



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0056081
(43) 공개일자 2017년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) B01J 23/75 (2006.01)
C07D 491/153 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
B01J 23/75 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0159018
(22) 출원일자 2015년11월12일
심사청구일자 2015년11월12일

(71) 출원인
강원대학교산학협력단
강원도 춘천시 강원대학길 1 (효자동)

(72) 발명자
이필호
강원도 춘천시 강원대학길 1 강원대학교 화학과
백용현
강원도 춘천시 강원대학길 1 화학과 (효자동, 강원대학교)

전봉근
강원도 춘천시 강원대학길 1 강원대학교 화학과

(74) 대리인
특허법인 플러스

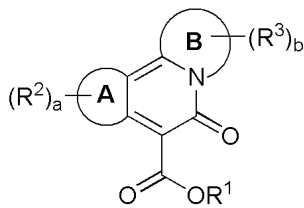
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 피리도아이소퀴놀리논 유도체의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 피리도아이소퀴놀리논 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, A 고리, B 고리, R¹, R², R³, a 및 b는 각각 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07D 491/153 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0018355

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 리더연구자사업(창의적연구사업)

연구과제명 후기 전이금속 촉매를 이용한 유기분자의 선택적 변환과 응용

기 여 율 1/1

주관기관 강원대학교

연구기간 2011.04.15 ~ 2020.02.29

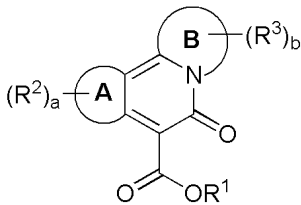
명세서

청구범위

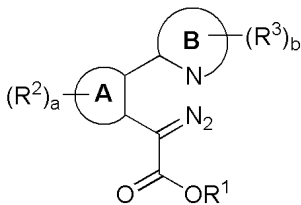
청구항 1

코발트 촉매와 일산화탄소 존재 하에서, 하기 화학식 2로 표시되는 피리디닐디아아조아세테이트 유도체를 카보닐레이션 및 분자내 고리화 반응시켜 화학식 1의 피리도아이스퀴놀리논 유도체를 제조하는 방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



[상기 화학식 1 및 2에서,

A 고리 및 B고리는 각각 독립적으로 (C6-20)방향족 고리 또는 (C3-C20)헤테로방향족 고리이고;

R¹은 (C1-C20)알킬이고;

R² 및 R³는 각각 독립적으로 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로(C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시카보닐, 할로겐, (C6-20)아릴, (C6-20)아릴(C1-C20)알킬, 시아노 또는 (C1-C20)알킬카보닐이거나, 상기 R² 및 R³는 각각 인접한 치환체와 서로 연결되어 융합고리 또는 다중 융합고리를 형성할 수 있고 상기 형성된 융합고리 또는 다중 융합고리의 -CH₂-는 -C(=O)-로 치환되어 융합고리 또는 다중 융합고리 내에 케톤기를 형성할 수 있으며, 상기 융합고리 또는 다중 융합고리는 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로(C1-C20)알킬, (C6-20)아릴 및 (C6-20)아릴(C1-C20)알킬로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.]

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 코발트 촉매는 Co(OAc)₂ · 4H₂O [OAc = acetate], Co(acac)₂ [acac = acetylacetonate], CoCl₂ · 6H₂O, CoBr₂ · xH₂O, CoSO₄ · 7H₂O, Co(NO₃)₂ · 6H₂O, Co(PPh₃)₂Cl₂ 및 Co₂(CO)₈에서 선택되는 하나 또는 둘 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 코발트 촉매는 상기 화학식 2의 피리디닐디아아조아세테이트 유도체 1 몰에 대해 0.01 내지 0.30 몰 범위로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

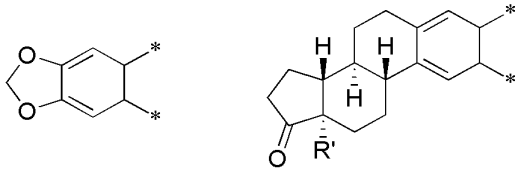
제 1항에 있어서,

상기 반응은 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 아세토나이트릴 및 톨루엔으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 유기 용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 A고리는 벤젠, 나프탈렌, 티오펜 또는 하기 구조에서 선택되는 고리이고;



R' 은 (C1-C10)알킬이고;

B고리는 피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린 또는 피리미딘인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

