여 녹색 고형물 (1.04 g, 48%)로서 중간체 1.1.1을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 3.97 (s, 3H), 7.04 (t, *J* 8.5 Hz, 1H), 7.31 (br t, *J* 10 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* 13.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* 13.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 56.59, 113.84, 115.91 (d, *J* 18.8 Hz), 123.22 (d, *J* 6.4 Hz), 127.32, 136.35, 138.17, 151.41 (d, *J* 11 Hz), 152.71 (d, *J* 248 Hz)

화되지 않았다.

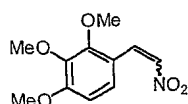
중간체 1.1.1은 정상적인 LRESIMS 조건하에서 이온

중간체 1.1.2: 4-[(E)-2-니트로비닐]-1,3-벤조디옥솔

2,3-메틸렌디옥시벤즈알데히드 (1.20 g, 7.99 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (0.62 g, 7.99 mmol)를 진공에서 3시간 동안 건조시킨 후 니트로메탄 (3.76 mL, 69.4 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에서 교반하고 96°C에서 90분 동안 환류시켰다. 니트로메탄을 진공에서 제거하고 고형 잔여물을 EtOAc (30 mL) 중에 취하고 3 M의 HCl (3 x 15 mL), 포화 NaHCO₃ (15 mL), 염수 (15 mL) 및 물 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 증발시키고 진갈색 잔여물 (1.65 g)을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (70:30의 헥산:DCM)로 정제하여 총 42 분획을 수집하였다. 분획 4 내지 9를 합하고 건조될 때까지 농축시켜 순수한 중간체 1.1.2 (181.2 mg)를 황색 고형물로서 수거하였다. 분획 1 내지 3 및 분획 10 내지 13을 합하고 재결정화 (50:50의 헥산:DCM)하여 녹색 고형물 (443 mg)로서 중간체 1.1.2를 얻었다. 합한 수율: 624.2 mg, 40%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.14 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.84 (d, *J* 13.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* 14.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 102.21, 111.77, 113.23, 122.66, 124.25, 134.07, 139.55, 147.48, 148.42; 중간체 1.1.2는 정상적인 LRESIMS 조건하에서 이온화되지 않았다.

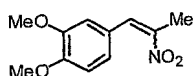
중간체 1.1.3: 1,2,3-트리메톡시-4-[(E)-2-니트로비닐]벤젠



2,3,4-트리메톡시벤즈알데히드 (1.26 g, 6.4 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (0.53 g, 6.9 mmol)를 진공에서 3시간 동안 건조시킨 후 니트로메탄 (4 mL, 73.9 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에서 교반하고 96°C에서 90분 동안 환류시켰다. 니트로메탄을 진공에서 제거하고 고형 잔여물을 EtOAc (30 mL) 중에 취하고 3 M의 HCl (3 x 15 mL), 포화 NaHCO₃ (15 mL), 염수 (15 mL) 및 물 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 증발시키고 진황색 잔여물 (1.5452 g)을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (60:40의 헥산:DCM)로 정제하여 황색 오일 (1.22 g, 79%)로서 중간체 1.1.3을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.73 (d, *J* 9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* 13.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* 14 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 56.42, 61.14, 61.40, 107.98, 117.29, 126.78, 135.52, 136.80, 142.70, 154.50, 157.61; (+) LRESIMS *m/z* 240.08 [M+H]⁺, 262.06 [M+Na]⁺.

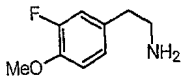
중간체 1.1.4: 1,2-디메톡시-4-[(1E)-2-니트로프로프-1-에닐]벤젠



3,4-디메톡시벤즈알데히드 (0.57 g, 3.5 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (0.28 g, 3.7 mmol)를 진공에서 3시간 동안 건조시킨 후 니트로메탄 (4 mL, 57.2 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 질소하에서 교반하고 90°C에서 15시간 동안 환류시켰다. 니트로메탄을 진공에서 제거하고 고형 잔여물을 EtOAc (15 mL) 중에 취하고 3 M의 HCl (2 x 10 mL), 포화 NaHCO₃ (3 x 10 mL), 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 증발시켜 황색 고형물 (736 mg, 95%)로서 중

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.93 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.32, 56.21, 111.55, 113.41, 124.26, 125.22, 133.97, 146.13, 149.36, 151.06; (+) LRESIMS *m/z* 224.07 [M+H]⁺, 246.04 [M+Na]⁺.

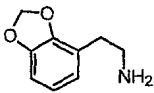
중간체 1.2.1: 2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에탄아민



LiAlH₄ (THF 중 1 M의 용액, 20 mL, 759 mg, 20 mmol)의 환류 현탁액에, 무수 THF (10 mL) 중 중간체 1.1.1 (989.8 mg, 5.02 mmol)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 물 (3 mL)로 가수분해한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 2 N의 HCl (35 mL)에 용해시키고 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 2 N의 HCl (2 x 10 mL)로 추출하고 합한 수성층을 타르타르산 (5.4 g, 36 mmol)으로 처리하였다. 진한 NH₄OH를 사용하여 용액의 pH를 pH > 10으로 조정하였다. 그 후에 수성층을 CHCl₃ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (20 mL)로 세척하고 증발시켜 연한 황색 오일 (754 mg, 89%)로서 중간체 1.2.1을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (br s, 2H), 2.66 (t, *J* 7 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* 7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.86-6.91 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 38.91, 43.43, 56.60, 113.89, 116.60 (d, *J* 17.6 Hz), 124.57, 133.03, 146.24 (d, *J* 10.5 Hz), 152.60 (d, *J* 244 Hz); (+) LRESIMS *m/z* 170.11.

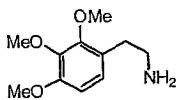
중간체 1.2.2: 2-(1,3-벤조디옥솔-4-일)에탄아민



무수 THF 중 LiAlH_4 (1 M의 용액, 20 mL, 759 mg, 20 mmol)의 환류 현탁액에, 무수 THF (10 mL) 중 중간체 1.1.2 (624.2 mg, 3.23 mmol)를 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 물 (2 mL)로 가수분해한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 2 N의 HCl (30 mL)에 용해시키고 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 2 N의 HCl (2 x 10 mL)로 추출하고 합한 수성층을 타르타르산 (3.4467 g, 22.96 mmol)으로 처리하였다. 진한 NH_4OH 를 사용하여 용액의 pH를 pH > 10으로 조정하였다. 그 후에 수성층을 CHCl_3 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 10 mL)로 세척하고 증발시켜 정량적 수율로 오렌지색 오일로서 중간체 1.2.2를 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (t, *J* 7.2 Hz, 2 H), 2.99 (t, *J* 7.2 Hz, 2H), 3.51 (brs, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.74 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 33.3, 41.6, 100.7, 107.1, 121.1, 121.8, 123.1, 146.0, 147.4; (+) LRESIMS *m/z* 166.13 [M+H]⁺.

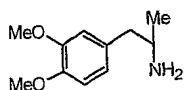
중간체 1.2.3: 2-(2,3,4-트리메톡시페닐)에탄아민



무수 THF (10 mL) 중에 용해된 중간체 1.1.3 (1.11 g, 4.6 mmol)을 LiAlH_4 (THF 중 1 M의 용액, 29 mL, 1.1001 g, 29.0 mmol)의 환류 현탁액에 적가하고 1시간 동안 환류시켰다. 물 (6 mL)로 가수분해한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 2 N의 HCl (30 mL)에 용해시키고 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 2 N의 HCl (12 mL)로 추출하고 합한 수성층을 타르타르산 (4.95 g, 33.0 mmol)으로 처리하였다. 진한 NH_4OH 를 사용하여 용액의 pH를 pH > 10으로 조정 한 후, 수성층을 CHCl_3 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 20 mL)로 세척하고 증발시켜 진한 오렌지색 오일 (828 mg, 84%)로서 중간체 1.2.3을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.68 (t, *J* 7 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* 7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.60 (d, *J* 8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* 8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 34.39, 43.22, 56.23, 60.89, 61.11, 107.51, 124.53, 125.92, 142.62, 152.34, 152.53; (+) LRESIMS *m/z* 212.11 [M+H]⁺.

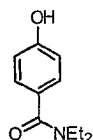
중간체 1.2.4: 1-(3,4-디메톡시페닐)프로판-2-아민



무수 THF (5 mL) 중 중간체 1.1.4 (706 mg, 3.16 mmol)를 LiAlH_4 (THF 중 1 M의 용액, 25 mL, 948 mg, 25.0 mmol)의 환류 현탁액에 적가하고 1시간 동안 환류시켰다. 물 (10 mL)로 가수분해한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 2 N의 HCl (20 mL)에 용해시키고 EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 2 N의 HCl (10 mL)로 추출하고 합한 수성층을 타르타르산 (3.374 g, 22.5 mmol)으로 처리하였다. 진한 NH_4OH 를 사용하여 용액의 pH를 pH > 10으로 조정한 후, 수성층을 CHCl_3 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 x 15 mL)로 세척하고 증발시켜 오렌지색 오일 (540 mg, 87%)로서 중간체 1.2.4를 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (d, J 6.5 Hz, 3H), 2.06 (br s, 2H), 2.48 (dd, J 7.8, 13.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, J 5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.80 (d, J 8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 23.46, 46.12, 48.78, 56.09, 56.16, 111.61, 112.77, 121.43, 132.37, 147.81, 149.14; (+) LRESIMS m/z 196.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

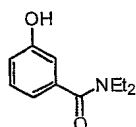
중간체 2.1.1: N,N-디에틸-4-히드록시벤자미드



4-히드록시벤조산 (1.00 g, 7.2 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (5 mL)의 혼합물을 환류에서 0.5시간 동안 가열하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL) 중에 취하였다. 그 후에 디에틸아민 (5 mL)을 반응 혼합물에 적가하고 용액을 1시간 동안 교반하면서 두었다. 1 M의 HCl (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기상을 포화 탄산수소나트륨으로 세척하고, 건조시키며 (MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 디에틸아민을 잔여물에 첨가하고 혼합물을 환류에서 18시간 동안 가열한 후 과량의 디에틸아민을 진공에서 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2/8의 아세토니트릴/디클로로메탄)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 중간체 2.1.1 (0.96 g, 69%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (br s, 6H), 3.35 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 6.70 (d, J 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J 8.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.83, 13.86, 38.85, 43.83, 115.54, 126.60, 128.03, 158.60, 172.67; (+) LRESIMS m/z 192 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (100).

중간체 2.1.2: N,N-디에틸-3-히드록시벤자미드

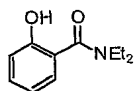


3-히드록시벤조산 (5.00 g, 36.2 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (20 mL)의 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (50 mL) 중에 취하였다. 그 후에 디클로로메탄 용액을 디클로로메탄 (100 mL) 중 디에틸아민 (20 mL)의 용액에 적가하고, 0°C로 냉각시키고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하면서 두었다. 과량의 디에틸아민 및 디클로로메탄을 진공에서 제거하고 잔여물을 순수한 디에틸아민 (20 mL) 중에 취하고 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 과량의 디에틸아민을 1회 더 진공에서 제거하고 잔여물을 디클로

로메탄 (300 mL) 중에 용해시켰다. 유기상을 1 M의 염산 (100 mL), 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 스퀴트 크로마토그래피 (4/6의 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 백색 고형물로서 중간체 2.1.2 (6.50 g, 93%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 3.26 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 6.77 (d, *J* 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* 8.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (t, *J* 8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.75, 14.05, 39.63, 43.62, 114.04, 116.96, 117.21, 129.46, 136.87, 157.12, 172.20; (+) LRESIMS *m/z* 192 [M-H]⁺ (100).

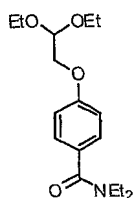
중간체 2.1.3: N,N-디에틸-2-히드록시벤자미드



2-히드록시벤조산 (5.00 g, 36.2 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (20 mL)의 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (50 mL) 중에 취하였다. 그 후에 디클로로메탄 용액을 디클로로메탄 (100 mL) 중 디에틸아민 (20 mL)의 용액에 적가하고, 0°C로 냉각시키고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하면서 두었다. 과량의 디에틸아민 및 디클로로메탄을 진공에서 제거하고 잔여물을 순수한 디에틸아민 (20 mL) 중에 취하고 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 과량의 디에틸아민을 1회 더 진공에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (300 mL) 중에 용해시켰다. 유기상을 1 M의 염산 (100 mL), 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 스퀴트 크로마토그래피 (3/7의 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 백색 고형물로서 중간체 2.1.3 (6.11 g, 87%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, *J* 7 Hz, 6H), 3.52 (q, *J* 7 Hz, 4H), 6.85 (t, *J* 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* 7 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* 8 Hz, 1H), 9.40 (br s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.30, 42.08, 117.84, 118.42, 127.20, 132.06, 158.24, 171.34; (+) LRESIMS *m/z* 192 [M-H]⁺ (100).

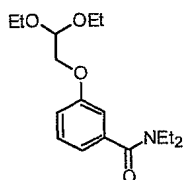
중간체 2.2.1: 4-(2,2-디에톡시에톡시)-N,N-디에틸벤자미드



N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 중간체 2.1.1 (3.00 g, 15.5 mmol) 및 탄산세슘 (11.00 g, 34 mmol)의 혼합물에 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈 (4.7 mL, 31 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 질소하 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 스퀴트 크로마토그래피 (4/6의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 투명한 액체로서 중간체 2.2.1 (4.46 g, 93%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (br s, 6H), 1.25 (t, *J* 7 Hz, 6H), 3.41 (br s, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.03 (d, *J* 5.5 Hz, 2H), 4.83 (t, *J* 5.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.50, 15.27, 62.65, 68.63, 100.42, 114.37, 128.12, 129.74, 159.30, 171.13; (+) LRESIMS *m/z* 310 [M+H]⁺ (100).

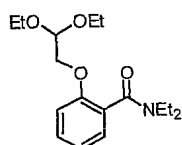
중간체 2.2.2: 3-(2,2-디에톡시에톡시)-N,N-디에틸벤자미드



N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 중간체 2.1.2 (3.00 g, 15.5 mmol) 및 탄산세슘 (11.00 g, 34 mmol)의 혼합물에 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈 (4.7 mL, 31 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 질소하 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 스퀴트 크로마토그래피 (4/6의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 투명한 액체로서 중간체 2.2.2 (4.70 g, 98%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (br s, 6H), 1.21 (t, *J* 7 Hz, 6H), 3.23 (br s, 2H), 3.49 (br s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.99 (d, *J* 5.5 Hz, 2H), 4.80 (t, *J* 5.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.26 (t, *J* 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.78, 14.07, 15.20, 39.13, 43.12, 62.56, 68.64, 100.38, 112.47, 115.49, 118.67, 129.45, 138.47, 158.50, 170.77; (+) LRESIMS *m/z* 310 [M+H]⁺ (100).

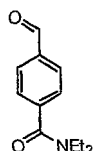
중간체 2.2.3: 2-(2,2-디에톡시에톡시)-N,N-디에틸벤자미드



N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 중간체 2.1.3 (3.00 g, 15.5 mmol) 및 탄산세슘 (11.00 g, 34 mmol)의 혼합물에 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈 (4.7 mL, 31 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 질소하 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 스퀴트 크로마토그래피 (4/6의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 투명한 액체로서 중간체 2.2.3 (4.50 g, 94%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, *J* 7 Hz, 3H), 1.17 (m, 9H), 3.11 (br p, *J* 7.5 Hz, 2H), 3.36 (br m, 1H), 3.55 (br p, *J* 7.5 Hz, 2H), 3.66 (br m, 3H), 3.95 (d, *J* 5 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* 5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* 8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* 8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.66, 13.75, 15.09, 38.69, 42.60, 62.64, 62.69, 69.09, 100.51, 111.89, 120.95, 127.06, 127.34, 129.66, 153.90, 168.36; (+) LRESIMS *m/z* 310 [M+H]⁺ (100).

중간체 3.1.1: N,N-디에틸-4-포르밀벤자미드

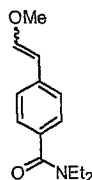


4-카르복시벤즈알데히드 (2.00 g, 13.3 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (5 mL)의 혼합물을, 반응 혼합물이 정화될 때까지 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄 (50 mL) 중 디에틸아민 (5 mL)의 용액에 서서히 첨가하면서, 반응 혼합물을 빙수조로 냉각시켰다. 첨가를 완료한 후에 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐서 실온으로 가온하고 1 M의 염산 (50 mL)을

첨가하고 혼합물을 1PS 필터지를 통해 여과하고, 수성상을 디클로로메탄 (50 mL)으로 세척하였다. 용매를 합한 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (50/50의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 점성 황색 오일로서 중간체 3.1.1 (2.38 g, 87%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.07, 1.22 (2 br s, 6H), 3.18, 3.52 (2 br s, 4H), 7.49 (d, J 8 Hz, 2H), 7.88 (d, J 8 Hz, 2H), 10.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.96, 14.67, 39.46, 43.32, 127.01, 129.96, 136.65, 143.09, 169.96, 191.61.

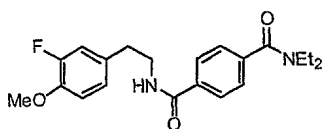
중간체 3.2.1: N,N-디에틸-4-[(E)-2-메톡시비닐]벤자미드



메톡시메틸트리페닐포스폰늄 클로라이드 8.57 g (0.025 mmol, 1.25 당량)을 메탄올 70 mL에 용해시키고 메탄올 중 나트륨 메톡사이드의 25% 용액 5.74 mL를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하면, 그 동안 백색 침전물이 형성되었다. 건조될 때까지 증발시킨 다음, 벤젠 (2x)과 함께 동시-증발시켜 상응하는 위티그(Wittig) 시약을 수거하였다. THF 70 mL 중에 용해된 중간체 3.1.1 4.20 g (0.020 mmol)을 첨가하였다. 적색 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 실리카와 해사의 1:1 혼합물 (30 g)을 첨가하고 휘발물질을 증발시켰다. 잔여물 (250 g, 2:1의 펜탄/EA)을 컬럼 크로마토그래피하여 E/Z 이성질체의 1:1 혼합물로서 중간체 3.2.1 (0.010 mmol, 50%) 2.36 g을 수거하였다. R_f : 0.31 (2:1의 펜탄/EA),

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.03, 1.21 (2 brs, 6 H), 2.74-2.80, 2.87-2.98, 3.00-3.08, 3.18-3.24, 3.45-3.55 (5 m, 8 H), 3.63, 3.87 (2 s, 6 H), 5.08 (s, 0.5 H), 6.23 (s, 0.5 H), 6.63 (s, 0.5 H), 7.26-7.35 (m, 5 H).

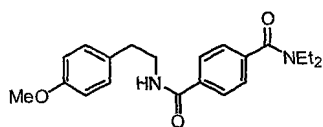
중간체 4.1.1: N,N-디에틸-N'-[2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에틸]테레프탈아미드



DCM (20 mL) 중 중간체 1.2.1 (510 mg, 3.01 mmol) 및 디에틸아민 (220 mg, 3.01 mmol)의 빙냉 용액에, DCM (10 mL) 중 테레프탈로일 클로라이드 (556 mg, 2.74 mmol)를 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M의 HCl (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기 용매를 제거한 후에, 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (50:50의 EtOAc:DCM) 반복으로 정제하여 연한 황색 오일 (247 mg, 24%)로써 중간체 4.1.1을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (br s, CH_3), 1.18 (br s, CH_3), 2.77 (br s, 1H), 3.13 (br s, 3H), 3.50 (m, 4H), 3.77 (s, OCH_3), 6.84 (m, 4H), 7.20 (d, J 6 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.68 (d, J 6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.03, 14.32, 34.78, 39.64, 41.49, 43.53, 56.47, 113.85, 116.51 (d, J 17.6 Hz), 124.55, 126.61, 127.53, 135.60, 138.14, 139.73, 146.28 (d, J 10.5 Hz), 152.46 (d, J 244 Hz), 171.80, 171.83; (+) LRESIMS m/z 373.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 4.1.2: N¹,N¹-디에틸-N⁴-[2-(4-메톡시페닐)에틸]테레프탈아미드

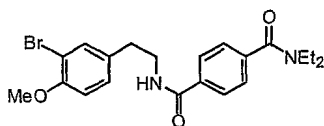


디클로로메탄 (100 mL) 중 디에틸아민 (2.5 mL, 24.5 mmol) 및 4-메톡시페닐에틸아민 (3.7 g, 24.5 mmol)의 빙냉 용액에, 디클로로메탄 (50 mL) 중 테레프탈로일 클로라이드 (2 g, 9.8 mmol)의 용액을 질소하에서 교반하면서 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 이어서 포화 탄산수소나트륨 (100 mL)을 첨가하고 상을 분리하였다. 그 후에 수성상을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (40:60의 에틸 아세테이트:디클로로메탄)로 정제하여 백색 고형물로서 생성물 (1.63 g, 47%)을 얻었다.

^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.10, 1.26 (2 br s, 6H), 2.88 (t, J 7 Hz, 2H), 3.22, 3.53 (2 br s, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.45 (br s, 1H), 6.87 (d, J 8 Hz, 2H), 7.15 (d, J 8 Hz, 2H), 7.35, 7.71 (2 d, J 7.5 Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.86, 14.17, 34.68, 41.38, 39.41, 43.18, 55.25, 114.13, 126.41, 127.13, 129.71, 130.80, 135.42, 139.69, 158.35, 166.89, 170.47; (+) LRESIMS m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

중간체 4.1.3: N'-[2-(3-브로모-4-메톡시페닐)에틸]-N,N-디에틸테레프탈아미드

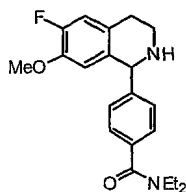


디클로로메탄 40 mL 중 3-브로모-4-메톡시페닐에틸아민 1.35 mL (2.2 당량, 8.13 mmol) 및 디에틸아민 0.84 mL (2.2 당량, 8.13 mmol)의 빙냉 용액에, 디클로로메탄 40 mL 중 테레프탈로일 클로라이드 1.5 g (7.39 mmol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 실리카 (10 g), 해사 (10 g) 및 메탄올 (50 mL)의 조질 혼합물에 첨가하고 휘발물질을 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (3:1의 에틸 아세테이트:디클로로메탄)로 목적하는 생성물 920 mg (1.56 mmol, 21%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12, 1.28 (2 brs, 6 H),

2.89 (t, J 7.0 Hz, 2 H), 3.24, 3.58 (2 brs, 4 H), 3.70 (dd, J 7.0, 12.5 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.16 (s, 1 H), 6.88, 7.15 (2 d, J 8.5 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.45, 7.74 (2 d, J 8.5 Hz, 4 H). (+) LRESIMS m/z 433, 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 4.2.1: N,N-디에틸-4-(6-플루오로-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드

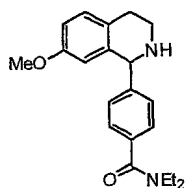


DCM (2 mL) 중 무수 트리플루오로메탄술포산 (455 mg, 1.61 mmol)의 용액을 DCM (2 mL) 중 중간체 4.1.1 (200 mg, 0.54 mmol) 및 DMAP (240 mg, 1.61 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 포화 NaHCO_3 용액 (10 mL)을 첨가하고 상을 분리하였다. 수성상을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하고 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 MeOH (5 mL)에 용해시키고 NaBH_4 (41 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 1

M의 NaOH (10 mL)를 첨가하고 혼합물을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 건조될 때까지 농축시키고 잔여물을 SiO₂ 플래쉬 크로마토그래피 (30:63:7의 EtOAc:CHCl₃:MeOH)로 정제하여 황색 오일 (122 mg, 64%)로서 중간체 4.2.1을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (br s, 3H), 1.20 (br s, 3H), 2.68 (dt, *J* 4.8, 16 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.28 (d, *J* 9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* 11.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* 8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* 8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.10, 14.38, 29.08, 39.54, 41.87, 43.51, 56.52, 61.47, 113.37, 116.21 (d, *J* 17.5 Hz), 126.79, 128.55, 129.11, 133.43, 136.67, 145.79, 145.83, 151.33 (d, *J* 244 Hz), 171.29; (+) LRESIMS *m/z* 357.20 [M+H]⁺.