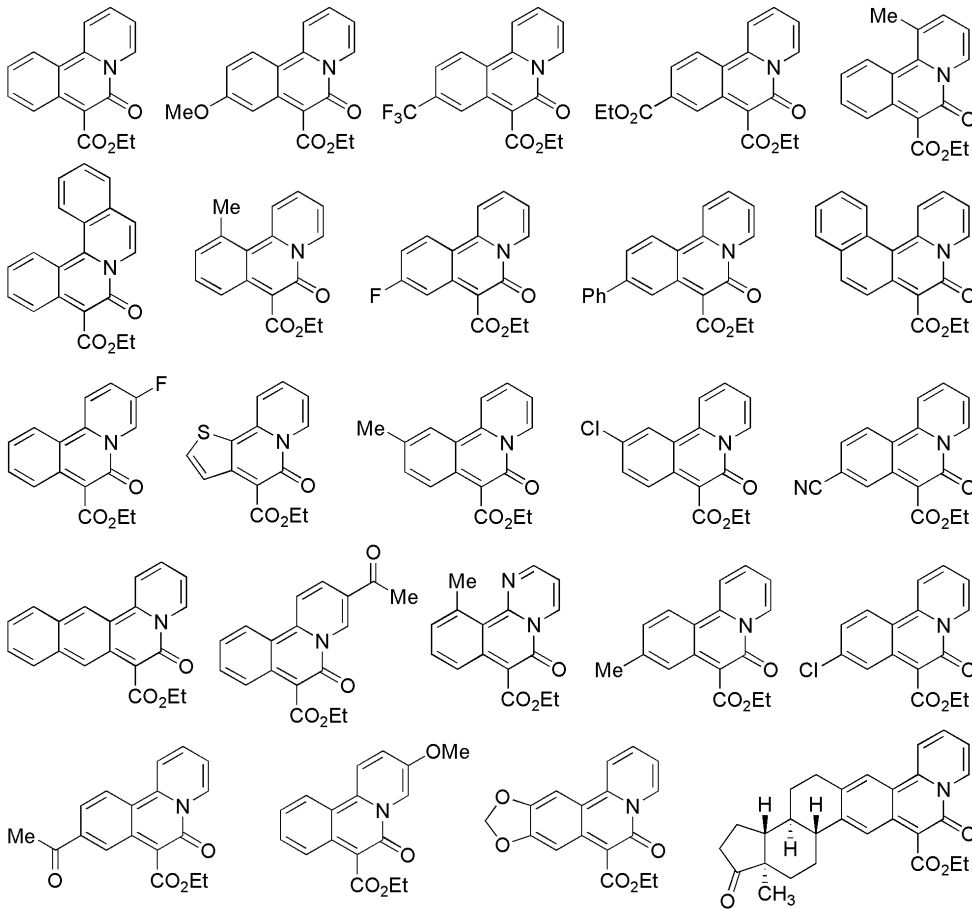
제 1항에 있어서,

R¹은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이고; R² 및 R³는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, 트리플루오로메틸, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 메틸카보닐, 에틸카보닐, 페닐, 바이페닐, 나프틸 또는 벤질이고; a 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1의 정수인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제 5항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

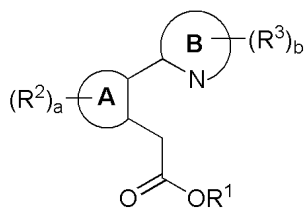


청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 화학식 2의 피리디닐다이아조아세테이트 유도체는 하기 화학식 3의 피리디닐 아릴 아세테이트 유도체를 토 실아자이드(TsN₃)와 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

[화학식 3]



[상기 화학식 3에서, A 고리, B 고리, R¹, R², R³, a 및 b는 청구항 제1항에서의 정의와 동일하다.]

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 피리도아이소퀴놀린 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 금속카벤의 카보닐레이션은 유기화학에서 매우 중요하다. 그 중 팔라듐 촉매를 사용한 카보닐레이션 반응은 카 보닐 작용기를 갖는 물질을 합성하는데 많이 이용되는 방법이며 그 외 망간, 철, 백금, 로듐, 코발트에 대해서

도 보고되었지만 높은 압력과 온도를 요구하는 반응들이 대부분이었다.

[0003] 최근 콘주게이션 다각고리 화합물은 전자, 광전자 및 자기적 성질의 다양성 때문에 많은 주목을 받고 있다. 또한 새로운 고리가 포함된 콘주게이션 다각고리 화합물은 물리적 특성이 바뀌기 때문에 이에 따른 새로운 합성법의 개발은 매우 중요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0004] (비특허문헌 0001) Frank Glorius, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 4508
 (비특허문헌 0002) Frank Glorius, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 10975

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명에서는 피리디닐다이아조아세테이트 유도체를 출발물질로 하여 코발트 촉매 존재 하에 일산화탄소와 카보닐레이션 및 분자내 고리화 반응을 통하여 피리도아이소퀴놀리논 유도체를 합성하고자 한다.

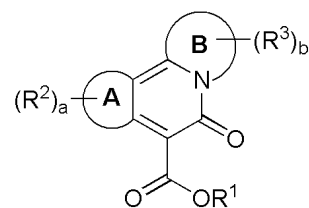
[0006] 이에 본 발명에서는 이용하기 쉽고 효과적인 합성법을 개발하고자, 다양한 기질의 2-페닐피리딘에서 유도된 피리디닐다이아조아세테이트 유도체로부터 분자내 카보닐레이션을 이용하여 좀 더 효과적인 방법으로 다치환된 피리도아이소퀴놀리논 유도체를 합성하고자 하였으며, 이러한 전자, 광전자 및 자기적 특징 또는 형광을 띄는 화합물을 합성하는데 더 효과적인 합성법으로 유용하게 적용될 것이라고 예상한다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 코발트 촉매를 사용한 분자내 고리화 반응을 통해 피리도아이소퀴놀리논 유도체를 제조하는 제조 방법을 제공하는데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

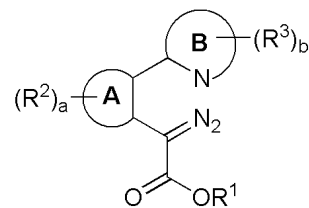
[0008] 본 발명은 하기 화학식 1의 피리도아이소퀴놀리논 유도체의 제조방법으로서, 하기 화학식 2로 표시되는 피리디닐다이아조아세테이트 유도체를 코발트 촉매와 일산화탄소 존재 하에서 카보닐레이션 및 분자내 고리화 반응시켜 하기 화학식 1의 피리도아이소퀴놀리논 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] [화학식 2]



[0012]

[0013] [상기 화학식 1 및 화학식 2에서,

[0014] A 고리 및 B고리는 각각 독립적으로 (C6-20)방향족 고리 또는 (C3-C20)헤테로방향족 고리이고;

[0015] R¹은 (C1-C20)알킬이고;

[0016] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로(C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시카보닐, 할로젠, (C6-20)아릴, (C6-20)아릴(C1-C20)알킬, 시아노 또는 (C1-C20)알킬카보닐이거나, 상기 R^2 및 R^3 는 각각 인접한 치환체와 서로 연결되어 융합고리 또는 다중 융합고리를 형성할 수 있고 상기 형성된 융합고리 또는 다중 융합고리의 $-CH_2-$ 는 $-C(=O)-$ 로 치환되어 융합고리 또는 다중 융합고리 내에 케톤기를 형성할 수 있으며, 상기 융합고리 또는 다중 융합고리는 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로(C1-C20)알킬, (C6-20)아릴 및 (C6-20)아릴(C1-C20)알킬로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

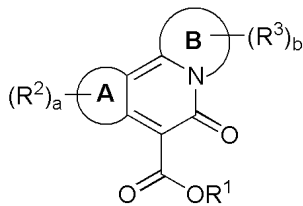
[0017] a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.]

[0019] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0020] 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가진다. 또한, 종래와 동일한 기술적 구성 및 작용에 대한 반복되는 설명은 생략하기로 한다.

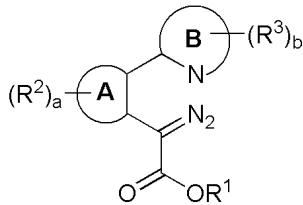
[0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 피리도아이소퀴놀린 유도체의 제조방법으로서, 코발트 촉매 및 일산화탄소 가스 존재 하, 하기 화학식 2로 표시되는 피리디닐다이아조아세테이트 유도체를 카보닐레이션 및 분자내 고리화 반응시켜 하기 화학식 1의 피리도아이소퀴놀린 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] [화학식 2]



[0025]