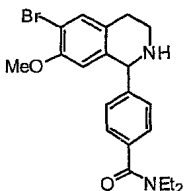
중간체 4.2.2: N,N-디에틸-4-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드



디클로로메탄 (80 mL) 중 중간체 4.1.2 (1.00 g, 2.8 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (1.03 g, 8.5 mmol)의 용액에, 디클로로메탄 (7 mL) 중 무수 트리플루오로메탄술폰산 (1.5 mL, 8.9 mmol)의 용액을 질소하 0℃에서 적가하였다. 첨가를 완료한 후에 반응 혼합물을 18시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 포화 탄산수소나트륨 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 메탄올 (40 mL) 중에 용해시키고 수소화붕소 나트륨 (0.17 g, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 0.5시간 후에, 1 M의 수산화나트륨 (100 mL)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조질 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (3/7의 에틸 아세테이트/클로로포름 중 10%의 메탄올)로 정제하여 희백색 고형물 (0.63 g, 66%)로서 중간체 4.2.2를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.10, 1.25 (2 brs, 6H), 2.90, 3.00, 3.22, 3.53 (4 m, 9H), 3.64 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.28 (d, *J* 2 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* 2, 8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* 8 Hz, 1H), 7.30, 7.33 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.8, 14.2, 28.2, 39.3, 43.3, 41.8, 55.2, 61.3, 112.9, 113.1, 126.6, 129.2, 126.8, 130.0, 136.6, 137.4, 144.3, 157.7, 171.0. (+) LRESIMS *m/z* 339 [M+H]⁺.

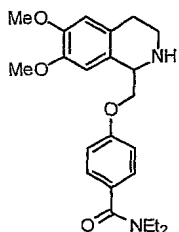
중간체 4.2.3: 4-(6-브로모-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드



디클로로메탄 50 mL 중 중간체 4.1.3 840 mg (1.94 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 0.71 g (3.0 당량, 5.82 mmol)의 빙냉 용액에, 디클로로메탄 5 mL 중 무수 트리플릭산 1.63 mL (5.0 당량, 9.69 mmol)를 15분에 걸쳐서 적가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키며 증발시켰다. 조질 생성물을 메탄올 40 mL에 용해시키고 수소화붕소 나트륨 294 mg (4.0 당량, 7.76 mmol)을 나눠서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 80 mL를 첨가한 후에, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키며, 진공에서 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (40 g, 30:1의 디클로로메탄/메탄올)로 목적하는 생성물 465 mg (1.11 mmol, 57%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12, 1.26 (2 brs, 6 H),
2.77, 2.95, 3.06, 3.24 (4 m, 6 H), 3.58 (brs, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 7.30,
7.37 (2 m, 5 H). (+) LRESIMS m/z 417, 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 5.1.1: 4-[(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)메톡시]-N,N-디에틸벤자미드

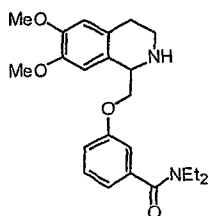


포름산 (6 mL) 중 3,4-디메톡시펜에틸아민 (1.00 g, 5.6 mmol) 및 중간체 2.2.1 (1.15 g, 3.7 mmol)의 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (50 mL)를 첨가하고, 진한 암모니아 용액을 첨가함으로써 혼합물을 염기성화하였다. 클로로포름 (150 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (5/95의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 점성 오일로서 중간체 5.1.1 (1.16 g, 78%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ

1.16 (br s, 6H), 2.79 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.99 (br s, 4H), 3.84 (s,
3H), 3.85 (s, 3H), 4.19 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.94 (d, J 9
Hz, 2H), 7.33 (d, J 9 Hz, 2H); (+) LRESIMS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 5.1.2: 3-[(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)메톡시]-N,N-디에틸벤자미드

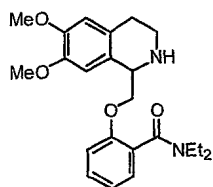


포름산 (6 mL) 중 3,4-디메톡시펜에틸아민 (1.03 g, 5.7 mmol) 및 중간체 2.2.2 (1.18 g, 3.8 mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그 후에 빙수 (50 mL)를 첨가하고, 진한 암모니아 용액을 첨가함으로써 혼합물을 염기성화하였다. 클로로포름 (150 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2.5/97.5의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 점성 오일로서 중간체 5.1.2 (1.16 g, 78%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (br s, 3H), 1.22 (br

s, 3H), 2.79 (br s, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.23 (br m, 4H), 3.52 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H),
3.85 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.29
(t, J 6.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.80, 14.15, 28.98, 39.17, 39.77,
43.21, 54.56, 55.79, 55.83, 56.01, 56.04, 70.75, 109.55, 112.03, 112.38, 115.64,
118.68, 125.86, 127.98, 129.54, 138.60, 147.32, 147.99, 158.72, 170.81; (+)
LRESIMS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

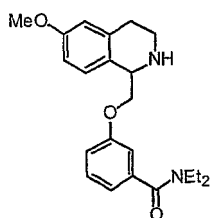
중간체 5.1.3: 2-[(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)메톡시]-N,N-디에틸벤자미드



포름산 (6 mL) 중 3,4-디메톡시펜에틸아민 (1.11 g, 6.2 mmol) 및 중간체 2.2.3 (1.27 g, 4.1 mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그 후에, 빙수 (50 mL)를 첨가하고, 진한 암모니아 용액을 첨가함으로써 혼합물을 염기성화하였다. 클로로포름 (150 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2.5/97.5의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 점성 오일로서 중간체 5.1.2 (1.34 g, 82%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99, 1.22 (2 br s, 6H), 2.80, 3.01, 3.16 (br m, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.27 (br m, 2H), 4.35 (br m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.95 (d, J 8 Hz, 1H), 7.00 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J 6 Hz, 1H), 7.32 (t, J 8 Hz, 1H). (+) LRESIMS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 5.1.4: N,N-디에틸-3-[(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)메톡시]벤자미드

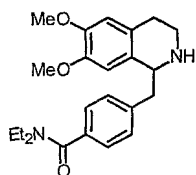


포름산 (1 mL) 중 3-메톡시펜에틸아민 (0.07 g, 0.46 mmol) 및 중간체 2.2.2 (0.1 g, 0.3 mmol)의 용액을 100°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후에, 빙수 (20 mL)를 첨가하고, 진한 암모니아 용액을 첨가함으로써 혼합물을 염기성화하였다. 클로로포름 (60 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2.5/97.5의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 점성 오일로서 중간체 5.1.4 (0.08 g,

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.08, 1.21 (2 br s, 6H), 2.76 (br s, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (br m, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (dd, J 3.5, 9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J 3.5, 9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J 3.5, 9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.72 (dd, J 2.5, 9 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.08 (d, J 8 Hz, 1H), 7.27 (t, J 8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.78, 14.13, 29.83, 39.06, 39.66, 43.16, 54.35, 55.08, 70.72, 112.13, 112.38, 113.91, 115.46, 118.57, 126.33, 127.33, 129.47, 137.13, 138.52, 158.14, 158.67, 170.75. (+) LRESIMS m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

70%)을 얻었다.

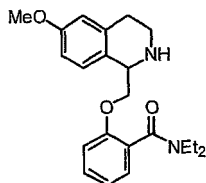
중간체 5.1.5: 4-[(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)메틸]-N,N-디에틸벤자미드



3,4-디메톡시펜에틸아민 3.43 mL (0.020 mol, 2 당량)를 포름산 20 mL에 얼음으로 냉각시키면서 용해시키고 생성된 용액을 비닐 에테르 중간체 3.2.1 2.36 g (0.010 mol)에 첨가하였다. 혼합물을 환류하에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에 용액을 분쇄 얼음에 붓고 DCM을 첨가하였다. 수성층을 pH 10으로 조정 한 후에 DCM으로 추출하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (2 x 90 g, 50:1 내지 10:1의 클로로포름/메탄올)로 생성물 0.35 g (0.93 mmol, 9%)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.14, 1.23 (2 brs, 6 H),
2.68-3.02 (m, 4 H), 3.20-3.24 (m, 2 H), 3.28, 3.55 (2 brs, 4 H), 3.82, 3.86 (2 s, 6 H),
4.19-4.23 (m, 1 H), 6.60, 6.63 (2 s, 2 H), 7.29-7.36 (m, 4 H). (+) LRESIMS m/z 383
[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

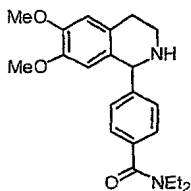
중간체 5.1.6: N,N-디에틸-2-[(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)메톡시]벤자미드



포름산 (5 mL) 중 3-메톡시펜에틸아민 (0.74 g, 4.9 mmol) 및 중간체 2.2.3 (1.00 g, 3.3 mmol)의 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 그 후에 빙수 (50 mL)를 첨가하고, 진한 암모니아 용액을 첨가함으로써 혼합물을 염기성화하였다. 클로로포름 (150 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2.5/97.5의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 점성 오일로서 중간체 5.1.6 (1.09 g,

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91, 1.01 (2 br s, 3H), 1.20 (br s, 3H),
2.76 (br s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.01, 3.17 (2br s, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H),
3.73 (s, 3H), 4.24 (br m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.69 (d, J 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J 8 Hz,
1H), 6.94 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J 6.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J 7.5
Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 12.65, 13.74, 29.74, 38.66, 40.22, 42.51,
54.26, 54.88, 70.90, 111.86, 112.26, 113.68, 120.92, 126.97, 127.07, 129.65, 137.07
153.91, 157.90, 168.32; (+) LRESIMS m/z 369 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).
89%)을 얻었다.

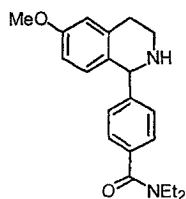
중간체 5.1.7: 4-(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드



중간체 3.1.1 1.87 g (9.11 mmol) 및 3,4-디메톡시펜에틸아민 2.00 mL (1.3 당량, 11.8 mmol)를 TFA 30 mL에 용해시키고 환류하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 DCM에 재용해시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 시럽을 플래쉬 크로마토그래피 (90 g, 9:1의 클로로포름:메탄올)로 정제하여 적색을 띠는 포말 3.21 g (8.71 mmol, 96%)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15, 1.25 (2 brs, 6 H), 2.77,
2.96, 3.07, 3.26 (4 ddd, 4 H), 3.28, 3.59 (2 brs, 4 H), 3.66, 3.89 (2 s, 6 H), 5.11 (s, 1
H), 6.25 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.31, 7.35 (2 d, J 8 Hz, 4 H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz,
 CDCl_3): δ 13.2, 14.5, 29.3, 39.5, 43.6, 42.0, 56.1, 56.2, 61.2, 111.2, 111.8, 126.8,
129.2, 127.8, 129.3, 136.7, 145.7, 147.5, 148.2, 171.4. (+) LRESIMS m/z 369
[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

중간체 5.1.8: N,N-디에틸-4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드



중간체 3.1.1 (3.30 g, 16.1 mmol) 및 3-메톡시펜에틸아민 (3.27 mL, 22.5 mmol)을 TFA (50 mL)에 용해시키고 환류하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 DCM에 재용해시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 시럽을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 적색을 띠는 포말 (4.07 g, 12.03 mmol, 75%)을 수거하였다.

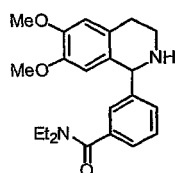
$^1\text{H NMR}$ (500

MHz, CDCl_3): δ 1.04, 1.16 (2 brs, 6 H), 2.86-3.30 (m, 4 H), 3.46 (brs, 4 H), 3.70, 3.73

(2 s, 6 H), 5.43 (s, 1 H), 6.58-6.66 (m, 3 H), 7.24, 7.30 (2 d, J 8 Hz, 4 H). (+)

LRESIMS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 5.1.9: 3-(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드



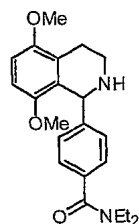
N,N-디에틸-3-포르밀벤자미드 (200 mg, 0.97 mmol) 및 3,4-디메톡시펜에틸아민 (0.25 mL, 1.50 mmol)을 포름산 (1.5 mL)에 용해시키고 환류하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 DCM에 재용해시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 시럽을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말 (0.25 g, 0.68 mmol, 70%)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.03, 1.21 (2 brs, 6H), 2.74, 2.90,

3.04 (3 m, 3H), 3.18 (m, 5H), 3.63, 3.87 (2 s, 6H), 5.08 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.63 (s,

1H), 7.26-7.38 (m, 4 H). (+) LRESIMS m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

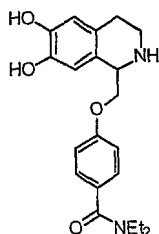
중간체 5.1.10: 4-(5,8-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드



중간체 3.1.1 (100 mg, 0.49 mmol) 및 2,5-디메톡시펜에틸아민 (0.09 mL, 0.54 mmol)을 메탄올 (2 mL)에 용해시키고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 TFA (1.5 mL)에 재용해시켰다. 반응 혼합물을 3 일 동안 환류시키고, 그 후에 진공에서 농축시키고 DCM에 재용해시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 시럽을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 포말 (68 mg, 0.185 mmol, 38%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12, 1.24 (2 brs, 6H), 2.82-3.20 (m, 4H), 3.28, 3.55 (2 brs, 4H), 3.53, 3.84 (2 s, 6H), 5.59 (s, 1H), 6.67, 6.78 (2 d, J 9 Hz, 2H), 7.26, 7.32 (2 d, J 8 Hz, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 15.5, 22.2, 37.1, 39.7, 43.8, 54.5, 55.8, 55.9, 108.3, 109.1, 124.0, 124.9, 136.7, 126.6, 129.1, 150.5, 151.4, 171.3. (+) LRESIMS m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

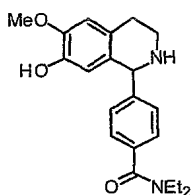
중간체 5.1.11: 4-[(6,7-디히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)메톡시]-N,N-디에틸벤자미드



포름산 (2 mL) 중 3,4-디히드록시펜에틸아민 히드로클로라이드 (0.19 g, 1.0 mmol) 및 중간체 2.2.1 (0.20 g, 0.7 mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 빙수 (20 mL)를 첨가하고, 진한 암모니아 용액을 첨가함으로써 혼합물을 염기성화하였다. 클로로포름 (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 왓만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (1/9의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 점성 오일로서 중간체 5.1.11 (0.15 g, 61%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (br s, 6H), 2.58 (br s, 2H), 2.94 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H), 3.31, 3.48 (2 br s, 4H), 4.00 (br s, 2H), 4.15 (br s, 1H), 6.05 (br s, 2H), 6.42 (s, 2H), 6.81 (d, J 8 Hz, 2H), 7.26 (d, J 8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.80, 14.03, 27.70, 39.57, 39.60, 43.75, 54.02, 69.77, 112.87, 114.41, 115.60, 123.46, 126.07, 128.08, 129.29, 143.65, 144.61, 159.26, 171.56. (+) LRESIMS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

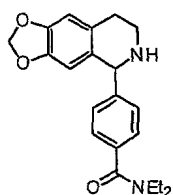
중간체 5.1.12: N,N-디에틸-4-(7-히드록시-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드



3-메톡시티라민 히드로클로라이드 (210 mg, 1.03 mmol) 및 중간체 3.1.1 (180 mg, 0.87 mmol)의 저온 혼합물에, 트리플루오로아세트산 (3.2 mL)을 서서히 첨가하였다. 용액을 20시간 동안 환류로 가열하고, 그 후에 과량의 트리플루오로아세트산을 진공에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 재용해시켰다. 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH=10으로 염기성화하였다. 디클로로메탄 분획을 분리하고, 포화 수성 염화나트륨 (5 x 5 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 컬럼 및 용매로서 디클로로메탄/메탄올 (95/5)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 고형물로서 중간체 5.1.12 120 mg (0.3389 mmol, 33%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (br s, 3H), 1.23 (brs, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.27 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.14, 14.45, 29.30, 39.50, 42.17, 43.53, 56.12, 61.23, 111.20, 114.19, 126.72, 126.92, 129.18, 130.11, 136.49, 144.06, 145.92, 171.44. (+) LRESIMS m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 5.1.13: N,N-디에틸-4-(5,6,7,8-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-G]이소퀴놀린-5-일)벤자미드



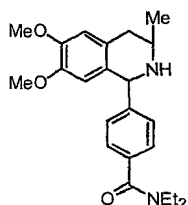
3,4-메틸렌디옥시펜에틸아민 히드로클로라이드 1.00 g (4.96 mmol) 및 중간체 3.1.1 1.20 g (1.2 당량, 5.95 mmol)을 TFA 7 mL에 용해시키고 용액을 환류하에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 증발시킨 후에, 잔여물을 DCM 중에 취하고, 1M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (40 g, 30:1의 DCM:MeOH)로 적색을 띠는 포말 330 mg (0.94 mmol, 19%)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.13, 1.25 (2

brs, 6H), 2.68, 2.95, 3.06, 3.22 (4 m, 4H), 3.28, 3.58 (brs, 2H), 5.10 (s, 1H), 6.29 (s,

1H), 7.30, 7.37 (2 m, 5H). (+) LRESIMS m/z 417, 419[M+H] $^+$.

중간체 5.1.14: 4-(6,7-디메톡시-3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드



중간체 1.2.4 (517 mg, 2.64 mmol)를 TFA (7 mL)에 0°C에서 용해시키고 생성된 용액을 중간체 3.1.1 (575.5 mg, 2.80 mmol)에 첨가하고 17시간 동안 98°C에서 환류시켰다. 그 후에 TFA를 진공에서 제거하고 물 (10 mL)을 첨가하였다. pH가 11일 때까지 진한 NH_4OH 를 첨가하였다. DCM (2 x 30 mL)을 사용하여 수성상을 추출하였다. 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고 용매를 진공에서 제거하여 잔여물로서 진한 녹색 타르를 수거하였다. SiO_2 컬럼 상에서의 크로마토그래피 (93:7의 EtOAc:MeOH)를 반복하여 오일 (291 mg, 29%)로서 중간체 5.1.14를 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ

1.02 (br s, 3H), 1.16 (br s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.19 (br s,

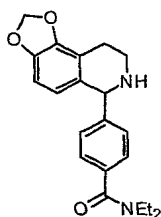
2H), 3.46 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.53 (s, 1H),

7.27-7.30 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 13.09, 14.36, 22.63, 37.96, 39.54,

43.49, 50.07, 56.03, 56.07, 63.38, 110.90, 111.63, 126.82, 128.10, 129.22, 130.17,

136.63, 146.10, 147.31, 147.88, 171.35; (+) LRESIMS m/z 383.24 [M+H] $^+$.

중간체 5.1.15: N,N-디에틸-4-(6,7,8,9-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-F]이소퀴놀린-6-일)벤자미드

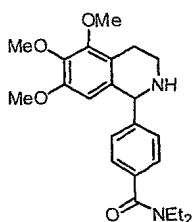


중간체 1.2.2 (670 mg, 4.06 mmol)를 TFA (7 mL)에 0°C에서 용해시키고 생성된 용액을 알데히드 중간체 3.1.1 (842 mg, 4.10 mmol)에 첨가하고 15시간 동안 98°C에서 환류시켰다. TFA를 진공에서 제거하고 물 (10 mL)을 첨가하였다.

pH가 11일 때까지 진한 NH_4OH 를 첨가하였다. EtOAc (2 x 30 mL)를 사용하여 수성상을 추출하였다. 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고 진공에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH)로 정제하여 정량적 수율로 오일로서 중간체 5.1.15를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (br s, 3H), 1.22 (br s, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 5.51 (s, 1H), 6.01 (br s, 2H), 6.27 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.93, 14.29, 19.80, 39.69, 39.97, 43.66, 59.74, 101.95, 107.67, 115.12, 121.66, 125.13, 126.81, 130.63, 138.04, 138.23, 145.33, 147.01, 171.03; (+) LRESIMS m/z 353.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

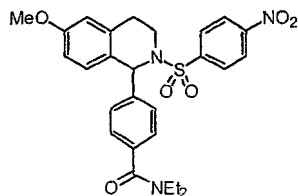
중간체 5.1.16: N,N-디에틸-4-(5,6,7-트리메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드



중간체 1.2.3 (828 mg, 3.92 mmol)을 TFA (7 mL)에 0°C에서 용해시키고 생성된 용액을 알데히드 중간체 3.1.1 (804.4 mg, 3.92 mmol)에 첨가하고 15시간 동안 98°C에서 환류시켰다. TFA를 진공에서 제거하고 물 (10 mL)을 첨가하였다. pH가 11일 때까지 진한 NH_4OH 를 첨가하였다. EtOAc (2 x 30 mL)를 사용하여 수성상을 추출하였다. 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고 진공에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH)로 정제하여 정량적 수율로 오일로서 중간체 5.1.16을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.98-3.14 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.01, 14.40, 22.75, 39.69, 39.88, 43.59, 56.31, 59.16, 60.83, 61.07, 106.84, 119.72, 126.28, 127.05, 130.57, 137.64, 138.50, 142.13, 151.11, 152.94, 171.35; (+) LRESIMS m/z 399.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 6.1.1: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(4-니트로페닐)술폰닐]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

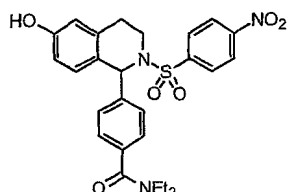


중간체 5.1.8 2.17 g (6.39 mmol) 및 트리에틸아민 2.63 mL (3.0 당량, 0.020 mmol)를 DCM 200 mL에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 노실 클로라이드 1.70 g (1.15 당량, 7.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음에 붓고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 1 M의 염산, 1 M의 수산화나트륨 용액, 물, 및 염수로 세척하였다. 건조 및 증발시켜 조질 생성물을 수거하고, 플래쉬 크로마토그래피 (90 g, 70:1의 DCM:메

탄올)로 정제하였다. 연한 황색 포말 2.09 g (3.99 mmol, 62%)이 단리되었다. 스펙트럼으로부터 두 회전 이성질체가 존재한다는 것을 확인하였고, 그 중 주 이성질체를 기술하였다.

¹HNMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.13 (brs, 3H), 1.24 (brs, 3H), 2.62 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.26 (brs, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.54 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.51 (d, J 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J 2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.88 (d, J 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J 9.0 Hz, 2H). (+) LRESIMS *m/z* 524 [M+1]⁺.