[0026] [상기 화학식 1 및 화학식 2에서,

[0027] A 고리 및 B고리는 각각 독립적으로 (C6-20)방향족 고리 또는 (C3-C20)헤테로방향족 고리이고;

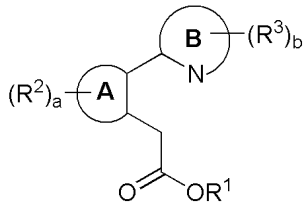
[0028] R^1 은 (C1-C20)알킬이고;

[0029] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로(C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시카보닐, 할로젠, (C6-20)아릴, (C6-20)아릴(C1-C20)알킬, 시아노 또는 (C1-C20)알킬카보닐이거나, 상기 R^2 및 R^3 는 각각 인접한 치환체와 서로 연결되어 융합고리 또는 다중 융합고리를 형성할 수 있고 상기 형성된 융합고리 또는 다중 융합고리의 $-CH_2-$ 는 $-C(=O)-$ 로 치환되어 융합고리 또는 다중 융합고리 내에 케톤기를 형성할 수 있으며, 상기 융합고리 또는 다중 융합고리는 (C1-C20)알킬, (C1-C20)알콕시, 할로(C1-C20)알킬, (C6-20)아릴 및 (C6-20)아릴(C1-C20)알킬로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

[0030] a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.]

[0031] 또한, 상기 화학식 2의 피리디닐다이아조아세테이트 유도체는 하기 화학식 3의 피리디닐 아릴 아세테이트 유도체를 토실아자이드(TsN_3)와 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 한다.

[0032] [화학식 3]



[0033]

[0034] [상기 화학식 3에서, A 고리, B고리, R¹, R², R³, a 및 b는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.]

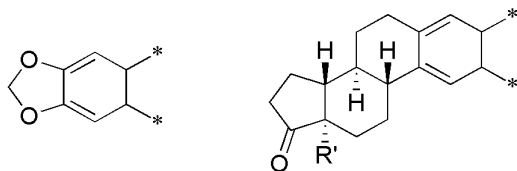
[0036] 본 발명에 기재된 「알킬」 및 「알콕시」는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함한다.

[0037] 본 발명에 기재된 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 상기 아릴기의 구체적인 예로서는 페닐, 나프틸, 비페닐, 인덴닐(indenyl), 플루오레닐, 페난트레닐, 안트라세닐, 트라이페닐레닐, 피레닐, 크라이세닐, 나프타세닐과 같은 방향족 그룹을 포함한다.

[0038] 본 발명에 기재된 「방향족 고리」는 하나 이상의 고리를 포함하는 탄화수소로 이루어진 방향족 시스템으로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함한다. 구체적인 예로는 벤젠, 나프탈렌, 안트라센 등이 있다.

[0039] 본 발명에 기재된 「헤테로방향족 고리」는 3~20개의 탄소 원자를 갖고, O, S 또는 N으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 갖는 방향족 모노시클릭 또는 다중시클릭 고리 시스템이다. 구체적인 예로는 피라진, 이소티아졸, 옥사졸, 피라졸, 피롤, 피리다진, 티에노피리미딘, 퓨란, 퀴나졸리닐, 피리딘, 티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린 등이 있다.

[0040] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1 및 2에서 A고리는 벤젠, 나프탈렌, 티오펜 또는 하기 구조에서 선택되는 고리이고;



[0041]