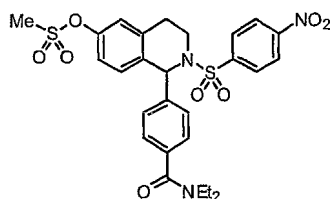
중간체 6.2.1: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-2-[(4-니트로페닐)술포닐]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



중간체 6.1.1 2.05 g (3.91 mmol)을 DCM 100 mL에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, DCM 20 mL 중 붕소 트리브로마이드 0.57 mL (5.87 mmol, 1.5 당량)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 60분 동안 다시 교반하였다. TLC (30:1의 DCM/MeOH)로부터 출발 물질이 주로 존재한다는 것을 확인하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 붕소 트리브로마이드 1.14 mL (2 당량, 순수)를 다시 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 분쇄 얼음에 붓고 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하였다. 건조 및 증발시킨 후에, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (70:1의 DCM/MeOH, 90 g)로 정제하였다. 연한 황색 포말 1.99 g (3.91 mmol, 정량)이 단리되었다. 스펙트럼으로부터 두 회전 이성질체가 존재한다는 것을 확인하였고, 그 중 주 이성질체를 기술하였다.

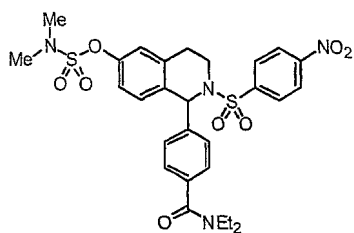
¹HNMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.15 (brs, 3H), 1.27 (brs, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.29 (brs, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.79 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.39 (d, 2.0 Hz), 6.42 (dd, 2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, 9.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.86 (d, 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, 9.0 Hz, 2H). (+) LRESIMS *m/z* 510 [M+1]⁺.

중간체 6.3.1: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(4-니트로페닐)술포닐]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 메탄술포네이트



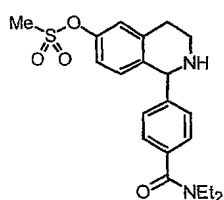
중간체 6.2.1 150 mg (0.294 mmol) 및 휘니그 염기(Huenig's base) 153 ul (3 당량, 0.87 mmol)를 디클로로메탄 5 mL에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고 메탄술포닐 클로라이드 45 ul (2 당량, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반한 후 TLC (100:1의 DCM/MeOH)로부터 출발 물질이 완전히 소진되었다는 것을 확인하였다. 분쇄 얼음 및 DCM을 더 첨가하였다. 층을 분리한 후에 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (100:1의 DCM 내지 DCM:MeOH)로 생성물 152 mg (0.259 mmol, 88%)을 얻었고, 이는 중간체 6.4.1의 제조를 위해 직접 사용된다.

중간체 6.3.2: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(4-니트로페닐)술포닐]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 디메틸술포파메이트



중간체 6.2.1 150 mg (0.29 mmol) 및 휘니그 염기 153 ul (3 당량, 0.87 mmol)를 디클로로메탄에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고 디메틸설파모일 클로라이드 63 ul (2 당량, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 18 시간 동안 교반하였다. DCM 및 물을 첨가하고, 상을 분리한 후, 유기층을 1 M의 염산, 포화 중탄산나트륨 용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피 (30:1의 DCM 내지 DCM:MeOH)로 생성물 116 mg (0.19 mmol, 66%)을 얻었고, 이는 미량의 출발 물질을 함유하며, 중간체 6.4.2의 제조를 위해 직접 사용된다.

중간체 6.4.1: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 메탄설폰네이트

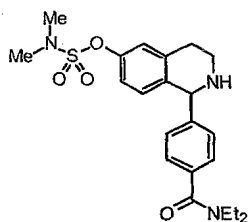


중간체 6.3.1 152 mg (0.259 mmol, 88%)을 DMF 10 mL에 용해시키고, 수산화리튬 43 mg (4 당량, 1.04 mmol) 및 나트륨 염으로서 머캅토아세트산 44 mg (1.5 당량, 0.389 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (30:1의 DCM/MeOH)로부터 요오드가 착색된 새로운 얼룩이 형성된 출발 물질이 존재한다는 것을 확인하였다. 동량의 시약을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 다시 교반하였다. TLC 및 MS 둘 다로부터 출발 물질이 존재한다는 것을 확인하였다. 두 시약을 3 당량 첨가하고 반응물을 18시간 동안 다시 교반하였다. TLC는 여전히 출발 물질을 검출할 수 있었고 머캅토아세트산 5 당량을 다시 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 휘발물질을 진공에서 제거하였다. 잔여물을 수중에 취하고 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물 (3x) 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (50:1 내지 85:15의 DCM/MeOH)로 투명한 고무 54 mg (0.134 mmol, 52%)을 수거하였다.

¹HNMR (CDCl₃,

500 MHz): δ 1.12 (brs, 3H), 1.24 (brs, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.58 (brs, 2H), 5.10 (s, 1H), 6.77 (d, J 9.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 4H). (+) LRESIMS *m/z* 403 [M+1]⁺.

중간체 6.4.2: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 디메틸설파메이트

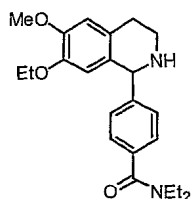


중간체 6.3.2 116 mg (0.19 mmol)을 DMF 10 mL에 용해시키고, 수산화리튬 32 mg (4 당량, 0.76 mmol) 및 나트륨 염으로서 머캅토아세트산 33 mg (1.5 당량, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (30:1의 DCM:MeOH)로부터 요오드가 착색된 새로운 얼룩이 형성된 출발 물질이 존재한다는 것을 확인하였다. 동량의 시약을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 다시 교반하였다. TLC 및 MS 둘 다로부터 출발 물질이 존재한다는 것을 확인하였다. 두 시약을 다시 3 당량 첨가하고 반응물을 18시간 동안 다시 교반하였다. 머캅토아세트산 5 당량을 다시 첨가하였다. 실온

에서 3시간 동안 교반한 후에 휘발물질을 진공에서 제거하였다. 잔여물을 수중에 취하고 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물 (3x) 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (50:1 내지 85:15의 DCM/MeOH)로 투명한 고무 24 mg (0.056 mmol, 29%)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.13 (brs, 3H), 1.25 (brs, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.99 (s, 6H), 3.26 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 3.59 (brs, 2H), 5.11 (s, 1H), 6.76 (d, J 9.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H). (+) LRESIMS m/z 432 $[\text{M}+1]^+$.

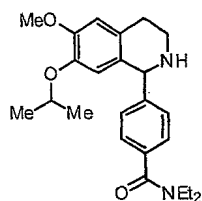
중간체 7.1.1: 4-(7-에톡시-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드



0°C에서 무수 디클로로메탄 (0.3 mL) 중 트리페닐포스핀 (2 당량, 0.112 mmol, 29.3 mg)의 용액에 디이소프로필아조디카르복실레이트 (DIAD, 2 당량, 0.112 mmol, 22.6 mL, 22 uL)를 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후에 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 에탄올 (2 당량, 0.112 mmol, 5.1 mg, 6.5 uL) 및 중간체 5.1.12 (1 당량, 0.056 mmol, 20 mg)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 에탄올/물을 첨가하고, EtOAc로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 생성물을 실리카 컬럼 및 DCM/MeOH (100:5)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 중간체 7.1.1 13 mg (0.034 mmol, 61%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (br s, 3H), 1.28 (br s, 3H), 1.35 (t, J 7 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.85-3.15-3.28 (m, 4H), 3.30 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (q, J 7 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.35 (s, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 12.35, 13.40, 15.50, 28.10, 40.00, 42.05, 43.10, 56.05, 60.10, 64.50, 112.30, 113.00, 127.50, 129.50, 130.00, 137.80, 143.90, 147.00, 149.00, 171.10. (+) LRESIMS m/z 383 $(\text{M}+\text{H})^+$.

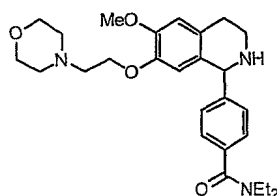
중간체 7.1.2: N,N-디에틸-4-(7-이소프로폭시-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드



0°C에서 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 트리페닐포스핀 (133 mg, 0.5085 mmol)의 용액에 디이소프로필아조디카르복실레이트 (102 mg, 0.1 mL, 0.584 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후에 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 이소프로판올 (39 uL, 30.6 mg, 0.5102 mmol) 및 중간체 5.1.12 (70 mg, 0.1977 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 생성물을 실리카 컬럼 및 DCM/MeOH (100:5)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 중간체 7.1.2 48 mg (0.121 mmol, 61%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (br s, 3H), 1.18 (d, J 7 Hz, 3H), 1.23 (d, J 7 Hz, 3H), 2.25 (br s, 3H), 2.44 (br s, 1H), 2.77-2.91 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.25 (q, J 7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.14, 14.41, 22.06, 22.15, 29.32, 39.51, 42.16, 43.48, 56.18, 61.25, 71.72, 112.48, 116.34, 126.69, 128.41, 129.24, 136.62, 145.50, 145.84, 149.63, 171.40. (+) LRESIMS m/z 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

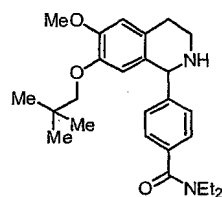
중간체 7.1.3: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



0°C에서 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 트리페닐포스핀 (133 mg, 0.5085 mmol)의 용액에 디이소프로필아조디카르복실레이트 (100 mg, 100 μL , 0.5084 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후에, 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 N-모르폴리노에탄올 (0.071 mL, 76 mg, 0.580 mmol) 및 중간체 5.1.12 (70 mg, 0.1977 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 생성물을 실리카 컬럼 및 DCM/MeOH (100:5)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 중간체 7.1.3 52 mg (0.111 mmol, 56%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.52 (br s, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.8-3.1-3.2 (m, 4H), 3.30 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.69 (br s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.11, 14.47, 28.72, 39.57, 41.62, 43.55, 54.24, 56.18, 57.71, 60.83, 67.09, 112.31, 113.81, 126.84, 128.21, 129.53, 136.98, 144.50, 146.82, 148.96, 171.25. (+) LRESIMS m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

중간체 7.1.4: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-7-(네오펜틸옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

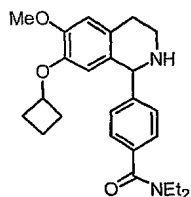


무수 톨루엔 (0.14 mL) 중 중간체 5.1.12 (70.8 mg, 0.2 mmol), 트리페닐포스핀 (62.8 mg, 0.24 mmol, 1.2 당량), 네오펜틸 알콜 (21.12 mg, 0.24 mmol, 1.2당량)의 용액에 디이소프로필디아조디카르복실레이트 (DIAD, 48 mg, 0.24 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응을 위해 밀봉하였다. 마이크로파를 0.5시간 동안 100°C로 설정하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 용기를 마이크로파로부터 제거하고 용매를 건조될 때까지 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 41 mg (0.0966 mmol, 74%)을 얻었고 중간체 5.1.12 25 mg (0.0706 mmol)을 회수하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₂Cl₂): δ 0.99 (s, 9H), 1.15 (br s, 3H), 1.23 (br s, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.29 (br s, 2H), 3.40 (d, *J* 10Hz, 1H), 3.46 (d, *J* 10 Hz, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 12.90, 14.20, 26.54 (3C), 29.51, 32.15, 39.45, 41.93, 43.44, 56.52, 61.23, 79.50, 113.30, 113.83, 126.42 (2C), 128.35, 129.08 (2C), 130.22, 136.65, 146.56, 147.84, 148.80, 171.06. (+) LRESIMS *m/z* 425 [M+H]⁺.

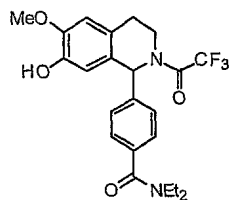
중간체 7.1.5: 4-[7-(시클로부틸옥시)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]-N,N-디에틸벤자미드



무수 톨루엔 (0.14 mL) 중 중간체 5.1.12 (70.8 mg, 0.2 mmol), 트리페닐포스핀 (62.8 mg, 0.24 mmol, 1.2 당량), 시클로부틸 알콜 (21.6 mg, 0.30 mmol, 1.5당량)의 용액에 디이소프로필디아조디카르복실레이트 (DIAD, 48 mg, 0.24 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응을 위해 밀봉하였다. 마이크로파를 0.5시간 동안 100℃로 설정하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 용기를 마이크로파로부터 제거하고 용매를 건조될 때까지 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 중간체 7.1.5 38 mg (0.093 mmol, 71%)을 얻었고 중간체 5.1.12 25 mg (0.0706 mmol)을 회수하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 1.13 (br s, 3H), 1.23 (br, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.03 (br m, 2), 2.29 (br s, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.24 (br s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.39 (br s, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 13.20, 14.22, 29.49, 30.62, 30.75, 39.90, 42.57, 43.48, 55.98, 61.55, 72.11, 112.29, 113.49, 126.41, 128.63, 129.08, 130.25, 136.75, 145.05, 146.52, 148.18, 171.06. (+) LRESIMS *m/z* 409 [M+H]⁺.

중간체 8.1.1: N,N-디에틸-4-[7-히드록시-6-메톡시-2-(트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



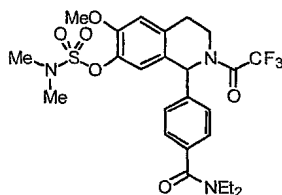
중간체 5.1.12 0.54 g (1.56 mmol)을 TFAA 25 mL 중에서 18시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용액을 진공에서 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피 (100:1의 DCM/메탄올)로 정제하여 목적하는 생성물 0.67 g (1.49 mmol,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): d 1.17, 1.29 (2 brs, 6H),

2.79, 3.05, 3.42 (3 m, 3H), 3.31, 3.59 (2 brs, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 6.61,

96%)을 수거하였다. 6.69, 6.74 (3 s, 3H), 7.31 (m, 4H).

중간체 8.2.1: 1-{4-[N,N-디에틸아미노]카르보닐}페닐-6-메톡시-2-(트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 디에틸술포네이트

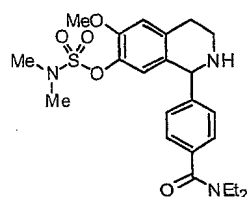


0℃에서 DCM (5 mL) 중 중간체 8.1.1 (150 mg, 0.33 mmol) 및 트리에틸아민 (71 μ l, 0.50 mmol, 1.5 당량)의 용액에 디메틸술포와 모일 클로라이드 (50 μ l, 0.47 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (100:1의 DCM:메탄올)로 출발 물질이 존재한다는 것을 확인하였다. 두 시약을 다시 10 당량 첨가하고 다시 18시간 동안 교반을 계속하였다. DCM 및 물을 첨가하고 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피로 백색 포말 (210 mg, 0.33 mmol, 정량)을 수거하였다.

^1H NMR

(500 MHz, CDCl_3): δ 1.05, 1.19 (2 brs, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.21 (brs, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (m, 4H).

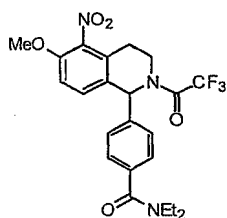
중간체 8.3.1: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 디메틸술포와메이트



중간체 8.2.1 (210 mg, 0.33 mmol)을 메탄올 (2 mL)에 용해시키고 물 (2mL) 및 탄산칼륨 (100 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 실리카 겔을 첨가하고 휘발물질을 진공에서 제거하였다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (106 mg, 0.23 mmol, 70%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.09, 1.23 (2 brs, 6H), 2.79, 2.85 (2 s, 6H), 3.00 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.52 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.28 (m, 4H). (+) LRESIMS m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 9.1.1: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-5-니트로-2-(트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

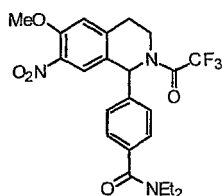


무수 트리플루오로아세트산 (100 mL) 중 중간체 5.1.8 (11.09 g, 32.8 mmol)의 용액을, 모든 아민이 용해될 때까지 (약 1 시간) 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 질산구리(II) (3.72 g, 19.8 mmol)를 한번에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 3시간에 걸쳐서 가온하고, 그 후에 과량의 무수 트리플루오로아세트산을 진공에서 제거하고, 빙수 (100 mL)를 잔여물에 첨가하였다. 수성상을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하고 합한 유기 추출물을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (40/60의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 회백색 고형물로서 중간체 9.1.1 (4.51 g, 29%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ 1.13, 1.23 (2 br s, 6H), 2.81 (dd, *J* 2, 17.5 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (dd, *J* 5, 14 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.99 (d, *J* 9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* 9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* 8.5 Hz, 2H); (+) LRESIMS *m/z* 480 [M+H]⁺ (100).

중간체 9.1.2: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-7-니트로-2-(트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

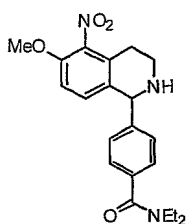


무수 트리플루오로아세트산 (100 mL) 중 중간체 5.1.8 (11.09 g, 32.8 mmol)의 용액을, 모든 아민이 용해될 때까지 (약 1 시간) 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 질산구리(II) (3.72 g, 19.8 mmol)를 한번에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 3시간에 걸쳐서 가온하고, 그 후에 과량의 무수 트리플루오로아세트산을 진공에서 제거하고, 빙수 (100 mL)를 잔여물에 첨가하였다. 수성상을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하고 합한 유기 추출물을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (60/40의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 회백색 포말로서 중간체 9.1.2 (4.61 g, 29%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ 1.13, 1.24 (2 br s, 6H), 2.97 (dd, *J* 2, 17 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.27 (br s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.99 (s, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.22 (d, *J* 8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* 8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H); (+) LRESIMS *m/z* 480 [M+H]⁺.

중간체 9.2.1: N,N-디에틸-4-(6-메톡시-5-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드

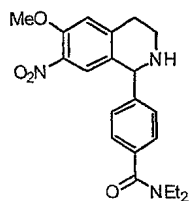


메탄올 (27 mL), 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (3 mL) 중 중간체 9.1.1 (1.97 g, 4.10 mmol) 및 탄산칼륨 (약 2 g)의 용액을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (100 mL) 및 클로로포름 (150 mL)을 첨가하고 혼합물을 왓만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 유기상으로부터 진공에서 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (4/6의 아세톤/헥산)로 정제하여 황색 고형물로서 중간체 9.2.1 (0.38 g, 24%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ 1.10, 1.22 (2 br s, 6H), 2.61 (br s, 1H), 2.69 (dt, *J* 4, 17 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.52 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 6.75 (d, *J* 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* 8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* 8 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.74, 14.07, 24.48, 39.17, 41.01, 43.17, 56.22, 60.89, 110.15, 126.52, 128.37, 128.88, 130.55, 130.88, 136.73, 141.05, 144.43, 149.07, 170.80; (+) LRESIMS *m/z* 384 [M+H]⁺.

중간체 9.2.2: N,N-디에틸-4-(6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드

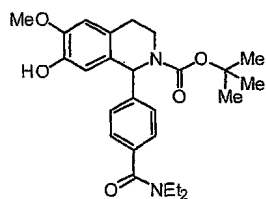


메탄올 (30 mL), 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (15 mL) 중 중간체 9.1.2 (1.07 g, 2.2 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (0.92 g, 22.0 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공에서 제거하고, 물 (60 mL), 클로로포름 (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (50/45/5의 에틸 아세테이트/클로로포름/메탄올)로 정제하여 황색 고형물로서 중간체 9.2.2 (0.48 g, 56%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3): δ 1.08, 1.19 (2 br s, 6H), 2.32 (br s, 1H), 2.83, 3.03, 3.22, 3.50 (m, 8H), 3.89 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (d, J 8 Hz, 2H), 7.31 (d, J 8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.68, 14.03, 29.91, 39.10, 43.15, 41.35, 56.32, 60.63, 113.52, 125.04, 126.55, 128.64, 130.14, 136.67, 137.37, 142.91, 144.23, 151.20, 170.68. (+) LRESIMS m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

중간체 10.1.1: TERT-부틸 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-7-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2 (1H)-카르복실레이트

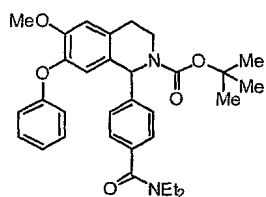


무수 메탄올 (15 mL) 중 중간체 5.1.12 (420 mg, 1.186 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (250 mg)를 첨가한 후, 트리에틸 아민 (150 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 물 (5 mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트를 0.1%의 HCl, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 농축시켜 백색 고형물로서 중간체 10.1.1 (532 mg, 1.171 mmol, 99%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (br s, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.68 (m,

2H), 2.91 (br m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.02 (br s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.16, 14.23, 28.76, 38.06, 43.49, 56.18, 57.00, 66.80, 80.37, 111.00, 114.40, 126.43, 126.87, 127.89, 128.49, 136.25, 144.31, 144.41, 146.13, 154.90, 171.54. (+) LRESIMS m/z 455 $(\text{M}+\text{H})^+$.

중간체 10.2.1: TERT-부틸 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-7-페녹시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2 (1H)-카르복실레이트

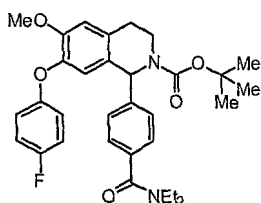


무수 디클로로메탄 (3 mL) 중 중간체 10.1.1 (114 mg, 0.251 mmol)의 용액에 페닐붕소산 (3 당량, 0.753 mmol, 91 mg) 및 구리(II) 아세테이트 (3 당량, 0.753 mmol, 136 mg)를 첨가한 후, 트리에틸 아민 (4 당량, 1.004 mmol, 101.4 mg, 138 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후 셀라이트층을 통해 여과하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 중간체 10.2.1 (60 mg, 0.113 mmol, 65%)을 얻었으며, 출발 물질 (36 mg, 0.079 mmol)을 회수하였다.

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (br s, 6H), 1.52 (s, 9H), 2.75-3.18 (br m, 4H), 2.29 (br s, 2H), 2.58 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.90-7.30 (m, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.10, 15.10, 28.42, 28.76, 38.00, 39.50, 43.10, 56.00, 57.90, 80.10 (3C), 113.10, 116.95, 121.39, 122.55, 126.47 (2C), 127.85, 128.43, 129.70 (2C), 132.08, 136.44, 143.33, 144.12, 150.82, 158.29, 171.31. (+) LRESIMS m/z 531 (M+H)⁺.

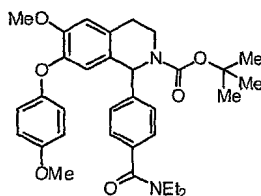
중간체 10.2.2: TERT-부틸 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-7-(4-플루오로페녹시)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트



무수 디클로로메탄 (3 mL) 중 중간체 10.1.1 (114 mg, 0.251 mmol)의 용액에 4-플루오로페닐붕소산 (3 당량, 0.753 mmol, 105 mg) 및 구리(II) 아세테이트 (3 당량, 0.753 mmol, 136 mg)를 첨가한 후, 트리에틸 아민 (4 당량, 1.004 mmol, 101.4 mg, 138 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 농축시켰다. 생성물을 플래쉬튜브 (FlashTube; 상표명) 2008 및 5%의 MeOH/DCM을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 중간체 10.2.2 21 mg (0.038 mmol, 17%)을 얻었으며, 출발 물질 10 mg (0.028 mmol)을 회수하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (br s, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.68-3.18 (br m, 4H), 3.30 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65-7.30 (m, 8H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.00, 14.10, 28.00, 28.10, 39.00, 39.50, 40.45, 56.10, 57.20, 80.10, 111.03, 113.10, 116.12 (d, J 23 Hz), 118.30 (d, J 8 Hz), 120.86, 127.85, 128.10, 132.07, 136.26, 136.47, 144.36, 146.18, 154.14, 154.85, 158.42 (d, J 240 Hz), 171.39. (+) LRESIMS m/z 549 (M+H)⁺.

중간체 10.2.3: TERT-부틸 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-7-(4-메톡시페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

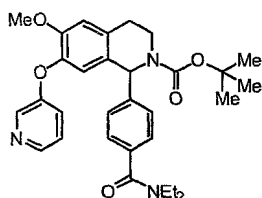


무수 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 중간체 10.1.1 (50 mg, 0.110 mmol)의 용액에 구리(II) 아세테이트 (40 mg, 0.189 mmol, 1.7 당량), 4-메톡시페닐 붕소산 (33 mg, 0.220 mmol, 2 당량), 분자체 (40 mg, 4A) 및 트리에틸아민 (24.2 mg, 0.22 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 실리카층을 통해 여과하고, 실리카를 메탄올/디클로로메탄 (1:99, 20 mL) 용액으로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔여물을 실리카 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 중간체 10.2.3 (38 mg, 0.068 mmol, 61%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3): δ 1.10 (br s, 3H), 1.20 (br s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.53 (s, 3H), 2.71 (br m, 1H), 2.82 (br m, 1H), 2.82 (nr m, 1H), 3.15 (br m, 1H), 3.28 (br m, 1H), 3.29 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.83 (s, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.80-7.30 (m, 8H). (+) LRESIMS m/z 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 10.2.4: TERT-부틸 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-7-(피리딘-3-일옥시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

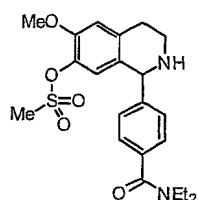


무수 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 중간체 10.1.1 (50 mg, 0.110 mmol)의 용액에 구리(II) 아세테이트 (40 mg, 0.189 mmol, 1.7 당량), 3-피리딜 붕소산 (27 mg, 0.220 mmol, 2 당량), 분자체 (40 mg, 4A) 및 트리에틸아민 (24.2 mg, 0.22 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 실리카층을 통해 여과하고 실리카를 메탄올/디클로로메탄 (1:99, 20 mL)으로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔여물을 실리카 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 중간체 10.2.4 (52 mg, 0.097 mmol, 89%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ

1.10 (br s, 3H), 1.21 (br, 3H), 2.70 (br m, 1H), 2.95 (br m, 1H), 3.15 (br m, 1H), 3.28 (br m, 2H), 3.55 (br m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.78-7.31 (br m, 8H). (+) LRESIMS m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 11.1.1: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 메탄술포네이트

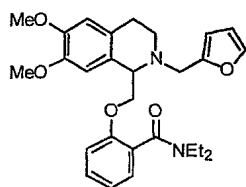


0°C에서 메틸술포닐 클로라이드 (43 μL , 0.55 mmol)를 DCM (5 mL) 중 중간체 10.1.1 (0.13 g, 0.28 mmol) 및 휘니그 염기 (145 μL , 0.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조질 생성물을 1,4-디옥산 (2.5 mL) 중 4 M의 염산에 용해시키고 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하였다. 혼합물을 염기성화하고 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 백색 포말 (38 mg, 0.09 mmol, 31%)로서 화합물을 수거하였다.

^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.12, 1.23 (2 brm, 6H), 2.81 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 (m, 3H), 3.58 (brs, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.18 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.35 (m, 4H). (+) LRESIMS m/z . 433 (100).

화합물 12.1.1: N,N-디에틸-2-{[2-(2-푸릴메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시}벤자미드



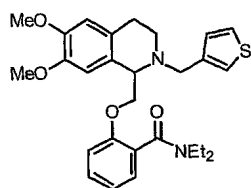
화합물을 아르곤노트 퀘스트(Argonaut Quest) 210 합성기에서 제조하였다. 1,2-디클로로에탄 (0.5 mL) 중 중간체 5.1.3 (50 mg, 0.125 mmol)의 용액에 2-푸르알데히드 (12 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (40 mg, 0.19 mmol)를 각 반응 용기에 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (1 mL)을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨 패드를 통해 통과시키고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (18 mg, 0.038 mmol, 30%)을 얻었다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (brs, 3H), 1.18 (m, 3H), 2.53-3.18 (m, 6H), 3.38-3.55 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 4.00-4.32 (m, 5H), 6.19, 6.22 (2 s, 2H), 6.50, 6.63 (2 s, 2H), 6.80 (d, *J* 6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* 6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* 6 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H). (+)

LRESIMS *m/z* 479 [M+H]⁺.

화합물 12.1.2: 2-{[6,7-디메톡시-2-(티엔-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시}-N,N-디에틸벤자미드



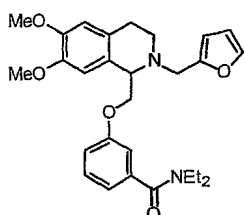
화합물을 아르곤노트 퀘스트 210 합성기에서 제조하였다. 1,2-디클로로에탄 (0.5 mL) 중 중간체 5.1.3 (50 mg, 0.125 mmol)의 용액에 3-티오펜카르보알데히드 (13 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (40 mg, 0.19 mmol)를 각 반응 용기에 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (1 mL)을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨 패드를 통해 통과시키고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (15 mg, 0.030 mmol, 24%)을 얻었다.

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (brs, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.53-3.18 (m, 6H), 3.38-3.0 (m, 2H), 3.78, 3.79 (2 s, 6H), 3.92 (m, 1H), 3.99-4.23 (m, 4H), 6.50, 6.62 (2 s, 2H), 6.78 (d, *J* 6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* 6 Hz, 1H), 7.05 (brs, 1H), 7.12, 7.20 (m, 4H). (+)

LRESIMS *m/z* 495 [M+H]⁺.

화합물 12.1.3: N,N-디에틸-3-{[2-(2-푸릴메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시}벤자미드

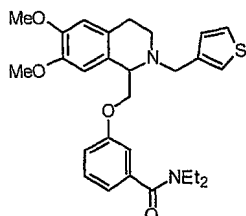


화합물을 아르코노트 퀘스트 210 합성기에서 제조하였다. 1,2-디클로로에탄 (0.5 mL) 중 중간체 5.1.2 (50 mg, 0.125 mmol)의 용액에 2-푸르알데히드 (12 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (40 mg, 0.19 mmol)를 각 반응 용기에 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (1 mL)을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨 패드를 통해 통과시키고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (28 mg, 0.058 mmol, 47%)을 얻었다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃): δ 1.12, 1.23 (2 brs, 6H), 2.62 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 3.25 (brm, 3H), 3.58 (brs, 2H), 3.82, 3.85 (2 s, 6H), 3.88-4.38 (m, 5H), 6.32, 6.39 (2 s, 2H), 6.61, 6.72 (2 s, 2H), 6.90-6.94 (m, 3H), 7.28 (t, *J* 6.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 479 [M+H]⁺.

화합물 12.1.4: 3-{[6,7-디메톡시-2-(티엔-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시}-N,N-디에틸벤자미드

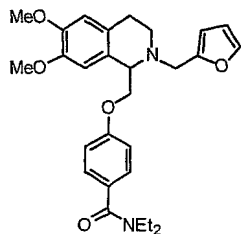


화합물을 아르코노트 퀘스트 210 합성기에서 제조하였다. 1,2-디클로로에탄 (0.5 mL) 중 중간체 5.1.2 (50 mg, 0.125 mmol)의 용액에 3-티오펜카르보알데히드 (13 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (40 mg, 0.19 mmol)를 각 반응 용기에 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (1 mL)을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨 패드를 통해 통과시키고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (32 mg, 0.065 mmol, 52%)을 얻었다.

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.12, 1.24 (2 brs, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.25 (brm, 3H), 3.58 (brs, 2H), 3.83, 3.85 (2 s, 6H), 3.93 (s, 2H), 4.03, 4.15, 4.37 (3 m, 3H), 6.61, 6.72 (2 s, 2H), 6.90-6.94 (m, 3H), 7.19, 7.22 (2 s, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H). (+) LRESIMS *m/z* 495 [M+H]⁺.

화합물 12.1.5: N,N-디에틸-4-{[2-(2-푸릴메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시}벤자미드



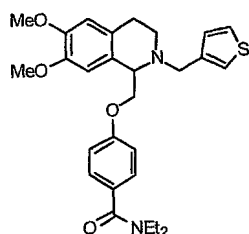
화합물을 아르코노트 퀘스트 210 합성기에서 제조하였다. 1,2-디클로로에탄 (0.5 mL) 중 중간체 5.1.1 (50 mg, 0.125 mmol)의 용액에 2-푸르알데히드 (12 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (40 mg, 0.19 mmol)를 각 반응 용기에 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (1

mL)을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨 패드를 통해 통과시키고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (26 mg, 0.054 mmol, 44%)을 얻었다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (brs, 6H), 2.58 (m, 1H), 2.80, 2.89 (2 m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (brs, 4H), 3.77, 3.79 (2 s, 6H), 3.85 (m, 2H), 3.98, 4.22 (2 m, 2H), 4.07 (m, 1H), 6.20, 6.28 (2 s, 2H), 6.52, 6.72 (2 s, 2H), 6.80, 7.23 (2 m, 4H), 7.36 (s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 479 [M+H]⁺.

화합물 12.1.6: 4-{[6,7-디메톡시-2-(티엔-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]메톡시}-N,N-디에틸벤자미드

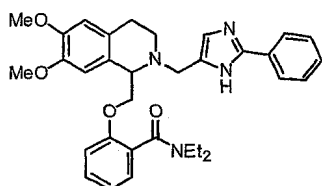


화합물을 아르코노트 케스트 210 합성기에서 제조하였다. 1,2-디클로로에탄 (0.5 mL) 중 중간체 5.1.1 (50 mg, 0.125 mmol)의 용액에 3-티오펜카르보알데히드 (13 ul, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (40 mg, 0.19 mmol)를 각 반응 용기에 첨가하고 교반을 밤새 계속하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (1 mL)을 첨가하고, 상을 분리한 후에, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 수성층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 황산나트륨 패드를 통해 통과시키고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (26 mg, 0.053 mmol, 42%)을 얻었다.

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (brs, 6H), 2.51 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.19 (m, 3H) 3.17 (brs, 4H), 3.76, 3.79 (2 s, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 6.58, 6.63 (2 s, 2H), 6.80, 7.25 (2 m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.21 (m, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 495 [M+H]⁺.

화합물 12.1.7: 2-({6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}메톡시)-N,N-디에틸벤자미드

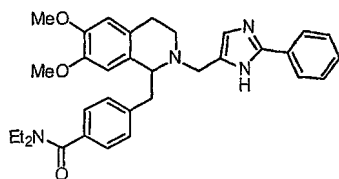


중간체 5.1.3 (50 mg, 0.13 mmol) 및 2-페닐-4(5)-이미다졸카르보알데히드 (43 mg, 0.25 mmol)를 DCE (1.0 mL)에 용해시키고 실온에서 15분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (80 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (15 mL) 및 DCM (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기층을 진공에서 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (34 mg, 0.06 mmol, 49%)을 얻었다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃, 스펙트럼은 매우 넓은 시그널을 가짐 : δ 0.95, 1.11 (2 brs, 6H), 2.61 (m, 1H), 2.79-3.63 (m, 7H), 3.48-4.18 (m, 11H), 6.59, 6.73 (2 s, 2H), 6.92-7.43 (m, 8H), 8.14 (brs, 2H). (+) LRESIMS *m/z* 555 [M+H]⁺.

화합물 12.1.8: 4-({6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}메틸)-N,N-디에틸벤자미드

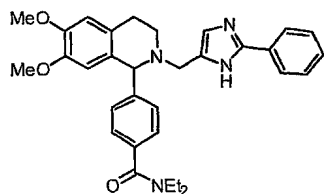


중간체 5.1.5 (15 mg, 0.04 mmol) 및 2-페닐-4(5)-이미다졸카르보알데히드 (20 mg, 0.12 mmol)를 DCE (1.0 mL)에 용해시키고 15분 동안 실온에서 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (34 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 1 M의 수산화나트륨 수용액 (15 mL) 및 DCM (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기층을 진공에서 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (12.5 mg, 0.025 mmol, 63%)을 얻었다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃): δ 1.10, 1.27 (2 brs, 6H), 2.92-3.12, 3.42-3.64, 3.85-3.90 (3 m, 10H), 3.24 (brs, 2H), 3.73, 3.88 (2 s, 6H), 3.95 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.12, 7.24 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (d, J 7.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J 7.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J 7 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.1, 14.4, 23.3, 39.6, 42.3, 43.5, 56.1, 61.6, 111.4, 111.8, 125.3, 126.5, 129.0, 129.9, 128.7, 130.1, 130.3, 135.4, 2 x 147.2, 147.9, 171.6. (+) LRESIMS m/z 539 [M+H]⁺.

화합물 12.1.9: 4-({6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

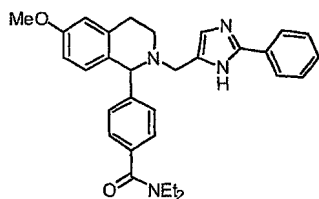


중간체 5.1.7 (250 mg, 0.68 mmol) 및 2-페닐-4(5)-이미다졸카르보알데히드 (234 mg, 1.36 mmol)를 DCE (6 mL) 및 NMP (0.2 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (431 mg, 2.04 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드라진 스캐빈저 수지 (0.48 g, 2.8 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (363 mg, 0.69 mmol, 정량)을 수거하였다. 스펙트럼은 NMP에 대한 신호를 포함하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15, 1.23 (2

brs, 6H), 2.74, 2.82, 2.96, 3.18 (4 m, 4H), 3.25 (brs, 2H), 3.56-3.85 (m, 3H), 3.62, 3.83 (2 s, 6H), 3.72 (d, J 9.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 7H), 7.90 (d, J 3.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.9, 14.5, 27.8, 39.9, 43.9, 46.6, 50.0, 2 x 56.1, 66.5, 111.3, 2 x 111.9, 125.5, 126.6, 126.7, 128.7, 129.4, 126.3, 130.0, 136.2, 146.7, 2 x 147.6, 2 x 148.1, 171.5. (+) LRESIMS m/z 525 [M+H]⁺.

화합물 12.1.10: N,N-디에틸-4-({6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



중간체 5.1.7 (15 mg, 0.04 mmol) 및 2-페닐-4(5)-이미다졸카브알데히드 (20 mg, 0.12 mmol)를 DCE (2 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (34 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (80 mg, 0.016

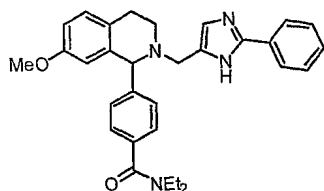
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.05, 1.15 (2 brs, 6H), 3.10-3.35 (m,

4H), 3.40-3.65 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.55-6.82 (m, 4H),

7.30-7.77 (m, 6H), 7.98 (d, J 9 Hz, 1H), 8.32 (d, J 2.5 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 493

mmol, 77%)을 수거하였다. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.11: N,N-디에틸-4-((2-((2-(4-메톡시-2-((2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드



중간체 4.2.2 (24 mg, 0.07 mmol) 및 2-페닐이미다졸-4(5)-카브알데히드 (48 mg, 0.28 mmol)를 DCE (2.0 mL) 및 NMP (0.2 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (59 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (13 mg, 0.026 mmol, 37%)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.10, 1.24 (2 brs,

6H), 2.73, 2.82, 3.00, 3.17 (4 m, 4H), 3.25, 3.54 (2 brs, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.68 (m,

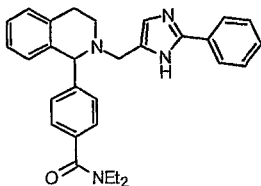
2H), 4.89 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.73 (d, J 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (d, J 8.5 Hz,

1H), 7.27-7.38 (m, 7H), 7.90 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 12.8, 14.2,

26.4, 39.5, 43.4, 46.6, 49.1, 55.2, 66.9, 113.2, 113.8, 125.9, 126.5, 129.0, 129.7,

129.9, 157.9, 171.1. (+) LRESIMS m/z 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.12: N,N-디에틸-4-((2-((2-(4-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드

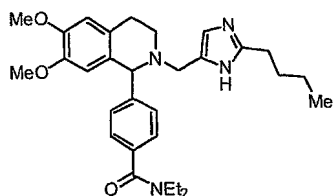


N,N-디에틸-4-((1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)벤자미드 (28 mg, 0.09 mmol) 및 2-페닐이미다졸-4(5)-카브알데히드 (63 mg, 0.36 mmol)를 DCE (2.0 mL) 및 NMP (0.2 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (76 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드

라진 스캐빈저 수지 (0.45 g, 2.4 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (27 mg, 0.07 mmol, 67%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.22, 1.26 (2 brs, 6H), 2.69, 2.84, 3.04, 3.17 (4 m, 4H), 3.28 (brs, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 6.67, 7.04, 7.13 (3 m, 4H), 6.90 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 7H), 7.90 (dt, J 2, 8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.9, 14.2, 28.5, 39.5, 43.4, 46.8, 49.4, 67.1, 125.4, 126.0, 126.3, 128.6, 128.8, 129.7, 129.4, 134.3, 135.9, 137.0, 144.4, 146.2, 171.3. (+) LRESIMS m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

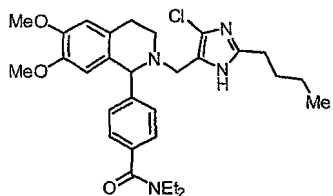
화합물 12.1.13: 4-{2-[(2-부틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (30 mg, 0.08 mmol) 및 2-n-부틸이미다졸-4(5)-카르보알데히드 (37 mg, 0.24 mmol)를 DCE (2.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (68 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드라진 스캐빈저 수지 (0.17 g, 2.4 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (33 mg, 0.066 mmol, 83%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (m, 3H), 1.15, 1.24 (2 brs, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.05, 2.60-2.82, 2.88-3.01, 3.17, 3.45 (5 m, 8H), 3.28, 3.58 (2 brs, 4H), 3.61, 3.85 (2 s, 6H), 4.62 (s, 1H), 6.16, 6.62, 6.75 (3 s, 3H), 7.30 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.8, 14.2, 13.7, 22.3, 27.8, 27.9, 30.4, 39.5, 43.4, 46.5, 49.8, 2 x 55.8, 66.5, 111.0, 111.7, 126.3, 129.5, 126.3, 128.9, 135.8, 145.0, 2 x 147.2, 147.7, 148.5, 171.1. (+) LRESIMS m/z 527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

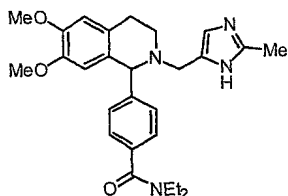
화합물 12.1.14: 4-{2-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (30 mg, 0.08 mmol) 및 4-클로로-2-n-부틸이미다졸-5-카르보알데히드 (45 mg, 0.24 mmol)를 DCE (2.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (76 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드라진 스캐빈저 수지 (0.20 g, 2.4 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (26 mg, 0.048 mmol, 60%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (m, 3 H), 1.16, 1.24 (2 brs, 6 H), 1.39 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 2.59-2.70, 2.94, 3.09, 3.50-3.62 (4 m, 10 H), 3.28 (brs, 2 H), 3.63, 3.87 (2 s, 6 H), 4.62 (s, 1 H), 6.19, 6.62 (2 s, 2 H), 7.30 (m, 4 H), 9.65 (brs, 1 H). (+) LRESIMS m/z 561, 563 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

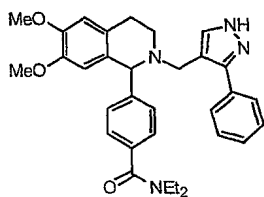
화합물 12.1.15: 4-{6,7-디메톡시-2-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (30 mg, 0.08 mmol) 및 2-메틸이미다졸-4(5)-카브알데히드 (26 mg, 0.24 mmol)를 DCE (2.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (76 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드라진 스캐빈저 수지 (0.20 g, 2.4 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (22 mg, 0.047 mmol, 59%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.11, 1.24 (2 brs, 6H), 2.33 (m, 3H), 2.62, 2.69, 2.92, 3.13, 3.60 (5 m, 8H), 3.28 (brs, 2H), 3.61, 3.85 (2 s, 6H), 4.60 (s, 1H), 6.19, 6.62, 6.73 (3 s, 3H), 7.30 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.9, 14.2, 13.7, 27.9, 39.4, 43.4, 46.6, 49.9, 2 x 55.8, 66.5, 111.0, 111.7, 126.3, 129.5, 120.5, 126.3, 128.9, 131.5, 135.9, 144.2, 145.1, 147.2, 147.6, 171.3. (+) LRESIMS m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

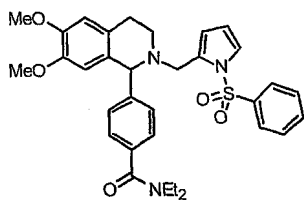
화합물 12.1.16: 4-{6,7-디메톡시-2-[(3-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 3-페닐-4-피라졸카브알데히드 (36 mg, 0.21 mmol)를 DCE (3.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (87 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드라진 스캐빈저 수지 (0.05 g, 2.4 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (63 mg, 0.12 mmol, 86%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.00, 1.09 (2 brs, 6H), 2.55-3.00, 3.65-3.80 (2 brm, 6H), 3.18, 3.45 (2 brs, 4H), 3.55, 3.80 (2 s, 6H), 4.60 (s, 1H), 6.16, 6.50, 6.59 (3 s, 3H), 7.18-7.75 (m, 9H). (+) LRESIMS m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.17: 4-(6,7-디메톡시-2-{[1-(페닐술폰닐)-1H-피롤-2-일]메틸}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일)-N,N-디에틸벤자미드

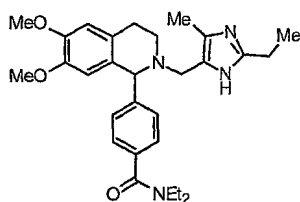


중간체 5.1.7 (30 mg, 0.08 mmol) 및 1-페닐술포닐-2-피롤카브알데히드 (56 mg, 0.24 mmol)를 DCE (2.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (68 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 토실히드라진 스캐빈저 수지 (0.20 g, 2.4 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (30 mg, 0.05 mmol, 64%)을 수거하였다.

^1H NMR (500

MHz, CDCl_3): δ 1.03, 1.17 (2 brs, 6H), 2.39, 2.56, 2.73 (3 m, 4H), 3.19 (brs, 2H), 3.40-3.52 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 6.11-6.15 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 7.09 (d, J 7.5 Hz, 2H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.38 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, 7.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.9, 14.1, 27.0, 39.2, 43.3, 44.1, 50.3, 2 x 55.8, 66.4, 111.0, 111.5, 114.9, 123.2, 133.3, 132.7, 136.0, 139.4, 143.3, 147.2, 147.7, 171.1. (+) LRESIMS m/z 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.18: N,N-디에틸-4-{2-[(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

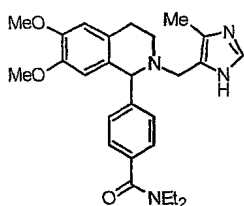


중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 2-에틸-4-메틸-5-이미다졸카브알데히드 (38 mg, 0.27 mmol)를 DCE (2.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (86 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 (60 mg, 0.12 mmol, 90%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3): 1.08 (brs, 3H), 1.23 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.50, 2.72, 2.93, 3.06 (4 m, 4H), 3.08 (mc, 2H) 3.25, 3.60 (brs, 3H), 3.39, 3.59 (2 d, J 13 Hz, 2H), 3.60, 3.40 (2 s, 6H), 4.53 (s, 1H), 6.16, 6.60 (2 s, 2H), 7.27 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 11.14, 12.89, 13.43, 14.03, 21.83, 28.00, 39.66, 43.60, 46.67, 49.48, 56.06, 67.43, 111.2, 112.0, 126.5, 127.2, 127.2, 127.3, 129.3, 130.2, 136.1, 136.2, 145.5, 147.4, 148.1, 171.5. (+) LRESIMS m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.19: 4-{6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

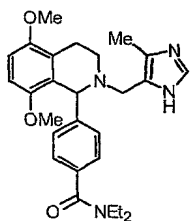


중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 4-메틸-5-이미다졸카르보알데히드 (30 mg, 0.27 mmol)를 DCE (3.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (86 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (57 mg, 0.12

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.08, 1.22 (2 brs, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.54, 2.72, 2.90, 3.06 (4 m, 4H), 3.25, 3.54 (2 brs, 4H), 3.39, 3.59 (2 d, J 13 Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 6.16, 6.59 (2 s, 2H), 7.29 (s, 4H), 8.38 (brs, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 11.14, 13.43, 14.03, 28.07, 39.69, 43.67, 46.67, 49.48, 56.04, 56.06, 67.48, 111.2, 112.0, 126.5, 129.9, 127.2, 127.3, 129.3, 130.2, 136.1, 133.3, 145.9, 147.6, 147.7, 171.8. (+)

mmol, 91%)을 수거하였다. LRESIMS m/z 369 (100), 463 (35).