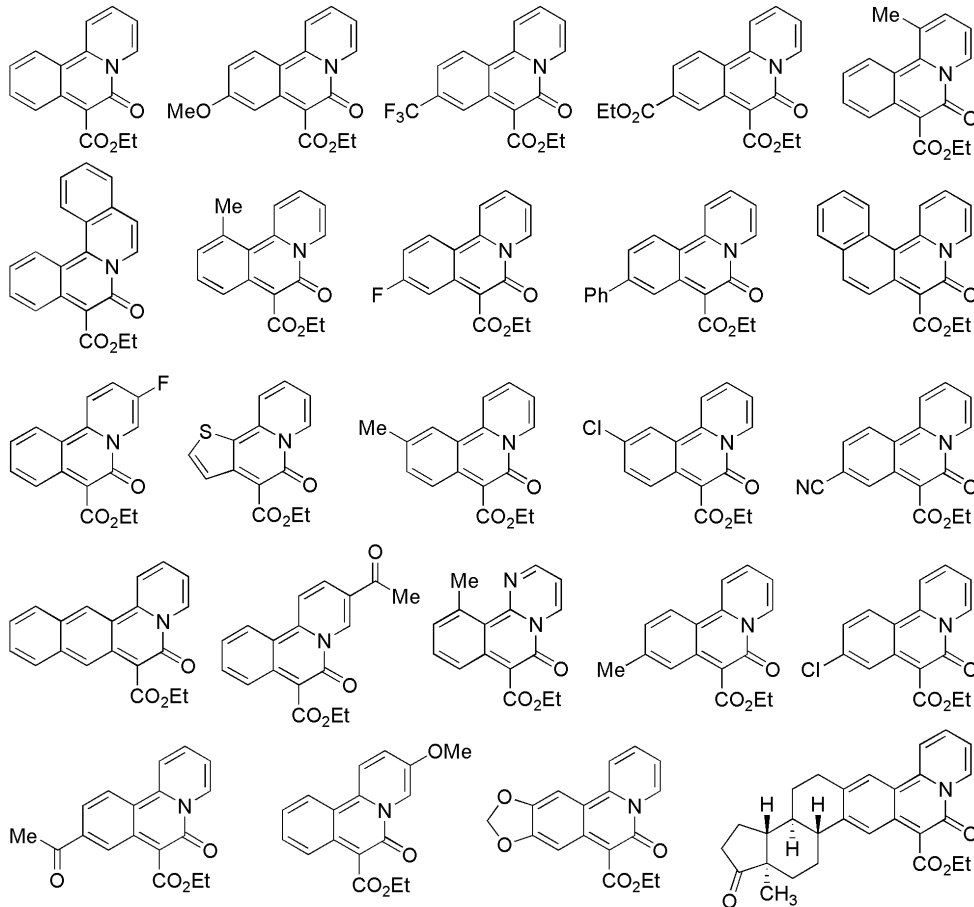
[0042] R¹은 (C1-C10)알킬이고; B고리는 피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린 또는 피리미딘 일 수 있다.

[0043] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1 및 2에서 R¹은 (C1-C10)알킬이고; R² 및 R³는 각각 독립적으로 (C1-C10)알킬, (C1-C10)알콕시, 할로(C1-C10)알킬, (C1-C10)알콕시카보닐, 할로젠, (C6-C14)아릴, (C6-20)아릴(C1-C20)알킬, 시아노 또는 (C1-C10)알킬카보닐이고; a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수일 수 있다.

[0044] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1 및 2에서 R¹은 (C1-C7)알킬이고; R² 및 R³는 각각 독립적으로 (C1-C7)알킬, (C1-C7)알콕시, 할로(C1-C7)알킬, (C1-C7)알콕시카보닐, 할로젠, (C6-C12)아릴, (C6-12)아릴(C1-C7)알킬, 시아노 또는 (C1-C7)알킬카보닐이고; a 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1의 정수일 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1 및 2에서 보다 더 구체적으로, R¹은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이고; R² 및 R³는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, 트리플루오로메틸, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 메틸카보닐, 에틸카보닐, 페닐, 바이페닐, 나프틸 또는 벤질이고; a 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1의 정수 일 수 있다.

[0046] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 피리도아이소퀴놀린은 유도체는 하기 구조에서 선택될 수 있으나, 이에 한정이 있는 것은 아니다.



[0047]

[0049] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 피리도아이소퀴놀린 유도체의 제조방법은 코발트 촉매와 일산화탄소 존재 하에 간단한 공정과 온화한 조건에서 높은 수율 및 순도의 생성물인 피리도아이소퀴놀린 유도체를 얻을 수 있는 매우 효과적인 방법이다.

[0050] 본 발명의 일 실시예에 따른 코발트(Co)촉매는 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [OAc = acetate], $\text{Co}(\text{acac})_2$ [acac = acetylacetonate], $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoBr}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 등에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 보다 바람직하게는 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 일 수 있다.

[0051] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 코발트 촉매의 양은 상기 화학식 2로 표시되는 피리디닐디아자세테이트 유도체 1몰을 기준으로 0.01 내지 0.30 몰, 바람직하게는 0.02 내지 0.15몰일 수 있다. 상기 코발트 촉매를 상기 범위로 사용하여야 높은 수율로 화학식 1의 피리도아이소퀴놀린 유도체를 제조할 수 있으며, 상기 범위를 벗어나는 경우 수율 및 경제성이 저하될 수 있다.