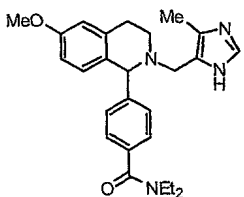
화합물 12.1.20: 4-{5,8-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.10 (115 mg, 0.31 mmol) 및 4-메틸-5-이미다졸카르보알데히드 (108 mg, 0.62 mmol)를 DCE (5.0 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (197 mg, 0.93 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (103 mg, 0.20 mmol, 65%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.99, 1.18 (2 brs, 6H), 2.58-2.74, 3.17-3.50 (2 m, 8H), 3.32, 3.35 (2 s, 6H), 3.44, 3.65 (2 d, J 12.0 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 6.51, 6.63 (2 d, J 9.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00, 7.14 (m, 4H), 7.21 (m, 5H), 7.80 (d, J 3.5 Hz, 2H).

화합물 12.1.21: N,N-디에틸-4-[1,2,3,4-테트라하드로-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드

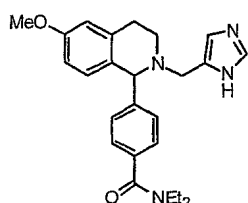


중간체 5.1.8 (1.1 g, 3.25 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (70 mL)에 용해시키고, 4-메틸-이미다졸-5-카르보알데히드 (716 mg, 6.5 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (2.1 g, 9.8 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 더 교반하였다. MeOH (5 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 건조

될 때까지 농축시켰다. 생성된 잔여물을 EtOAc (50 mL) 와 NaOH (1 N, 30 mL) 사이에서 분별하고, 수성상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 생성된 잔여물을 실리카 겔 (10:1의 DCM:MeOH) 상에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 화합물 12.1.21 (736 mg, 54%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.13, 1.24 (br s, 6H), 2.09 (s), 2.53 (td, *J* 4, 13 Hz), 2.76 (br d, *J* 17 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.33 (d, *J* 2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* 2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 7.29-7.30 (m, 5H), 8.30 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 11.2, 13.1, 14.5, 29.2, 39.6, 43.7, 47.0, 49.6, 55.4, 68.0, 112.6, 113.0, 126.5, 127.0, 129.9, 130.0, 130.1, 133.2, 136.1, 136.2, 145.9, 158.1, 171.6. (+) LRESIMS *m/z* 433 [M+H]⁺.

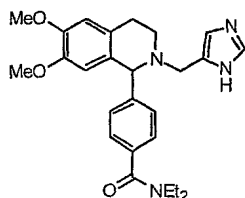
화합물 12.1.22: N,N-디에틸-4-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



중간체 5.1.8 (80 mg, 0.236 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 용해시키고, 이미다졸-5-카르복스알데히드 (45.4 mg, 0.473 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (250.5 mg, 1.182 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 더 교반하였다. 1 N의 NaOH (2 mL, 2 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc (10 mL) 중에 취하고, NaHCO₃ (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔여물을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (10:1의 DCM:MeOH)로 정제하여 오일로서 화합물 12.1.22 (58 mg, 64%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (br s, 3H), 1.32 (br s, 3H), 2.68 (br t, *J* 10 Hz, 1H), 2.86 (br d, *J* 16.4 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.35 (br s, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.73 (d, *J* 14 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.51 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.01, 14.35, 29.15, 39.55, 43.59, 47.19, 50.02, 55.33, 67.11, 112.57, 112.95, 121.47, 126.57, 129.81, 130.05, 130.05, 131.79, 134.97, 135.98, 136.12, 145.48, 158.03, 171.56; (+) LRESIMS *m/z* 419.10 [M+H]⁺.

화합물 12.1.23: N,N-디에틸-4-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

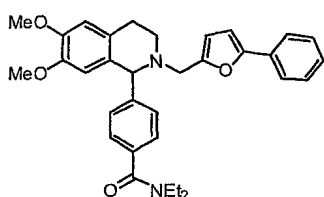


중간체 5.1.7 (80 mg, 0.216 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 용해시키고, 이미다졸-5-카르복스알데히드 (41.7 mg, 0.434 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (230 mg, 1.085 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 더 교반하였다. 1 N의 NaOH (2 mL, 2 mmol)를

첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc (10 mL) 중에 취하고, NaHCO₃ (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔여물을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (10:1의 DCM:MeOH)로 정제하여 오일로서 화합물 12.1.23 (66.4 mg, 66%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (br s, 3H), 1.41 (br s, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.94 (br d, *J* 16.2 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.63-3.87 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.74 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.00, 14.34, 27.66, 39.62, 43.55, 46.59, 49.52, 56.00, 66.56, 111.19, 111.81, 121.45, 126.57, 126.76, 128.53, 129.87, 131.12, 135.06, 136.25, 144.71, 147.51, 148.09, 171.51; (+) LRESIMS *m/z* 449.1 [M+H]⁺.

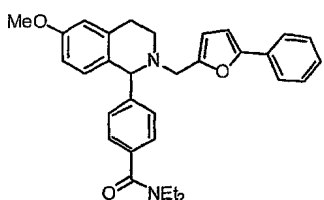
화합물 12.1.24: 4-{6,7-디메톡시-2-[(5-페닐-2-푸릴)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (80 mg, 0.216 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 용해시키고, 5-페닐-2-푸르알데히드 (74.8 mg, 0.434 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (230 mg, 1.085 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 더 교반하였다. 1 N의 NaOH (2 mL, 2 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc (10 mL) 중에 취하고, NaHCO₃ (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔여물을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (20:1의 DCM:MeOH)로 정제하여 오일로서 화합물 12.1.24 (63.5 mg, 56%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (br s, 3H), 1.41 (br s, 3H), 2.95 (d, *J* 15.4 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.73-3.96 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 5H), 7.83 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.71, 14.99, 29.42, 40.07, 44.03, 48.81, 51.63, 56.64, 66.55, 106.43, 111.85, 112.54, 124.44, 127.37, 127.60, 127.99, 129.51, 130.35, 131.81, 137.04, 146.15, 148.03, 148.39, 152.68, 154.23, 172.08; (+) LRESIMS *m/z* 525.0 [M+H]⁺, 546.9 [M+Na]⁺.

화합물 12.1.25: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(5-페닐-2-푸릴)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

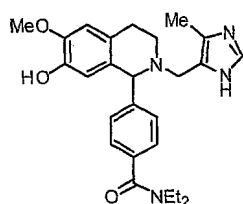


중간체 5.1.8 (80 mg, 0.236 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 용해시키고, 5-페닐-2-푸르알데히드 (81.4 mg, 0.473 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (250.5 mg, 1.182 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 더 교반하였다. 1 N의 NaOH (2 mL, 2 mmol)를

첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc (10 mL) 중에 취하고, NaHCO₃ (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔여물을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (70:29:1의 헥산:EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일로서 화합물 12.1.25 (61 mg, 57%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (br s, 3H), 1.41 (br s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.78-3.95 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 6H), 7.82 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.98, 14.31, 29.74, 39.45, 43.51, 48.36, 50.97, 55.29, 66.13, 105.71, 111.23, 112.41, 112.92, 123.72, 126.66, 127.30, 128.80, 129.78, 130.06, 130.33, 131.09, 135.86, 136.23, 145.65, 151.94, 153.56, 157.86, 171.50; (+) LRESIMS *m/z* 495.0 [M+H]⁺.

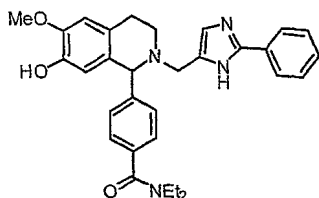
화합물 12.1.26: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



무수 디클로로메탄 (3.5 mL) 중 중간체 5.1.12 (56 mg, 0.158 mmol)의 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (2.5 당량, 43 mg, 0.395 mmol)를 첨가한 후에 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (4 당량, 134 mg, 0.623 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔여물을 정제용 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 화합물 12.1.26 60 mg (0.1339 mmol, 84%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (br s, 3H), 1.30 (br s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.36 (br s, 2H), 3.40 (d, *J* 10 Hz, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.68 (d, *J* 10 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.35 (d, *J* 8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* 8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 9.10, 12.00, 13.05, 27.75, 39.80, 43.80, 49.05, 55.25, 68.02, 111.15, 114.97, 125.66, 126.13, 127.44, 128.00, 129.42, 129.89, 133.19, 135.99, 144.60, 146.00, 146.82, 172.50. (+) LRESIMS *m/z* 449 (M+H)⁺.

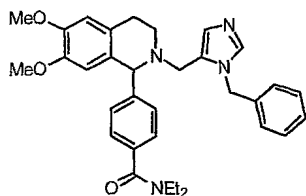
화합물 12.1.27: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



무수 1,2-디클로로에탄 (6 mL) 중 중간체 5.1.12 (100 mg, 0.28 mmol) 및 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (120 mg, 0.7 mmol)의 용액에 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (238 mg, 1.126 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 잔여물을 정제용 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 화합물 12.1.27 49 mg (0.096 mmol, 48%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.15 (br s, 6H), 2.58 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.20 – 3.60 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.25 – 8.00 (m, 9H), 8.60 (br s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.00, 15.00, 29.06, 41.80, 48.02, 52.10, 54.00, 66.03, 112.50, 116.03, 125.00, 127.01, 128.90, 131.08, 131.10, 131.80, 136.80, 139.80, 144.10, 171.05. (+) LRESIMS m/z 511 (M+H) $^+$.

화합물 12.1.28: 4-{2-[(1-벤질-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

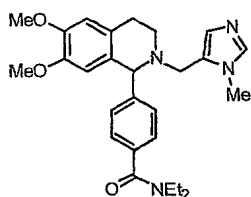


중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 1-벤질이미다졸-5-카르보알데히드 (51 mg, 2 당량, 0.27 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (86 mg, 3 당량, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 수지-결합 토실히드라진 (73 mg, 2.4 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 및 2 M의 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고, 왓만 1PS 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 건조될 때까지 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피 (10 g, 100% 디클로로메탄 → 디클로로메탄 중 5%의 메탄올)로 정제하여 생성물 (73 mg, 0.135 mmol, 99%)을 수거하였다.

^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.09, 1.28 (2 brs, 6H), 3.00-3.60 (m, 8H), 3.62, 3.83 (2 s, 6H), 4.12 (m, 2H), 5.12-5.39 (m, 3H), 6.13, 6.64 (2 s, 2H), 7.00 (d, J 7.0 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 7H), 7.77, (s, 1H), 8.48 (s, 1H). (+) LRESIMS m/z 539 (100).

화합물 12.1.29: 4-{6,7-디메톡시-2-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



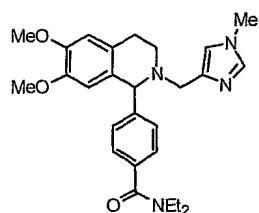
중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 1-메틸-5-이미다졸카르보알데히드 (30 mg, 0.27 mmol)를 DCE (2 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (86 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 왓만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (29 mg, 0.06

^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.05, 1.28 (2 brs, 6H), 2.54, 2.72, 2.90, 3.06 (4 m, 4H), 3.25 (brs, 2H), 3.39-3.65 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.62, 3.89 (2 s, 6H), 4.52 (s, 1H), 6.13, 6.64 (2 s, 2H), 7.31 (m, 5H), 8.19 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 13.12, 14.44, 23.42, 21.00, 28.07, 33.61, 39.70, 43.57, 46.70, 48.12, 53.63, 56.06, 68.38, 111.2, 111.9, 123.2, 126.7, 126.9, 127.1, 127.3, 128.7, 129.9, 136.8, 137.0, 138.3, 144.5, 147.6, 147.7, 148.2, 171.0. (+) LRESIMS m/z 369 (100), 463 (35).

mmol, 46%)을 수거하였다.

화합물 12.1.30: 4-{6,7-디메톡시-2-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



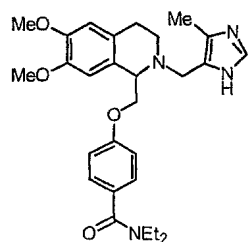
중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 1-메틸-4-이미다졸카르보알데히드 (30 mg, 0.27 mmol)를 DCE (2 mL)에 용해시켰다. 10분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (86 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 수지-결합 토실히드라진 (73 mg, 2.4 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (23 mg, 0.05 mmol, 37%)을 수거하였다.

^1H NMR은 매우 넓은 시그널을 나타낸다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):

1.05, 1.28 (2 brs, 6H), 2.70-2.83, 3.01, 3.29 (3 m, 6H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.69, 3.86 (2 s, 6H), 4.73 (s, 1H), 6.12, 6.61 (2 s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H). (+) LRESIMS m/z 369 (100), 463 (35).

화합물 12.1.31: 4-{(6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)메톡시}-N,N-디에틸벤자미드

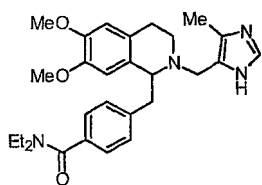


1,2-디클로로메탄 (5 mL) 중 중간체 5.1.1 (0.2 mg, 0.5 mmol) 및 4-메틸-5-이미다졸카르복스알데히드 (0.06 g, 0.6 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.32 g, 1.5 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 수산화나트륨 (1 M, 20 mL) 및 클로로포름 (60 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 유기상으로부터 진공에서 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2/98의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 황색 무정형 고형물로서 화합물 12.1.31 (0.06 g, 25%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ

1.17 (br s, 6 H), 2.14 (s, 3H), 2.56 (dd, J 4, 14.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (app q, J 5 Hz, 2H), 4.27 (app t, J 10 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.87 (d, J 9 Hz, 2H), 7.31 (d, J 9 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 11.28, 24.22, 44.38, 48.34, 55.86, 56.01, 59.20, 71.59, 111.14, 111.56, 114.30, 125.38, 125.64, 127.12, 128.18, 129.78, 130.76, 132.99, 147.53, 148.17, 159.27, 171.15. (+) LRESIMS m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

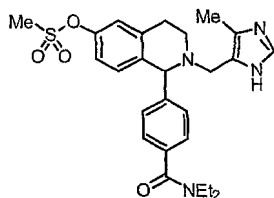
화합물 12.1.32: 4-{(6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일)메틸}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.5 (25 mg, 0.05 mmol) 및 1-메틸-4-이미다졸카르보알데히드 (12 mg, 0.10 mmol)를 DCE (5 mL)에 용해시켰다. 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (33 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 수지-결합 토실히드라진 (100 mg, 1.5 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. DCM 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 실리콘-처리 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 증발시키고 조질 생성물을 정제용 LCMS로 정제하여 목적하는 생성물 (10 mg, 0.02, 39%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.14, 1.28 (2 brs, 6H), 2.17 (s, 3H), 3.10-3.60, 3.80 (2 m, 10H), 4.35 (brs, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.14, 6.59 (2 s, 2H), 7.29 (m, 4H), 8.50 (brs, 1H). (+) LRESIMS m/z 369 (100), 463 (35).

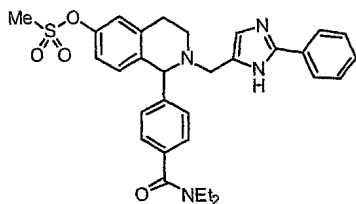
화합물 12.1.33: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 메탄술포네이트



중간체 6.4.1 (27 mg, 0.067 mmol) 및 5-메틸-4-이미다졸카르보알데히드 (15 mg, 0.134 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3.0 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (43 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 상을 분리한 후에 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 토실히드라진 수지 (100 mg, 1.5 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과하고 수지를 세척한 후에 여과물을 증발시키고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (7 mg, 0.014 mmol, 21%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.12, 1.28 (2 brs, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.59, 2.83, 3.05, 3.13 (4 m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.29, 3.56 (2 brs, 4H), 3.37, 3.62 (2 d, J 12.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 6.74 (d, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.39 (s, 1H). (+) LRESIMS m/z 497 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.34: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 메탄술포네이트

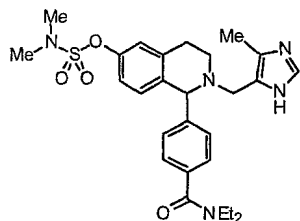


중간체 6.4.1 (27 mg, 0.067 mmol) 및 2-페닐-4(5)-이미다졸카르보알데히드 (23 mg, 0.134 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3.0 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (43 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 상을 분리한 후에 수성상을 보다 많은 에틸 아세

테이트로 추출하고 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 토실히드라진 수지 (100 mg, 1.5 mmol/g)를 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과하고 수지를 철저히 세척한 후에 여과물을 증발시키고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (36 mg, 0.064 mmol, 96%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.13, 1.27 (2 brs, 6H), 2.64, 2.82, 3.10, 3.12 (4 m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.28, 3.56 (2 brs, 4H), 3.45, 3.56 (2 d, J 12.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 6.68 (d, 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.90 (dd, J 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 7H), 7.89 (d, J 7.5 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 559(100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

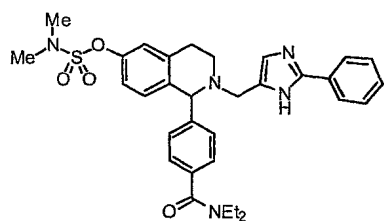
화합물 12.1.35: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 디메틸술폰아메이트



중간체 6.4.2 (12 mg, 0.028 mmol) 및 5-메틸-4-이미다졸카르보알데히드 (6 mg, 0.056 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3.0 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (18 mg, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 1 M의 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 수성상을 보다 많은 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 중합체-결합 토실히드라진 (147 mg, 1.5 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과하고 수지를 세척한 후에 여과물을 증발시키고 잔여물을 정제용 LCMS로 정제하여 생성물 (5 mg, 0.01 mmol, 32%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.19 (brs, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.63, 2.90-3.20 (2 m, 4H), 4.81 (s, 1H), 6.80 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 8.85 (s, 1H). (+) LRESIMS m/z 526 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

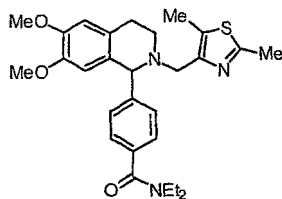
화합물 12.1.36: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 디메틸술폰아메이트



중간체 6.4.2 (12 mg, 0.028 mmol) 및 2-페닐-4(5)-이미다졸카르보알데히드 (10 mg, 0.056 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (18 mg, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 1 M의 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 상을 분리한 후에 수성상을 보다 많은 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 수지-결합 토실히드라진 (147 mg, 1.5 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과하고 수지를 철저히 세척한 후에, 여과물을 증발시키고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (11 mg, 0.019 mmol, 67%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.14, 1.27 (2 brs, 6H), 2.67, 2.86, 3.05, 3.17 (4 m, 4H), 2.97 (s, 6H), 3.18, 3.60 (2 brs, 4H), 3.51, 3.60 (2 d, J 12.0 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.69 (d, 8.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (dd, J 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 7H), 7.86 (d, J 7.5 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 559(100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

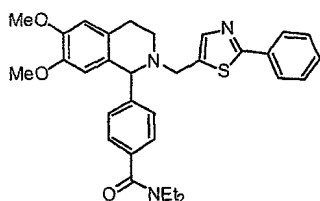
화합물 12.1.37: 4-{2-[(2,5-디메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 2,4-디메틸-5-티아졸카브알데히드 (38 mg, 0.27 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (115 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 수지-결합 토실히드라진 (0.27 g, 1.5 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 및 2 M의 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고 와트만 1PS 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 건조될 때까지 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (70 mg, 0.141 mmol, 정량)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.02, 1.15 (2 brs, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.53, 2.68, 2.85, 3.04 (4 m, 7H), 3.19, 3.45 (2 brs, 4H), 3.41, 3.65 (2 d, J 14 Hz, 2H), 3.53, 3.77 (2 s, 6H), 4.53 (s, 1H), 6.11, 6.54 (2 s, 2H), 7.27 (s, 4H). (+) LRESIMS m/z 494(100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

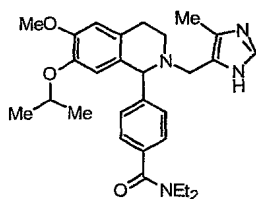
화합물 12.1.38: 4-{6,7-디메톡시-2-[(2-페닐-1,3-티아졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 5.1.7 (50 mg, 0.14 mmol) 및 2-페닐-4-티아졸카브알데히드 (51 mg, 0.27 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 mL)에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (115 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 수지-결합 토실히드라진 (0.27 g, 1.5 mmol/g)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 및 2 M의 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고 와트만 1PS 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 건조될 때까지 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (74 mg, 0.136 mmol, 정량)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.09, 1.23 (2 brs, 6H), 2.80, 3.04, 3.28 (3 m, 6H), 3.52 (brs, 2H), 3.82, 3.90 (2 d, J 14 Hz, 2H), 3.61, 3.85 (2 s, 6H), 4.78 (s, 1H), 6.20, 6.63 (2 s, 2H), 7.35-7.43 (m, 7H), 7.94 (d, J 7.5 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 542 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

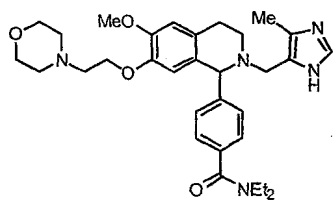
화합물 12.1.39: N,N-디에틸-4-{7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



무수 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중 중간체 7.1.2 (23.8 mg, 0.0601 mmol)의 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카브알데히드 (9.9 mg, 0.0902 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (37.9 mg, 0.180 mmol, 3 당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.8 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고, 여과물을 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 SiO₂ 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 화합물 12.1.39 23.3 mg (0.0475 mmol, 79%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (br s, 3H), 1.13 (d, *J* 7 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* 7 Hz, 3H), 1.21 (br s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.25 (br s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (br s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, *J* 7 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.30 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 11.13, 13.10, 14.20, 21.91, 22.19, 28.25, 39.50, 43.80, 47.04, 49.30, 56.11, 67.72, 71.75, 111.28, 117.27, 126.48, 127.83, 129.32, 129.87, 133.60, 136.29, 145.46, 145.75, 149.47, 171.58. (+) LRESIMS *m/z* 491 (M+H)⁺.

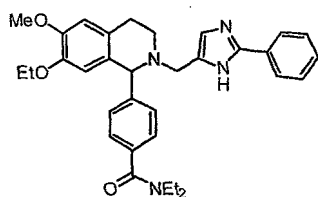
화합물 12.1.40: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



무수 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중 중간체 7.1.3 (22 mg, 0.0471 mmol)의 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카브알데히드 (10 mg, 0.0909 mmol, 1.9 당량)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (29.8 mg, 0.141 mmol, 3 당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.8 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고, 여과물을 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 SiO₂ 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 화합물 12.1.40 24.6 mg (0.0438 mmol, 93%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (br s, 3H), 1.28 (br s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.30 (br s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (br s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.96, 13.10, 14.10, 27.96, 39.69, 43.66, 46.56, 49.03, 50.84, 54.26, 56.13, 67.08, 67.35, 111.81, 114.92, 126.59, 127.94, 128.96, 129.92, 132.83, 136.37, 145.20, 146.72, 148.79, 171.47. (+) LRESIMS *m/z* 562 (M+H)⁺.

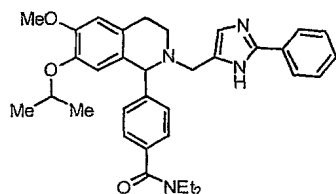
화합물 12.1.41: 4-{7-에톡시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



무수 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중 중간체 7.1.1 (8 mg, 0.021 mmol)의 용액에 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (7.2 mg, 0.0419 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (26 mg, 0.126 mmol, 3 당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반한 후에, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.8 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고, 여과물을 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 SiO₂ 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 화합물 12.1.41 5.2 mg (0.00966 mmol, 46%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (br s, 3H), 1.23 (br s, 3H), 1.40 (m, 3H), 2.65-3.15 (m, 4H), 3.30 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20-7.40 (m, 9H), 8.20 (br s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 539 (M+H)⁺.

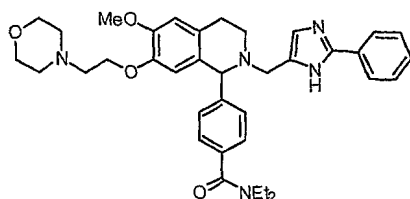
화합물 12.1.42: N,N-디에틸-4-{7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



무수 1,2-디클로로에탄 (1.5 mL) 중 중간체 7.1.2 (26 mg, 0.0656 mmol)의 용액에 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (22.5 mg, 0.131 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (41.7 mg, 0.196 mmol, 3 당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반한 후에, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.8 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고, 여과물을 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 SiO₂ 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 화합물 12.1.42 11.6 mg (0.021 mmol, 32%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (br s, 3H), 1.13 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.28 (br s, 3H), 2.78-3.05-3.20 (m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.00, 14.50, 21.19, 28.00, 39.64, 43.60, 46.74, 49.89, 56.15, 66.62, 71.81, 111.85, 116.97, 125.68 (2C), 126.67 (2C), 126.70, 128.10 (2C), 129.87 (2C), 129.50, 129.70, 130.07, 136.10, 145.00, 146.00, 150.00, 171.42. (+) LRESIMS *m/z* 553 (M+H)⁺.

화합물 12.1.43: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

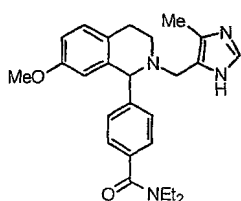


무수 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 중간체 7.1.3 (22 mg, 0.047 mmol)의 용액에 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (16 mg, 0.094 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (30 mg, 0.141 mmol, 3 당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반한 후에, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.8

mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고, 여과물을 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 SiO₂ 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 화합물 12.1.43 16.4 mg (0.0263 mmol, 56%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 2.54 (br s, 4H), 2.73 (br m, 2H), 2.80-3.18 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.70 (br s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (br m, 4H), 4.85 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.30-7.93 (m, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.10, 14.20, 27.50, 39.80, 43.10, 46.00, 49.50, 54.10, 54.30, 56.30, 66.20, 66.50, 66.80, 112.10, 115.50, 125.80, 127.00, 128.80, 128.85, 129.50, 129.60, 129.80, 130.00, 137.00, 147.50, 149.10, 171.54. (+) LRESIMS *m/z* 624 (M+H)⁺.

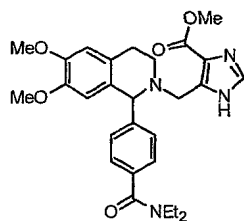
화합물 12.1.44: N,N-디에틸-4-{7-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 중간체 4.2.2 (0.25 g, 0.7 mmol), 4-메틸-5-이미다졸카르복스알데히드 (0.09 g, 0.8 mmol) 및 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (0.47 g, 2.2 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 1 M의 수산화나트륨 (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기물질을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2/98의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 황색 고형물로서 화합물 12.1.44 (0.24 g, 76%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.12, 1.24 (2 br s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.35 (d, *J* 14 Hz, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.60 (d, *J* 14 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 6.25 (d, *J* 2Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* 2, 8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* 8 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H), 8.20 (br s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 433 [M+H]⁺.

화합물 12.1.45: 메틸 5-{[1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6,7-디메톡시-3,4-디하드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸}-1H-이미다졸-4-카르복실레이트

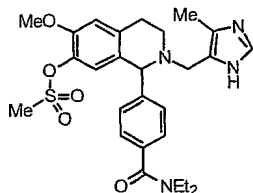


중간체 5.1.7 (63 mg, 0.17 mmol) 및 메틸 5-포르밀-1H-이미다졸-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.32 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (10 mL)에 용해시키고 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (0.15 g, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 및 2 M의 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고 왓만 1 PS 필터지를 통해 통과시켰다. 유기상을 건조될 때까지 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (84 mg, 0.17 mmol, 98%)을 얻었다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃): 1.10, 1.23 (2 brs, 6H), 2.67, 2.80, 3.00, 3.09 (4 m, 4H), 3.28 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.93 (d, J 12.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J 12.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 5H).

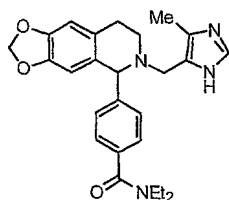
화합물 12.1.46: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 메탄술폰네이트



중간체 11.1.1 (37 mg, 0.086 mmol) 및 5-메틸이미다졸-4-카르보알데히드 (24 mg, 0.21 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 mL)에 용해시키고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (73 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 토실히드라진 수지 (280 mg, 1.5 mmol/g) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 DCM으로 2회 세척하였다. 여과물을 1 M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (32 mg, 0.061 mmol, 71%)을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.10, 1.25 (2 brs, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.57, 2.88, 3.00, 3.19 (4 m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.29, 3.58 (2 brs, 4H), 3.38, 3.60 (2 d, J 12.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 6.60, 6.73 (2 s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (s, 4H). (+)
LRESIMS *m/z* 527 (100) [M+H]⁺.

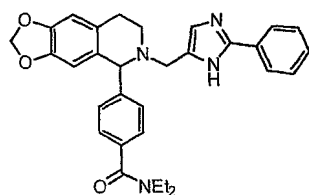
화합물 12.1.47: N,N-디에틸-4-{6-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-G]이소퀴놀린-5-일}벤자미드



중간체 5.1.13 (50 mg, 0.14 mmol) 및 5-메틸이미다졸-4-카르보알데히드 (39 mg, 0.35 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에 용해시키고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (118 mg, 0.56 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 토실히드라진 수지 (450 mg, 1.5 mmol/g) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 여과물을 1 M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (43 mg, 0.10 mmol, 69%)을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.12, 1.25 (2 brs, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.53, 2.71, 2.84, 3.09 (4 m, 4H), 3.30, 3.57 (2 brs, 4H), 3.33, 3.58 (2 d, J 14 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 5.84 (d, J 5 Hz, 2H), 6.16, 6.57 (2 s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (s, 4H). (+)
LRESIMS *m/z* 447 (100) [M+H]⁺.

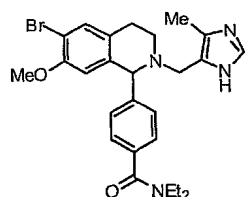
화합물 12.1.48: N,N-디에틸-4-{6-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-5,6,7,8-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-G]이소퀴놀린-5-일}벤자미드



중간체 5.1.13 (50 mg, 0.14 mmol) 및 2-페닐이미다졸-4-카르보알데히드 (74 mg, 0.35 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에 용해시키고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (118 mg, 0.56 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 토실히드라진 수지 (450 mg, 1.5 mmol/g) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 DCM으로 2회 세척하였다. 여과물을 1 M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (43 mg, 0.11 mmol, 79%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.04, 1.17 (2 brs, 6H), 2.52, 2.63, 2.77 2.99 (4 m, 4H), 3.19 (brs, 2H), 3.36-3.47 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 5.74 (d, J 3 Hz, 2H), 6.05, 6.47 (2 s, 2H), 6.78 (brs, 1H), 7.17-7.25 (m, 7H), 7.78 (d, J 7.5 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 509 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

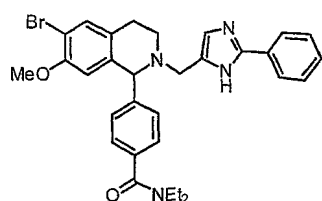
화합물 12.1.49: 4-{6-브로모-7-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



중간체 4.2.3 (25 mg, 0.06 mmol) 및 5-메틸이미다졸-4-카르보알데히드 (20 mg, 0.18 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 mL)에 용해시키고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (64 mg, 0.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 토실히드라진 수지 (0.24 g, 1.5 mmol/g) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 DCM으로 2회 세척하였다. 여과물을 1 M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (13 mg, 0.026 mmol, 43%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.12, 1.27 (2 brs, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.61, 2.78, 2.90, 3.02 (4 m, 4H), 3.24, 3.57 (2 brs, 4H), 3.51, 3.65 (2 d, J 12.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.23, 7.28, 7.53 (3 s, 3H), 7.37 (m, 4H). (+) LRESIMS m/z 512 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.50: 4-{6-브로모-7-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

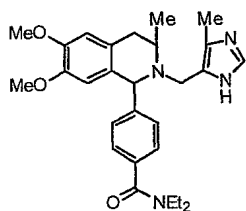


중간체 4.2.3 (25 mg, 0.06 mmol) 및 2-페닐이미다졸-4-카르보알데히드 (31 mg, 0.18 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 mL)에 용해시키고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (64 mg, 0.30 mmol)를 첨가하

고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 토실히드라진 수지 (0.24 g, 1.5 mmol/g) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 DCM으로 2회 세척하였다. 여과물을 1 M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (34 mg, 0.06 mmol, 정량)을 수거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.11, 1.27 (2 brs, 6H), 2.61, 2.75, 2.90, 3.10 (4 m, 4H), 3.15 (brs, 2H), 3.50-3.62 (m, 7H), 4.69 (s, 1H), 6.19, 6.90 (2 s, 2H), 7.25-7.37 (m, 8H), 7.91 (d, J 7.5 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 574 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

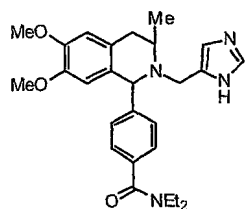
화합물 12.1.51: 4-{6,7-디메톡시-3-메틸-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



메틸-이미다졸-5-카르복시알데히드 (55.9 mg, 0.51 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (4 mL) 중 중간체 5.1.14 (97 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (378 mg, 1.78 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리디논 (320 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (2.5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고 유기층을 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH) 반복으로 정제하여 오일 (85.9 mg, 71%)로서 화합물 12.1.51을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 1.45 (d, J 6.5 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.49 (d, J 14.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J 14.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 8.24 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 9.28, 12.82, 14.11, 19.11, 32.83, 40.13, 43.83, 46.93, 56.19, 56.25, 59.95, 67.61, 111.10, 111.24, 119.36, 121.66, 123.61, 127.29, 129.60, 132.72, 134.35, 137.08, 137.66, 149.15, 150.07, 170.73; (+) LRESIMS m/z 477.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

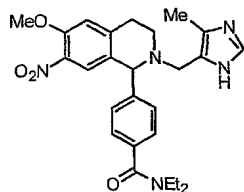
화합물 12.1.52: N,N-디에틸-4-[2-(1H-이미다졸-5-일메틸)-6,7-디메톡시-3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



이미다졸-2-카르복시알데히드 (48.7 mg, 0.51 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (4 mL) 중 중간체 5.1.14 (97 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (378 mg, 1.78 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리디논 (320 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (2.5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고 유기층을 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH) 반복으로 정제하여 오일 (56.7 mg, 48%)로서 화합물 12.1.52를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 1.35 (d, J 6 Hz, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.24 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (d, J 16 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.12, 14.41, 21.71, 38.39, 39.71, 43.66, 46.18, 52.54, 56.05, 65.64, 110.82, 111.83, 119.74, 126.60, 127.52, 129.31, 130.32, 133.33, 134.91, 135.80, 147.31, 147.54, 147.65, 171.80; (+) LRESIMS m/z 463.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

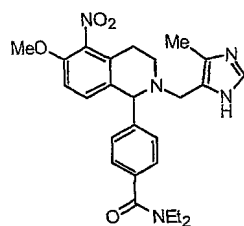
화합물 12.1.53: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



1,2-디클로로메탄 (25 mL) 중 중간체 9.2.2 (1.16 g, 3.00 mmol) 및 4-메틸-5-이미다졸카르복스알데히드 (0.31 g, 2.8 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.65 g, 7.8 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨 (1 M, 100 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2/8의 에틸 아세테이트/클로로포름 중 10%의 메탄올)로 정제하여 황색 무정형 고형물로서 화합물 12.1.53 (1.12 g, 78%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12, 1.23 (2 br s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.82 (dd, J 3.5, 13 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.30 (d, J 13.5 Hz, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.56 (d, J 13.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 6.73 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 10.76, 12.82, 14.13, 29.35, 39.39, 43.45, 46.11, 49.33, 56.46, 67.12, 113.00, 126.13, 126.59, 127.03, 129.45, 129.50, 130.33, 133.05, 136.52, 137.67, 142.46, 144.01, 151.23, 171.07; (+) LRESIMS m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

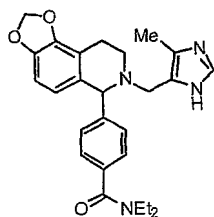
화합물 12.1.54: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-5-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



1,2-디클로로메탄 (10 mL) 중 중간체 9.2.1 (244 mg, 0.64 mmol) 및 4-메틸-5-이미다졸카르복스알데히드 (77 mg, 0.70 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (407 mg, 1.92 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨 (1 M, 50 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (2/98의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 황색 무정형 고형물로서 화합물 12.1.54 (200 mg, 66%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12, 1.23 (2 br s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.65 (dd, J 4, 13 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.29 (d, J 14 Hz, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.57 (d, J 14 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.73 (app t, J 10 Hz, 2H), 7.28 (m, 5H), 9.10 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 10.69, 12.74, 14.11, 23.90, 39.33, 43.34, 45.59, 49.30, 56.24, 67.11, 110.35, 126.38, 127.19, 128.13, 129.16, 129.54, 131.06, 131.47, 133.10, 136.29, 140.50, 144.38, 148.89, 171.04; (+) LRESIMS m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

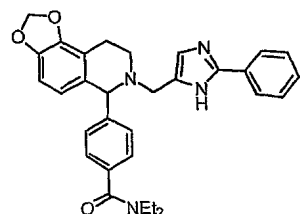
화합물 12.1.55: N,N-디에틸-4-{7-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-F]이소퀴놀린-6-일}벤자미드



4-메틸-이미다졸-5-카르복시알데히드 (76.4 mg, 0.69 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 중간체 5.1.15 (122.6 mg, 0.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (516 mg, 2.43 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리딘 (400 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고 유기층을 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일 (35.6 mg, 23%)로서 화합물 12.1.55를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.28 (br s, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.59 (d, J 13.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.21 (d, J 8 Hz, 1H), 6.55 (d, J 8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 11.37, 13.11, 14.42, 22.28, 39.61, 43.64, 45.72, 49.40, 67.41, 101.30, 106.56, 117.66, 122.17, 126.56, 129.73, 130.71, 131.73, 133.45, 136.22, 144.81, 145.28, 145.54, 171.54; (+) LRESIMS m/z 447.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

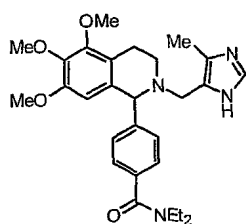
화합물 12.1.56: N,N-디에틸-4-{7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로[1,3]디옥솔로[4,5-F]이소퀴놀린-6-일}벤자미드



2-페닐-이미다졸-4-카르복시알데히드 (109.4 mg, 0.63 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 중간체 5.1.15 (111.2 mg, 0.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (468 mg, 2.21 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리딘 (400 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고 유기층을 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일 (53.7 mg, 35%)로서 화합물 12.1.56을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.27 (br s, 2H), 3.38 (t, J 7 Hz, 1H), 3.47-3.59 (m, 4H), 4.59 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.16 (d, J 8 Hz, 1H), 6.53 (d, J 8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 7H), 7.87 (d, J 8.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.10, 14.42, 22.27, 39.71, 43.73, 45.53, 49.70, 66.53, 101.28, 106.55, 117.58, 122.10, 125.44, 125.56, 126.47, 128.51, 128.90, 129.79, 130.69, 131.63, 135.91, 144.85, 145.03, 145.27, 146.84, 147.13, 171.77; (+) LRESIMS m/z 509.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

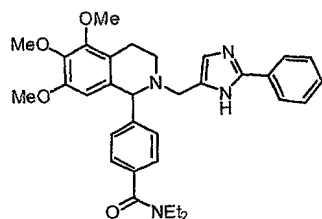
화합물 12.1.57: N,N-디에틸-4-{5,6,7-트리메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



4-메틸-이미다졸-5-카르복시알데히드 (65.2 mg, 0.59 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 중간체 5.1.16 (117.9 mg, 0.30 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (439 mg, 2.07 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리딘 (350 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고 유기층을 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일 (32.2 mg, 22%)로서 화합물 12.1.57을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.70 (dt, J 6.5, 17 Hz, 1H), 2.81 (dt, J 4.5, 17 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.27 (br s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 11.12, 13.11, 14.41, 22.43, 39.69, 43.65, 46.30, 49.22, 56.12, 60.71, 61.03, 67.59, 107.92, 121.56, 126.55, 129.87, 130.31, 132.67, 133.31, 136.29, 140.75, 145.12, 150.85, 151.79, 171.51; (+) LRESIMS m/z 493.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.58: N,N-디에틸-4-{5,6,7-트리메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

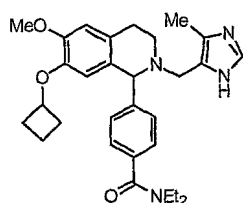


2-페닐-이미다졸-4-카르복시알데히드 (92.6 mg, 0.54 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 중간체 5.1.16 (107.7 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (400 mg, 1.89 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리딘 (350 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동

안 교반하였다. 1 N의 NaOH (5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고 유기층을 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (95:5의 EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일 (33 mg, 22%)로서 화합물 12.1.58을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.51-3.62 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 7H), 7.87 (d, *J* 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.12, 14.45, 22.51, 39.70, 43.67, 46.18, 49.68, 56.09, 60.70, 61.03, 66.58, 107.94, 121.56, 125.43, 126.50, 128.46, 128.90, 129.91, 130.76, 132.78, 136.08, 140.72, 144.76, 146.76, 147.07, 150.89, 151.73, 171.64; (+) LRESIMS *m/z* 555.25 [M+H]⁺.

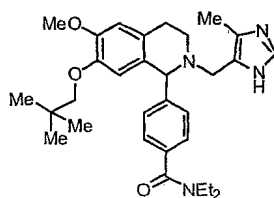
화합물 12.1.59: 4-{7-(시클로부틸옥시)-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 중간체 7.1.5 (18 mg, 0.044 mmol) 및 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (5.8 mg, 0.052 mmol, 1.2 당량)의 용액에 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (11.1 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.5 mL)으로 급냉시키고 분리하였다. 유기상을 염수 (1 x 2 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하였다. 여과물에 ps-스캐빈저를 첨가하고, 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피로 무색 오일로서 화합물 12.1.59 (22 mg, 0.04 mmol, 99%)를 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 1.10 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.91 (br s, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.60 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.33-7.55 (m, 4H), 8.20 (s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 503 [M+H]⁺.