[0052] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 반응은 유기 용매 하에서 이루어질 수 있으며, 상기 반응물질을 용해할 수 있는 것이라면 유기용매에 제한을 둘 필요는 없다. 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 유기용매는 구체적으로 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 다이옥산(1,4-dioxane), 아세토나이트릴(acetonitrile), 톨루엔(toluene) 또는 이들의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 톨루엔을 사용할 수 있다.

[0053] 본 발명의 일 실시예에 따라 상기 반응은 상온에서 수행될 수 있으며, 반응시간은 반응물질, 용매의 종류 및 용매의 양에 따라 달라질 수 있으며, TLC 등을 통하여 출발물질인 상기 화학식 2의 피리디닐디아자세테이트 유도체가 완전히 소모됨을 확인한 후 반응을 완결시킨다. 반응이 완결되면 감압 하에서 용매를 증류시킨 후, 관 크로마토그래피 등의 통상의 방법을 통하여 목적물을 분리 정제할 수 있다.

발명의 효과

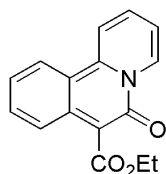
[0054] 본 발명에 따른 피리도아이소퀴놀린 유도체는 콘쥬게이션 다각고리 화합물로, 전자, 광전자 및 자기적 성질의 다양성을 가지고 있다. 또한 본 발명에 따른 피리도아이소퀴놀린 유도체의 제조방법은 코발트 촉매와 일산화

탄소를 이용하여 분자내 카보닐레이션 반응을 통해 높은 수율과 간단한 실험과정으로 다 치환된 피리도아이소퀴놀린 유도체를 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성을 보다 구체적으로 설명하지만, 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 여기에 국한된 것은 아니다.

[0056] [실시예 1] 에틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

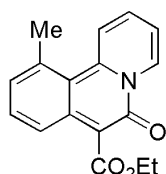


[0057]

[0058] 반응용기에 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (53.5 mg, 0.2 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.4 mg, 0.004 mmol), 톨루엔 (toluene, 1.75 mL)를 넣고 일산화탄소 버블링을 1분간 시킨 후 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피(acetone:MC = 1:4)를 통해 분리하여, 목적 화합물인 에틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (95%, 50.8 mg)를 얻었다.

[0059] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.66 (td, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0061] [실시예 2] 에틸-11-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 11-methyl-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

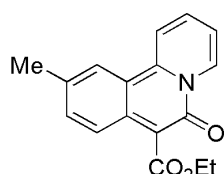


[0062]

[0063] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(3-methyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (56.3 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-11-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (87%, 47.0 mg)를 얻었다.

[0064] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0066] [실시예 3] 에틸-10-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 10-methyl-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

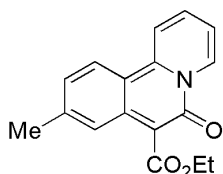


[0067]

[0068] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(4-methyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (56.3 mg, 0.2 mmol) 를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-10-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (80%, 45.0 mg)를 얻었다.

[0069] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0071] [실시예 4] 에틸-9-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 9-methyl-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

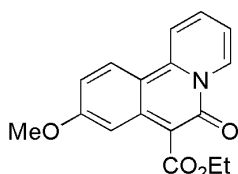


[0072]

[0073] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(5-methyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (56.3 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-9-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (91%, 51.2 mg)를 얻었다.

[0074] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0076] [실시예 5] 에틸-9-메톡시-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 9-methoxy-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

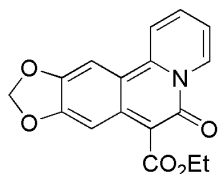


[0077]

[0078] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(5-methoxy-2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (59.5 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-9-메톡시-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (81%, 48.0 mg)를 얻었다.

[0079] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.86 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0081] [실시예 6] 에틸-6-옥소-6H-[1,3]다이옥소[4,5,-g]피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

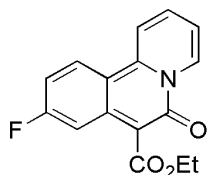


[0082]

[0083] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(6-(pyridin-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetate (62.3 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-6-옥소-6H-[1,3]다이옥소[4,5,-g]피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (80%, 50.0 mg)를 얻었다.