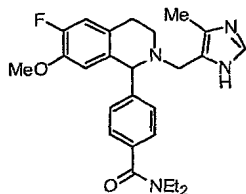
화합물 12.1.60: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(네오펜틸옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



1,2-디클로로메탄 (2 mL) 중 중간체 7.1.4 (18 mg, 0.0424 mmol), 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (5.8 mg, 0.052 mmol, 1.2 당량)의 용액에 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (11.1 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.5 mL)으로 급냉시키고 분리하였다. 유기상을 염수 (1 x 2 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하였다. 여과물에 ps-스캐빈저를 첨가하고, 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 화합물 12.1.60 (15 mg, 0.0029 mmol, 68%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 0.89 (s, 9H), 1.00 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H), 8.18 (s, 1H). (+) LRESIMS m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

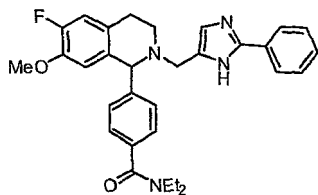
화합물 12.1.61: N,N-디에틸-4-{6-플루오로-7-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



4-메틸-이미다졸-5-카르복시알데히드 (37 mg, 0.34 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중 중간체 4.2.1 (60 mg, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (250 mg, 1.18 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리딘온 (200 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (2.5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고 유기층을 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (63:30:7의 CHCl_3 : EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일 (57.3 mg, 76%)로서 화합물 12.1.61을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.70 (dt, J 4.5, 16.5 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 3.36 (d, J 13.5 Hz, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.58 (d, J 14 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.26 (d, J 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J 12 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 8.95 (br s, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.07, 14.40, 27.67, 39.70, 43.63, 46.36, 49.29, 56.55, 67.49, 114.23, 115.73 (d, J 17.6 Hz), 126.60, 127.19, 127.89 (d, J 5.8 Hz), 129.57, 129.84, 133.05, 133.15, 136.39, 145.16, 145.92 (d, J 11.4 Hz), 150.34, 152.30, 171.48; (+) LRESIMS m/z 451.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 12.1.62: N,N-디에틸-4-{6-플루오로-7-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

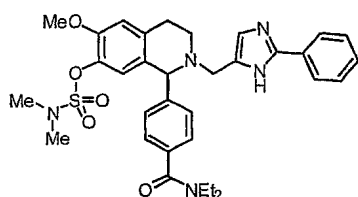


2-페닐-이미다졸-4-카르복시알데히드 (58 mg, 0.34 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중 중간체 4.2.1 (60 mg, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (250 mg, 1.18 mmol)를 첨가한 후, N-메틸-2-피롤리딘온 (200 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 1 N의 NaOH (2.5 mL)를 첨가하고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고 유기층을 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축시키고 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (63:30:7의 CHCl_3 :EtOAc:MeOH)로 정제하여 오일 (65 mg, 75%)로서 화합물 12.1.62를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.10

(br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.71 (dt, J 5.0, 16.5 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 6.22 (d, J 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J 11.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 7H), 7.87 (d, J 8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.13, 14.41, 27.78, 39.76, 43.69, 46.19, 50.51, 56.49, 66.34, 114.17, 115.74 (d, J 17.6 Hz), 125.48, 126.54, 127.84 (d, J 5.5 Hz), 128.45, 128.88, 129.84, 130.75, 133.14, 136.11, 144.70, 145.83 (d, J 11.4 Hz), 146.80, 150.30, 152.25, 171.64; (+) LRESIMS m/z 513.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

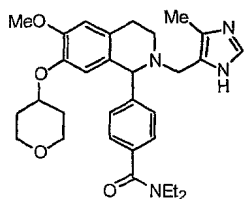
화합물 12.1.63: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 디메틸술폰아메이트



중간체 8.3.1 (53 mg, 0.11 mmol) 및 2-페닐이미다졸-4-카르보알데히드 (48 mg, 0.28 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에 용해시키고 10분 동안 실온에서 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (120 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 토실히드라진 수지 (0.37 g, 1.5 mmol/g) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 DCM으로 2회 세척하였다. 여과물을 1 M의 수산화나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물의 플래쉬 크로마토그래피로 목적하는 생성물 (36 mg, 0.06 mmol, 53%)을 수거하였다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO): 1.02, 1.15 (2 brs, 6H), 2.72 (s, 6H), 3.04 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.38 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.58 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.98 (d, J 8.0 Hz, 2H). (+) LRESIMS m/z 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

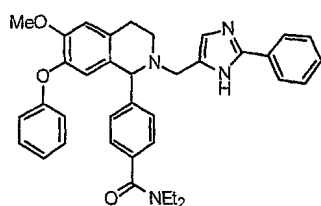
화합물 13.1.1: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드



무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 중간체 5.1.12 (44 mg, 0.124 mmol) 및 테트라히드로-4H-피란-4-올 (0.248 mmol, 25.3 mg, 23.6 μL)의 용액을 새로 제조된 베타인 [다이소프로필아조디카르복실레이트 (50 mg, 0.247 mmol, 49 μL)]를 무수 디클로로메탄 (1.5 mL) 중 트리페닐포스핀 (65 mg, 0.248 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가함]에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후 실온에서 20시간 동안 더 교반하고, 그 후에 물 (2 mL)로 급냉시키고 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고, 농축시키고, 다음 단계에 사용하기 전에 진공하에 건조시켰다. 정제된 화합물 (70%, 50 mg, 0.079 mmol)을 무수 디클로로에탄 (2 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (12 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, 5분 후에 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (68 mg, 0.327 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 mL)으로 급냉시키고 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 화합물 13.1.1 7 mg (0.0131 mmol, 17%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (br s, 3H), 1.28 (br s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.32 (br s, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.50 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 9.54, 11.90, 13.23, 27.90, 31.78, 31.89, 39.70, 43.80, 47.22, 49.39, 55.28, 64.89, 64.93, 68.09, 73.80, 111.15, 115.01, 126.03, 129.15, 129.81, 129.87, 133.31, 135.80, 144.38, 146.30, 146.68, 172.46. (+) LRESIMS m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

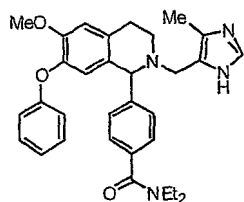
화합물 14.1.1: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-페녹시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



실온에서 중간체 10.2.1 (60 mg, 0.1132 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (4 N, 1 mL) 중 염산 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 질소 스트림으로 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 잔여물을 1,2-디클로로에탄 (3 mL)에 재용해시키고 이 용액 1.5 mL를 또다른 플라쉬에 옮겼다. 이 용액에 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (약 2 당량, 0.12 mmol, 20 mg)를 첨가한 후, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (4 당량, 0.24 mmol, 50 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반한 후 포화 중탄산나트륨 수용액으로 급냉시키고 디클로로메탄 (15 mL x 2)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고 여과물을 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 SiO_2 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14.1.1 19.3 mg (0.0329 mmol, 총 수율 58%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (br s, 3H), 1.28 (br s, 3H), 2.68-3.16 (br m, 4H), 3.22 (br s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85-7.36 (m, 12H), 7.86 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.13, 14.44, 28.81, 39.69, 43.71, 46.99, 50.26, 56.10, 66.70, 110.84, 112.67, 114.77, 116.46, 122.12, 125.57, 126.51, 128.78, 128.97, 129.53, 129.78, 130.23, 131.63, 136.21, 142.65, 144.32, 146.47, 150.37, 158.47, 171.58. (+) LRESIMS m/z 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

화합물 14.1.2: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-페녹시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

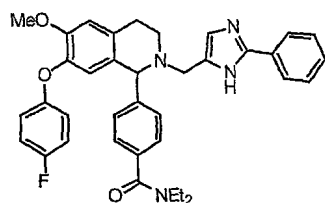


실온에서 중간체 10.2.1 (30 mg, 0.06 mmol)에 1,4-디옥산 (4 N, 0.5 mL) 중 염산 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 질소 스트림으로 농축시키고 진공하에서 건조시켰다. 잔여물을 1,2-디클로로에탄 (1.5 mL)에 재용해시키고 이 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (약 2 당량, 0.12 mmol, 12 mg)를 첨가한 후, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (4 당량, 0.24 mmol, 50 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반한 후 포화 중탄산나트륨 수용액으로 급냉시키고 디클로로메탄 (15 mL x 2)으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 중합체 지지된 히드라진과 함께 2시간 동안 교반함으로써 과량의 알데히드를 제거하였다. 중합체를 여과하고 여과물을 농축시키고 진공하에서 건

조시켰다. 생성물을 SiO₂ 컬럼 및 MeOH/DCM (10:90)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로
서 화합물 14.1.2 17.9 mg (0.034 mmol, 60%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (br s, 3H), 1.18 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.50-2.98 (br m, 4H), 3.10 (br s, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.49 (br s, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.68-7.20 (m, 9H), 7.26 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.97, 13.09, 14.42, 28.70, 39.65, 43.68, 46.96, 49.24, 56.20, 67.66, 106.00, 112.63, 115.47, 116.47, 122.02, 126.57, 129.91, 130.26, 131.76, 132.93, 136.34, 142.69, 145.32, 150.37, 150.37, 171.51. (+) LRESIMS *m/z* 525 (M+H)⁺.

화합물 14.1.3: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

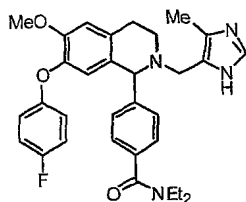


실온에서 중간체 10.2.2 (50 mg, 0.111 mmol)에 1,4-디옥산 (1 mL) 중 염화수소 (4 M) 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림으로 제거한 후 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 무수 1,2-디클로로에탄 (1.5 mL), 2-페닐-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (1.2 당량, 0.1332 mmol, 19 mg) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3 당량, 0.333 mmol, 70 mg)에 재용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 더 교반한 후 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.5 mL)으로 급냉시키고 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 상을 분리하고 유기층을 염수 (1 x 2 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 PS-히드라진과 함께 교반하여 과량의 알데히드를 2시간 동안 제거한 후 여과하고 여과물을 농축시키고, 플래쉬 정제로 무색 오일로서 화합물 14.1.3 28 mg (0.046 mmol, 41%)을 얻

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 1.70-3.05 (m, 4H), 3.25 (br m, 3H), 3.58 (br m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.72-7.92 (m, 13H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.09, 14.39, 28.58, 39.70, 43.65, 47.06, 50.09, 56.19, 66.70, 112.64, 115.97 (d, *J* 24 Hz), 117.93 (d, *J* 8 Hz), 121.44, 125.77, 126.62, 129.09, 129.69, 131.28, 132.00, 136.41, 143.29, 143.40, 146.36, 150.22, 154.24, 158 (d, *J* 240 Hz), 171.18. (+) LRESIMS *m/z* 605 [M+H]⁺.

었다.

화합물 14.1.4: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

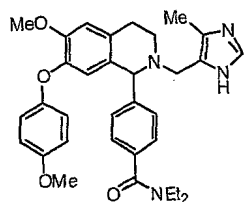


실온에서 중간체 10.2.2 (100 mg, 0.223 mmol)에 1,4-디옥산 (4 M, 1 mL) 중 염화수소 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림으로 제거한 후 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 무수 1,2-디클로로에탄 (1.5 mL)에 재용해시켰다. 이 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (1.5 당량, 0.3345 mmol, 37 mg) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3 당량, 0.669 mmol, 125 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 더 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액 (0.5 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하였다. 유기상을 분리하고

염수 (1 x 2 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 PS-히드라진과 함께 교반하여 과량의 알데히드를 2시간 동안 제거한 후 여과하고 여과물을 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로써 화합물 14.1.4 42.5 mg (0.078 mmol, 35%)을 얻었다.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.05 (br m, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.90 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.61 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.74 (m, 2 x 1H), 6.88 (m, 2 x 1H), 7.28-7.38 (m, 4H). ¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.53, 13.09, 14.38, 28.61, 39.72, 43.67, 47.11, 49.00, 56.19, 67.79, 112.61, 115.96 (d, *J* 23 Hz), 117.98 (d, *J* 8 Hz), 121.52, 126.58, 129.91, 131.57, 132.40, 136.42, 143.27, 145.10, 150.19, 154.30, 158.23 (d, *J* 240 Hz), 171.51. (+) LRESIMS *m/z* 543 [M+H]⁺.

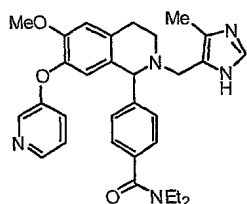
화합물 14.1.5: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(4-메톡시페녹시)-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



실온에서 중간체 10.2.3 (38 mg, 0.068 mmol)에 1,4-디옥산 (4 M, 1 mL) 중 염화수소 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림을 적용함으로써 제거한 후 진공하에서 제거하였다. 건조된 잔여물을 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에 재용해시켰다. 이 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (9 mg, 0.0816 mmol, 1.2 당량) 및 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (43 mg, 0.2036 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 mL)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2 x 5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14.1.5 (11 mg, 0.020 mmol, 29%)를 얻었다.

¹HNMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.10 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.58 (br m, 1H), 2.78 (br m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.07 (br m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 3.36 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.59 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.73 (s, 3H), 7.22-7.35 (m, 5H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.94, 13.12, 14.44, 28.46, 39.67, 43.67, 46.88, 49.13, 55.87, 56.24, 67.53, 112.49, 114.74, 118.26, 120.71, 126.52, 129.79, 130.79, 132.91, 136.30, 144.17, 145.25, 149.95, 151.76, 155.89, 171.52. (+) LRESIMS *m/z* 555 [M+H]⁺.

화합물 14.1.6: N,N-디에틸-4-[6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-(피리딘-3-일옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일]벤자미드

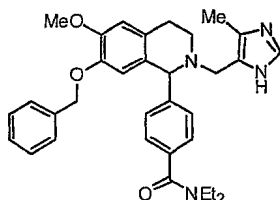


실온에서 중간체 10.2.4 (52 mg, 0.097 mmol)에 1,4-디옥산 (4 M, 1 mL) 중 염화수소 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림을 적용함으로써 제거한 후 진공하에서 제거하였다. 건조된 잔여물을 1,2-디클로로

에탄 (5 mL)에 재용해시켰다. 이 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (13 mg, 0.1176 mmol, 1.2 당량) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (62 mg, 0.294 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 mL)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수 (2 x 5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14.1.6 (8 mg, 0.015 mmol, 14%)을 얻었다.

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (br s, 3H), 1.33 (br s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.21 (br s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.59 (br s, 2H), 3.67 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.12-8.00 (m, 8H), 8.18 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 9.42, 11.89, 13.18, 28.47, 39.73, 43.80, 49.42, 53.61, 55.18, 67.96, 112.77, 122.14, 124.43, 126.20, 129.78, 130.98, 133.37, 136.06, 137.59, 141.00, 142.11, 145.98, 150.22, 156.00, 172.33. (+) LRESIMS *m/z* 526 [M+H]⁺.

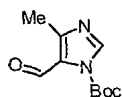
화합물 15.1.1: 4-{7-(벤질옥시)-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



0°C에서 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 트리페닐포스핀 (147 mg, 0.56 mmol) 및 디에틸아조디카르복실레이트 (DIAD, 113 mg, 0.56 mmol)의 용액에, 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 중간체 10.1.1 (85 mg, 0.187 mmol) 및 벤질 알콜 (120 mg, 0.2072 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 물 (1 mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었고, 이를 진공하에서 건조시켜 다음 단계에 사용하였다. 건조된 물질 (86.4 mg, 0.1588 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL) 중 염산 (4 M)으로 1시간 동안 탈보호한 후, 과량의 시약 및 용매를, 건조될 때까지 질소 스트림을 적용함으로써 제거하였다. 잔여물을 진공하에서 1시간 동안 더 건조시킨 후, 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에 재용해시켰다. 이 용액에 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스알데히드 (21 mg, 0.1905 mmol, 1.2 당량) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.1 mg, 0.576 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 mL)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 2 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 화합물 15.1.1 (16 mg, 0.0297 mmol, 19%)을 얻었다.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.56 (br m, 1H), 2.77 (br m, 1H), 2.90 (br m, 1H), 3.03 (br m, 1H), 3.27 (br s, 2H), 3.38 (d, *J* 13 Hz, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.38 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.60 (d, *J* 13 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.93, 13.12, 14.44, 27.89, 39.71, 43.68, 46.75, 49.02, 56.19, 67.37, 71.60, 111.84, 115.29, 126.59, 127.66, 127.83, 128.03, 128.66, 128.80, 130.31, 133.05, 136.22, 137.26, 145.32, 146.59, 148.86, 171.54. (+) LRESIMS *m/z* 539 [M+H]⁺.

중간체 16.1.1: TERT-부틸 5-포르밀-4-메틸-1H-이미다졸-1-카르복실레이트



실온에서 무수 메탄올 (15 mL) 중 4-메틸-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (757 mg, 6.88 mmol)의 용액에 디-*t*-부틸카르보네이트 (1.5 g, 6.88 mmol) 및 트리에틸아민 (1.12 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 물 (10 mL)로 급냉시키고, EtOAc (100 mL)로 추출하고, 0.1%의 염산 (3 x 10 mL), 물 (2 x 20 mL)로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 백색 고형물로서 중간체 16.1.1 550 mg (2.62 mmol, 38%)을 얻었다.

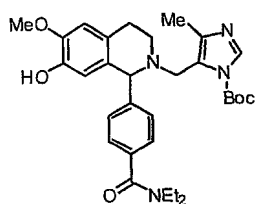
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (s, 9H), 2.80 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 11.57, 28.11 (3C), 87.40, 136.54, 137.99, 138.41,

147.32, 187.42. (+) LRESIMS *m/z* 211 (M+H)⁺.

중간체 16.2.1: TERT-부틸 4-{[1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-7-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸}-5-메틸-1H-이미다졸-1-카르복실레이트



무수 1,2-디클로로에탄 (8 mL) 중 중간체 5.1.12 (100 mg, 0.282 mmol)의 용액에 중간체 16.1.1 (1.1 당량, 0.311 mmol, 65 mg) 및 트리아세톡시보로히드라이드 (3 당량, 0.846 mmol, 178 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (3 mL)으로 급냉시키고, 상을 분리하였다. 유기상을 물 (2 x 3 mL), 염수 (1 x 3 mL)로 세척하였다. 과량의 알데히드를 중합체 지지된 히드라진 수지 스캐빈저로 1시간 동안 제거하였다. 수지를 여과하고 여과물을 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 고형물로서 중간체 16.2.1 105 mg (0.229 mmol, 81%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (br s, 3H), 1.23 (br s, 3H),

1.61 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.70-3.70 (brm, 10H), 3.82 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.25 (s,

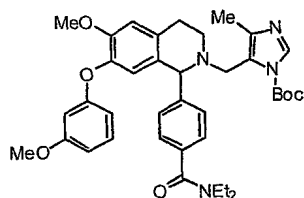
1H), 6.56 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.98, 13.00,

14.10, 28.16, 28.54, 39.10, 43.80, 47.77, 50.80, 53.64, 56.06, 67.83, 85.37, 110.56,

114.83, 126.66, 129.95, 136.50, 137.10, 143.99, 145.62, 148.13, 171.48. (+)

LRESIMS *m/z* 459 (M+H)⁺.

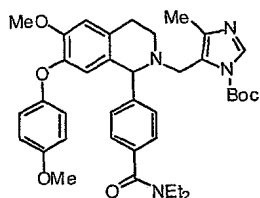
중간체 16.3.1: TERT-부틸 4-{[1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-7-(3-메톡시페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸}-5-메틸-1H-이미다졸-1-카르복실레이트



무수 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 중간체 16.2.1 (100 mg, 0.1824 mmol)의 용액에 구리(II) 아세테이트 (66 mg, 0.365 mmol, 2 당량), 3-메톡시페닐 붕소산 (55 mg, 0.365 mmol, 2 당량), 분자체 (40 mg, 4A) 및 트리에틸아민 (36.8 mg, 0.365 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 실리카층을 통해 여과하고 실리카층을 메탄올/디클로로메탄 (1:99, 20 mL) 용액으로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔여물을 실리카 겔럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 중간체 16.3.1 (25 mg, 0.038 mmol, 21%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (br s, 3H), 1.25 (br, 3H), 2.60 (br s, 9H), 2.50 (br m, 3H), 2.42-2.83 (br m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.32-6.38 (s, 8H), 6.51-7.38 (br m, 8H). (+) LRESIMS m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

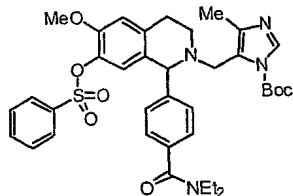
중간체 16.3.2: TERT-부틸 4-{[1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-7-(4-메톡시페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]메틸}-5-메틸-1H-이미다졸-1-카르복실레이트



무수 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 중간체 16.2.1 (100 mg, 0.1824 mmol)의 용액에 구리(II) 아세테이트 (66 mg, 0.365 mmol, 2 당량), 4-메톡시페닐 붕소산 (55 mg, 0.365 mmol, 2 당량), 분자체 (40 mg, 4A) 및 트리에틸아민 (36.8 mg, 0.365 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 실리카층을 통해 여과하고 실리카층을 메탄올/디클로로메탄 (1:99, 20 mL) 용액으로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔여물을 실리카 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로서 중간체 16.3.2 (28 mg, 0.0428 mmol, 23%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (br s, 3H), 1.25 (br, 3H), 1.60 (s, 9H), 2.35 (br s, 3H), 2.50-3.06 (br m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 3.55 (br m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.20 (br s, 2H), 6.65-8.00 (m, 8H). (+) LRESIMS m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

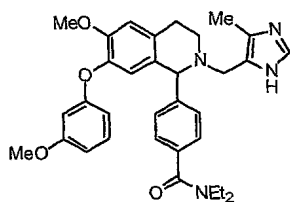
중간체 16.3.3: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-{[5-메틸-1-(1-네오펜틸비닐)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 벤젠술포네이트



0°C에서 무수 디클로로메탄 (0.25 mL) 중 중간체 16.2.1 (50 mg, 0.0912 mmol) 및 벤젠술포닐 클로라이드 (17.6 mg, 0.1 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.015 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고, 물 (1 x 5 mL), 희석된 염산 용액 (0.01 M) (1 x 5 mL), 물 (1 x 5 mL), 염수 (1 x 5 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 중간체 16.3.3 15 mg (0.0218 mmol, 24%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (br s, 3H), 1.28 (br s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.48-7.89 (m, 10H). (+) LRESIMS m/z 690 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 16.4.1: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(3-메톡시페녹시)-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

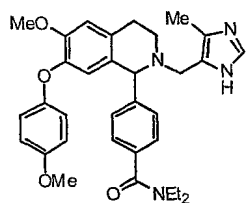


1,4-디옥산 (4 M, 0.5 mL) 중 염산 용액을 화합물 중간체 16.3.1 (15 mg, 0.023 mmol)에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 건조될 때까지 질소 스트림을 적용함으로써 용매를 증발시키고, 그 후에 1시간 동안 진공에서 더 증발시켰다. 잔여물을 무수 디에틸 에테르 중에서 5분 동안 (1 x 1 mL) 교반하고 여과하였다. 불용성 화합물을 새로운 무수 에틸 에테르 (1 x 1 mL)로 세척하여 회백색 고형물로서 화합물 16.4.1 (3.0 mg, 0.0050 mmol, 22%)을 얻었다.

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD):

δ 1.10 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.60 (m, 4H), 3.26 (br s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.10-7.98 (m, 8H), 8.90 (br s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 555 [M+H]⁺.

화합물 16.4.2: N,N-디에틸-4-{6-메톡시-7-(4-메톡시페녹시)-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

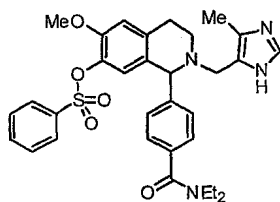


1,4-디옥산 (4 M, 0.5 mL) 중 염산 용액을 화합물 중간체 16.3.2 (15 mg, 0.023 mmol)에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 건조될 때까지 질소 스트림을 적용함으로써 용매를 증발시키고, 그 후에 1시간 동안 진공하에서 더 증발시켰다. 잔여물을 무수 디에틸 에테르 중에서 5분 동안 (1 x 1 mL) 교반하고 여과하였다. 불용성 화합물을 새로운 무수 에틸 에테르 (1 x 1 mL)로 세척하여 회백색 고형물로서 화합물 16.4.2 (3.8 mg, 0.0064 mmol, 28%)를 얻었다.

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD):

δ 1.12 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.60 (m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.30-7.80 (m, 8H), 8.85 (br s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 555 [M+H]⁺.

화합물 16.4.3: 1-{4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐}-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 벤젠술포네이트

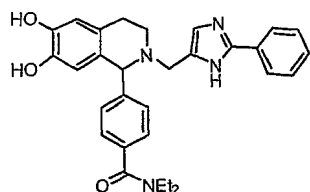


1,4-디옥산 (4 M, 0.5 mL) 중 염산 용액을 화합물 중간체 16.3.3 (15 mg, 0.0218 mmol)에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 건조될 때까지 질소 스트림을 적용함으로써 용매를 증발시키고, 그 후에 1시간 동안 진공

하에서 더 증발시켰다. 잔여물을 무수 디에틸 에테르 중에서 5분 동안 (1 x 1 mL) 교반하고 여과하였다. 불용성 화합물을 새로운 무수 에틸 에테르 (1 x 1 mL)로 세척하여 희백색 고형물로서 화합물 16.4.3 (12.36 mg, 0.0197 mmol, 90%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1.16 (br s, 3H), 1.26 (br, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40-3.75 (m, 9H), 3.25 (br s, 2H), 6.50-7.75 (br s, 9H), 8.95 (br s, 1H). (+) LRESIMS *m/z* 591 [M+H]⁺.

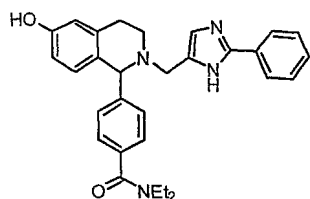
화합물 17.1.1: 4-{6,7-디히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



화합물 12.1.9 (75 mg, 0.14 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해시키고 붕소 트리브로마이드 (42 ul, 0.43 mmol)를 DCM (1 mL) 중의 용액으로서 -78°C에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 이 온도에서 30분 동안 더 교반한 후, 메탄올 (1.5 mL)을 0°C에서 첨가하였다. 물을 첨가한 후에 수성층을 pH 7로 조정하고 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피로 백색 포말 (49 mg, 0.10 mmol, 71%)을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): 1.10 (brm, 6H), 2.92 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 5.60 (brs, 1H), 6.08, 6.62 (2 s, 2H), 7.40-7.56 (m, 7H), 8.00 (d, *J* 7.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 11.14, 13.43, 14.03, 28.07, 39.69, 43.67, 46.67, 49.48, 56.04, 56.06, 67.48, 111.2, 112.0, 126.5, 129.9, 127.2, 127.3, 129.3, 130.2, 136.1, 133.3, 145.9, 147.6, 147.7, 171.8. (+) LRESIMS *m/z* 341 (100), 497 (35).

화합물 17.1.2: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

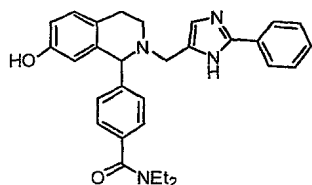


화합물 12.1.10 (0.50 g, 1.01 mmol)을 DCM (20 mL)에 용해시키고 붕소 트리브로마이드 (294 ul, 3.03 mmol)를 DCM (5 mL) 중의 용액으로서 -78°C에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 이 온도에서 30분 동안 더 교반한 후, 메탄올 (1.5 mL)을 0°C에서 첨가하였다. 물을 첨가한 후에 수성층을 pH 7로 조정하고 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피로 백색 포말 (0.33 g, 0.69 mmol, 69%)을 수거하였다.

¹H NMR (500 MHz, D₆-DMSO): 1.03 (brs, 6H), 2.60-3.60 (m, 10H), 4.79 (s, 1H), 6.42-6.55 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.28-7.43 (m, 6H), 7.90 (d, *J* 3.5 Hz, 2H), 9.20 (brs, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, D₆-DMSO): δ 29.0, 43.8, 47.8, 66.1, 108.3, 116.2, 117.2, 125.5, 126.6, 126.7, 128.7, 129.4, 125.6, 129.0, 131.2, 136.1, 136.5, 145.9, 156.2,

171.5. (+) LRESIMS *m/z* 495 [M+H]⁺.

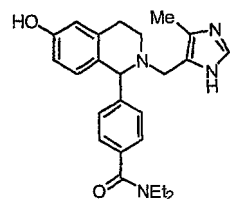
화합물 17.1.3: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



디클로로메탄 (10 mL) 중 화합물 12.1.11 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 붕소 트리브로마이드 (69 μ L, 0.71 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 2시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 그 후에 포화 탄산수소나트륨 (25 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (5/95의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 황색 고형물로서 화합물 17.1.3 (70 mg, 72%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.05, 1.26 (2 br s, 6H), 2.56, 2.66, 2.86, 3.07 (m, 4H), 3.19 (br s, 2H), 3.41 (d, J 14 Hz, 1H), 3.55 (br s, 2H), 3.56 (d, J 14 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.64 (d, J 8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.87 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J 8 Hz, 2H), 7.08 (d, J 8 Hz, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.75 (m, 2H). (+) LRESIMS m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

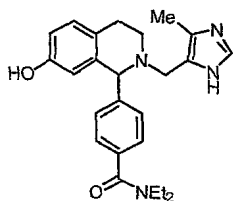
화합물 17.1.4: N,N-디에틸-4-[1,2,3,4-테트라히드로-6-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀린-1-일]벤자미드



화합물 12.1.21 (0.48 g, 1.11 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, -78°C로 냉각시키고, 붕소 트리브로마이드 (DCM 중 1.0 M, 5.6 mL, 5.6 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. MeOH (2 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 건조될 때까지 농축시키는 과정을 반복하고 (x2), 생성된 잔여물을 EtOAc (20 mL)와 NaHCO_3 (10 mL) 사이에서 분별하고, 유기물질을 EtOAc (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (10:1의 CHCl_3 :MeOH)로 정제하여 담황색 고형물로서 화합물 17.1.4 (240 mg, 52%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.03 (br s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.30 (br s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.53 (d, J 14 Hz, 1H), 3.57 (d, J 14 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 7.26 (d, J 8 Hz, 2H), 7.31 (d, J 8 Hz, 2H), 7.27 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 8.9, 12.8, 14.0, 27.6, 39.6, 43.8, 46.5, 48.6, 66.3, 113.6, 114.2, 126.0, 126.6, 126.9, 129.2, 129.4, 132.9, 135.0, 136.1, 144.1, 155.6, 169.8. (+) LRESIMS m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

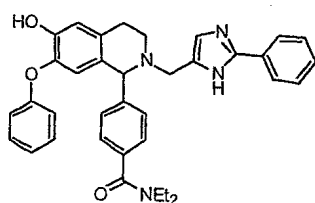
화합물 17.1.5: N,N-디에틸-4-{7-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



디클로로메탄 (10 mL) 중 화합물 12.1.44 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 붕소 트리브로마이드 (77 μ L, 0.81 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 2.5시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 그 후에, 포화 탄산수소나트륨 (20 mL) 및 디클로로메탄 (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 와트만 1PS 필터지를 통해 여과하였다. 용매를 유기상으로부터 진공에서 제거하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (1/9의 메탄올/클로로포름)로 정제하여 황색 고형물로서 화합물 17.1.5 (48 mg, 50%)를 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (br s, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (br s, 2H), 3.43 (br s, d, J 14.5 Hz, 3H), 3.54 (d, J 14.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 6.10 (d, J 2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J 2, 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J 8 Hz, 2H), 7.36 (d, J 8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H). (+) LRESIMS m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

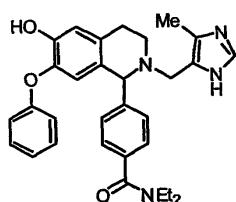
화합물 17.1.6: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-7-페녹시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



무수 디클로로메탄 (0.2 mL) 중 화합물 14.1.1 (19.3 mg, 0.0329 mmol)의 용액에 붕소 트리브로마이드 (0.2 mL) 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후 2시간 동안 실온으로 가온하였다. 질소 스트림을 적용함으로써 용매를 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (5 mL)에 재용해시키고, 중탄산나트륨 수용액 (1 x 2 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 화합물 17.1.6 3.1 mg (0.0074 mmol)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 0.96 (br s, 3H), 1.13 (br s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.13 (br s, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.83-7.75 (m, 14H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 11.87, 13.16, 28.08, 40.00, 43.70, 67.19, 116.37, 121.96, 125.27, 126.08, 128.49, 128.72, 129.22, 129.82, 130.37, 132.00, 135.88, 141.76, 146.00, 148.00, 158.00, 172.37. (+) LRESIMS m/z 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

화합물 17.1.7: N,N-디에틸-4-{6-히드록시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-7-페녹시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

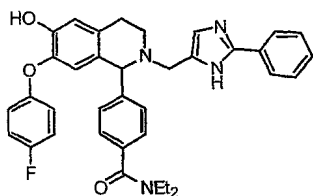


무수 디클로로메탄 (0.2 mL) 중 화합물 14.1.2 (14.3 mg, 0.0269 mmol)의 용액에 붕소 트리브로마이드 (0.2 mL) 용액을 -78°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후 2시간 동안 실온으로 가온하였다. 질소 스트림을 적용함으로써 용매를 제거하였다. 잔여물을 EtOAc (5 mL)에 재용해시키고, 중탄산나트륨 수용액 (1 x 2 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 화합물 17.1.7 3.8 mg (0.0074 mmol)을 얻었다.

^1H

NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.07 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.24 (br s, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.74 (br m, 2H), 6.96 (t, J 8.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J 8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 9.43, 11.90, 13.17, 28.04, 39.70, 43.81, 49.34, 68.10, 116.13, 116.35, 121.23, 121.95, 126.06, 129.21, 129.58, 129.75, 131.71, 133.29, 135.89, 141.72, 146.12, 147.57, 158.45, 172.39. (+) LRESIMS m/z 511 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

화합물 17.1.8: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

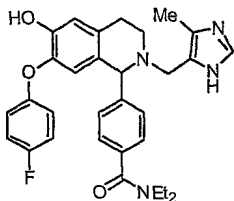


무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 화합물 14.1.3 (15 mg, 0.0248 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시킨 후, 이 용액에 붕소 트리브로마이드 (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 추가로 2시간 동안 실온으로 가온하였다. 질소 스트림으로 과량의 용매 및 시약을 반응으로부터 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 재용해시키고, 디클로로메탄을 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 x 5 mL), 염수 (2 x 5 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 화합물 17.1.8 6.5 mg (0.011 mmol, 44%)을 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD):

δ 1.09 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.25 (br s, 3H), 3.55 (br s, 4H), 3.70 (br d, 2H), 4.65 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.75 (m, 14H). (+) LRESIMS m/z 591 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

화합물 17.1.9: N,N-디에틸-4-{7-(4-플루오로페녹시)-6-히드록시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드

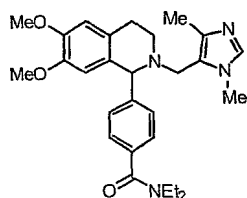


무수 디클로로메탄 (0.3 mL) 중 화합물 14.1.4 (10 mg, 0.0184 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시킨 후, 이 용액에 붕소 트리브로마이드 (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 추가로 2시간 동안 실온으로 가온

하였다. 질소 스트림으로 과량의 용매 및 시약을 반응으로부터 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (10 mL)에 재용해시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 x 2 mL), 염수 (2 x 2 mL)로 세척한 후, MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 5.87 mg (0.011 mmol, 60%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 0.97 (br s, 3H), 1.40 (br s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.48 (dd, J 9.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J 16.2 Hz, 1H), 2.88 (br m, 1H), 3.04 (br m, 1H), 3.14 (br s, 2H), 3.22 (d, J 14 Hz, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.51 (d, J 14 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.53 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): δ 9.24, 11.89, 13.17, 39.71, 43.78, 49.23, 68.07, 115.52 (d, J 23.6 Hz), 116.21, 117.80, 120.88, 126.10, 127.76, 128.73, 129.49, 129.75, 131.68, 133.29, 135.97, 142.15, 145.90, 147.49, 154.46, 158.24, 172.32. (+) LRESIMS m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

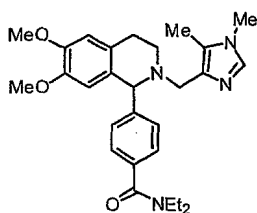
화합물 18.1.1: 4-{2-[(1,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



메틸 요오다이드 (8.3 μL , 18.9 mg, 0.133 mmol)를 무수 DMF (4 mL) 중 화합물 12.1.19 (56 mg, 0.121 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 오일 (7.26 mg, 0.182 mmol) 중 수소화나트륨의 60% 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 DCM (10 mL)으로 희석하고 염수 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 세척하였다. 잔여물을 SiO_2 컬럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (60:39:1의 헥산:DCM:MeOH)로 정제하여 위치 이성질체의 혼합물 (30 mg, 52%)을 얻었고 이를 YMC-Pack Diol (5 μm) 반-정제용 (150 x 10 mm) HPLC 컬럼 상에서 3 mL/분의 정조성 용출법 (60:40:0.1의 헥산:에탄올:DIEA)을 사용하여 HPLC에 의해 추가로 분리하였다. 화합물 18.1.1은 순수한 형태로 6.15분에 무색 오일 (15.9 mg, 53%)로서 용출되었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.72 (dt, J 4.6, 16 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.24 (br s, 2H), 3.28 (d, J 14 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.35 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 12.32, 12.87, 14.02, 28.10, 31.98, 39.64, 43.56, 46.44, 47.53, 56.06, 56.09, 68.60, 111.17, 111.99, 123.58, 126.58, 127.39, 129.34, 129.86, 136.55, 136.94, 137.64, 145.65, 147.52, 147.98, 171.30; (+) LRESIMS m/z 477.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 499.00 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

화합물 18.1.2: 4-{2-[(1,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



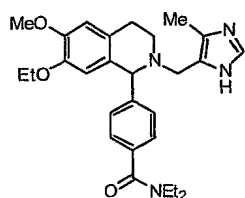
메틸 요오다이드 (8.3 μL , 18.9 mg, 0.133 mmol)를 무수 DMF (4 mL) 중 화합물 12.1.19 (56 mg, 0.121 mmol)의 교반 용액에 첨가한 후, 오일 (7.26 mg, 0.182 mmol) 중 수소화나트륨의 60% 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간

동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 DCM (10 mL)으로 희석하고 염수 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 세척하였다. 잔여물을 SiO₂ 컬럼 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (60:39:1의 헥산:DCM:MeOH)로 정제하여 위치 이성질체의 혼합물 (30 mg, 52%)을 얻었고 이를 YMC-Pack Diol (5 μ m) 반-정제용 (150 x 10 mm) HPLC 컬럼 상에서 3 mL/분의 정 조성 용출법 (60:40:0.1의 헥산:에탄올:DIEA)을 사용하여 HPLC에 의해 추가로 분리하였다. 화합물 18.1.2는 순수한 형태로 6.89분에 무색 오일 (6 mg, 20%)로서 용출되었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 1.12 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.84 (br s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.36 (d, J 8 Hz, 2H), 7.45 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 8.59, 13.13, 14.48, 28.11, 31.74, 39.90, 43.59, 47.66, 51.13, 56.07, 67.66, 111.16, 111.90, 126.64, 126.95, 130.15, 133.50, 135.79, 136.61, 147.51, 147.98, 171.40; 2D NMR (600 MHz, CDCl₃): (+) LRESIMS m/z 477.00 [M+H]⁺, 499.00 [M+Na]⁺.

화합물 19.1.1: 4-{7-에톡시-6-메톡시-2-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드

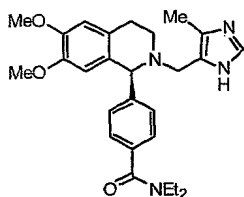


무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 트리페닐포스핀 (3 당량, 0.194 mmol, 50.8 mg)의 용액에 디이소프로필아조디카르복실레이트 (DIAD, 3 당량, 0.194 mmol, 39.2 mg, 38 μ L)를 0°C에서 첨가하였다. 5분 후에, 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 무수 에탄올 (1.5 당량, 0.097 mmol, 4.5 mg, 5.7 μ L) 및 화합물 12.1.26 (1 당량, 0.0647 mmol, 29 mg) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물은 초기에는 투명하였으나 빙수조를 제거한 후에는 혼탁해졌으며 이를 밤새 교반하였다. 그 후에 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 급냉시키고 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (1 x 5 mL), 염수 (1 x 5 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 화합물 19.1.1 10 mg (0.021 mmol, 32%)을 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 1.28 (t,

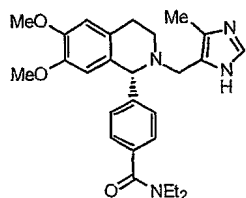
J 7 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25-3.10 (m, 4H), 3.21 (br s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.78 (q, J 7 Hz, 2H), 4.95 (br s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.28-7.60 (m, 4H), 7.89 (br s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 10.90, 15.00, 16.50, 17.00, 26.30, 39.80, 43.90, 46.50, 47.80, 56.10, 64.80, 66.70, 111.50, 113.80, 126.00, 127.50, 127.80, 130.50, 132.00, 137.80, 146.00, 148.10, 171.10. (+) LRESIMS m/z 477 (M+H)⁺.

화합물 20.1.1: 4-{(1S)-6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



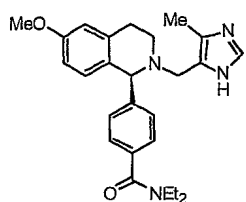
화합물 12.1.19의 키랄 분리를 1.0 mL/분의 유속으로, 0.1%의 디소프로필아민과 함께 90:10의 헥산/에탄올의 정조성 용출법을 사용하여 CHIRALCEL ODH 분석용 (250 x 4.6 mm) HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.1.1은 순수한 형태로 11.5분에 무색 오일로서 용출되었다. (+)LRESIMS m/z 463 $[M+H]^+$

화합물 20.2.1: 4-{(1R)-6,7-디메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}-N,N-디에틸벤자미드



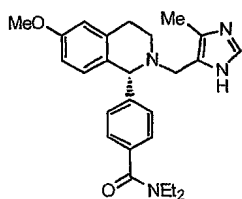
화합물 12.1.19의 키랄 분리를 1.0 mL/분의 유속으로, 0.1%의 디소프로필아민과 함께 90:10의 헥산/에탄올의 정조성 용출법을 사용하여 CHIRALCEL ODH 분석용 (250 x 4.6 mm) HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.2.1은 순수한 형태로 15.5분에 무색 오일로서 용출되었다. (+)LRESIMS m/z 463 $[M+H]^+$

화합물 20.1.2: N,N-디에틸-4-{(1S)-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



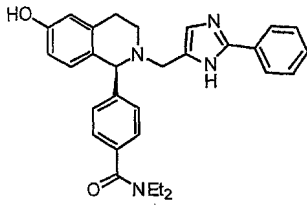
화합물 12.1.21의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.1.2는 순수한 형태로 7.9분에 무색 오일로서 용출되었다. [알파 D]^{29°C} +59.51 ± 1.38; (+) LRESIMS m/z 433 $[M+H]^+$.

화합물 20.2.2: N,N-디에틸-4-{(1R)-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



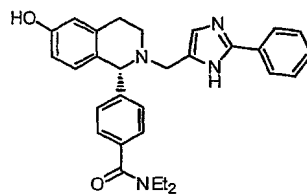
화합물 12.1.21의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.2.2는 순수한 형태로 9.8분에 오일로서 용출되었다. [알파D]^{29°C} -54.90±0.64; (+) LRESIMS m/z 433 $[M+H]^+$

화합물 20.1.3: N,N-디에틸-4-{(1S)-6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



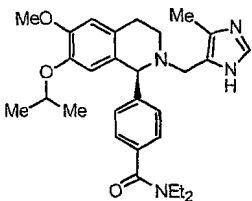
화합물 17.1.2 (CJ3.35-3)의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.1.3은 순수한 형태로 28분에 무색 오일로서 용출되었다. $[\alpha]_D^{29} + 83.40 \pm 0.97$

화합물 20.2.3: N,N-디에틸-4-((1R)-6-히드록시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



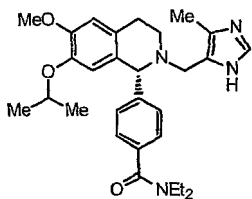
화합물 17.1.2 (CJ3.35-3)의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.2.3은 순수한 형태로 21분에 무색 오일로서 용출되었다. $[\alpha]_D^{29} - 76.56 \pm 0.91$

화합물 20.1.4: N,N-디에틸-4-((1S)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



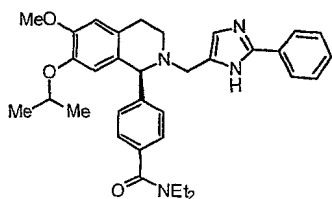
화합물 12.1.39의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.1.4는 순수한 형태로 10분에 무색 오일로서 용출되었다. $[\alpha]_D^{28} + 20.65 \pm 1.78$; (+) LRESIMS m/z 491.29 $[M+H]^+$

화합물 20.2.4: N,N-디에틸-4-((1R)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



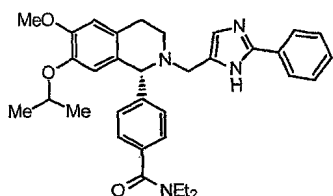
화합물 12.1.39의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.2.4는 순수한 형태로 14분에 무색 오일로서 용출되었다. $[\alpha]_D^{28} - 15.52 \pm 1.07$; (+) LRESIMS m/z 491.29 $[M+H]^+$

화합물 20.1.5: N,N-디에틸-4-{(1S)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



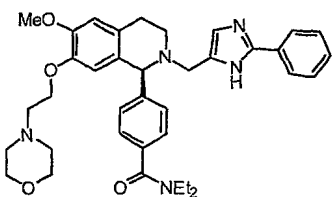
화합물 12.1.42의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.1.5는 순수한 형태로 21.5분에 무색 오일로서 용출되었다. [알파D]^{28℃} + 62.20±1.33; (+) LRESIMS *m/z* 553.305 [M+H]⁺

화합물 20.2.5: N,N-디에틸-4-{(1R)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



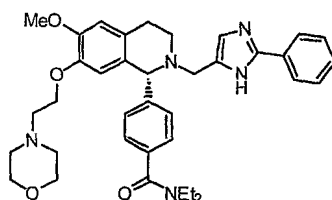
화합물 12.1.42의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.2.5는 순수한 형태로 18분에 무색 오일로서 용출되었다. [알파D]^{28℃} -47.82±1.35; (+) LRESIMS *m/z* 553.305 [M+H]⁺

화합물 20.1.6: N,N-디에틸-4-{(1S)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



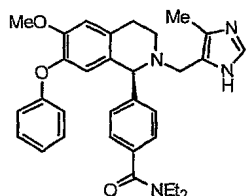
화합물 12.1.43의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.1.6은 26.5분에 무색 오일로서 용출되었다. [알파D]^{28℃} + 34.53±1.53

화합물 20.2.6: N,N-디에틸-4-{(1R)-6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-1-일}벤자미드



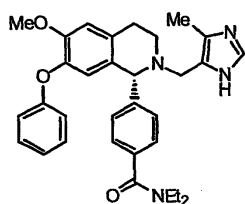
화합물 12.1.43의 키랄 분리를 정조성 용출법 (90:10:0.1의 헥산:EtOH:DIEA)을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 4.6 mm) 분석용 HPLC 컬럼 상에서 실시하였다. 화합물 20.2.6은 22분에 무색 오일로서 용출되었다. [알파D]^{28℃}-12.58±1.85

화합물 20.1.7: N,N-디에틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드



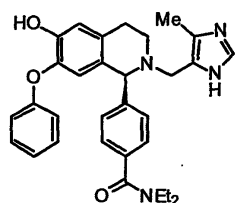
10 mL/분의 유속으로, 90:10:1 (헥산:EtOH:디에틸아민)의 정조성 용출법을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 25 mm) 정제용 HPLC 컬럼 상에서 실시한 화합물 14.1.2의 키랄 분리에서 화합물 20.1.7을 25.5분의 체류 시간으로 얻었다. [알파D]^{25℃}+18.70±1.86. (+)LRESIMS *m/z* 497 [M+H]⁺

화합물 20.2.7: N,N-디에틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드



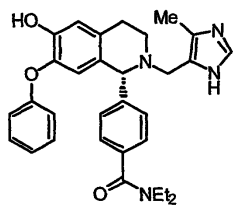
10 mL/분의 유속으로, 90:10:1 (헥산:EtOH:디에틸아민)의 정조성 용출법을 사용하여 CHIRALCEL ODH 정제용 (250 x 25 mm) HPLC 컬럼 상에서 실시한 화합물 14.1.2의 키랄 분리에서 화합물 20.2.7을 35.2분의 체류 시간으로 얻었다. [알파D]^{25.3℃}-25.56±2.84. (+)LRESIMS *m/z* 497 [M+H]⁺

화합물 20.1.8: N,N-디에틸-4-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로-6-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드



10 mL/분의 유속으로, 85:15:1 (헥산:EtOH:디에틸아민)의 정조성 용출법을 사용하여 CHIRALCEL ODH (250 x 25 mm) 정제용 HPLC 컬럼 상에서 실시한 화합물 17.1.7의 키랄 분리에서 화합물 20.1.8을 14.5분의 체류 시간으로 얻었다. (+)LRESIMS *m/z* 511 [M+H]⁺

화합물 20.2.8: N,N-디에틸-4-[(1R)-1,2,3,4-테트라히드로-6-히드록시-2-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-1-이소퀴놀리닐]-벤자미드



10 mL/분의 유속으로, 85:15:1 (헥산:EtOH:디에틸아민)의 정조성 용출법을 사용하여 CHIRALCEL ODH 정제용 (250 x 25 mm) HPLC 컬럼 상에서 실시한 화합물 17.1.7의 키랄 분리에서 화합물 20.2.8을 20.4분의 체류 시간으로 얻었다. (+) LRESIMS m/z 511 $[M+H]^+$