[0084] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (dq, $J = 6.7$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.60 (td, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0086] [실시예 7] 에틸-9-플루오로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 9-fluoro-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

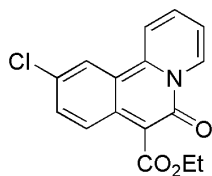


[0087]

[0088] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(5-fluoro-2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (57.13 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-9-플루오로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (88%, 50.6 mg)를 얻었다.

[0089] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0091] [실시예 8] 에틸-10-클로로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 10-chloro-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

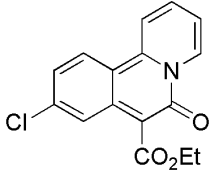


[0092]

[0093] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl ethyl 2-(4-chloro-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-2-diazoacetate (60.3 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-10-클로로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (91%, 55.0 mg)를 얻었다.

[0094] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0096] [실시예 9] 에틸-9-클로로-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 9-chloro-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

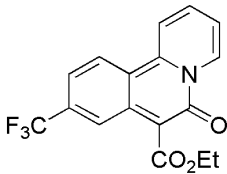


[0097]

[0098] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-(5-chloro-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-2-diazoacetate (56.3 mg, 0.2 mmol) 를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-9-클로로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (87%, 47.0 mg)를 얻었다.

[0099] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0101] [실시예 10] 에틸-6-옥소-9-(트리플루오로메틸)-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-9-(trifluoromethyl)-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

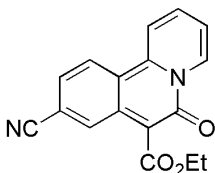


[0102]

[0103] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (67.1 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-6-옥소-9-(트리플루오로메틸)-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (70%, 47.0 mg)를 얻었다.

[0104] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0106] [실시예 11] 에틸-9-시아노-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 9-cyano-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

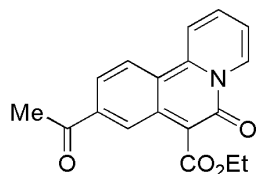


[0107]

[0108] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-(5-cyano-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-2-diazoacetate (58.5 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-9-시아노-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (72%, 42.0 mg)를 얻었다.

[0109] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 7.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0111] [실시예 12] 에틸-9-아세틸-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 9-acetyl-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

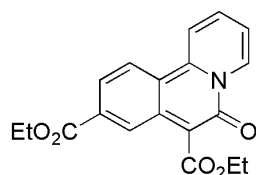


[0112]

[0113] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-(5-acetyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-2-diazoacetate (61.9 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-9-아세틸-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (84%, 52.0 mg)를 얻었다.

[0114] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0116] [실시예 13] 디에틸-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7,9-다이카복실레이트 (diethyl 6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7,9-dicarboxylate)의 제조

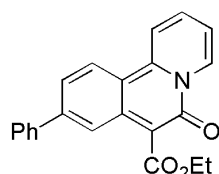


[0117]

[0118] 반응용기에 ethyl 3-(1-diazo-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4-(pyridin-2-yl)benzoate (67.9 mg, 0.2 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (10.3 mg, 0.03 mmol), 톨루엔 (toluene, 1.75 mL)를 넣고 일산화탄소 버블링을 1분간 시킨 후 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피(acetone:MC = 1:4)를 통해 분리하여, 목적 화합물인 디에틸-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7,9-다이카복실레이트 (94%, 64.0 mg)를 얻었다.

[0119] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0121] [실시예 14] 에틸-6-옥소-9-페닐-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-9-phenyl-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조



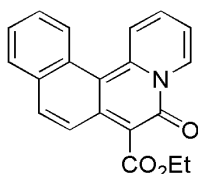
[0122]

[0123] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(4-(pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)acetate (68.7 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반

응시켜 목적 화합물인 에틸-6-옥소-9-페닐-6*H*-피리도[2,1,*a*]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (85%, 58.5 mg)를 얻었다.

[0124] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.57 (td, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 4.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0126] [실시예 15] 에틸-6-옥소-6*H*-벤조[*h*]피리도[2,1,*a*]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-6*H*-benzo[*h*]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

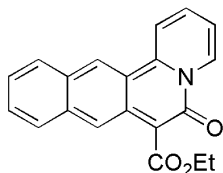


[0127]

[0128] 반응용기에 ethyl 2-diazo-2-(1-(pyridin-2-yl)naphthalen-2-yl)acetate (63.5 mg, 0.2 mmol), $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (3.4 mg, 0.01 mmol), 톨루엔 (toluene, 1.75 mL)를 넣고 일산화탄소 버블링을 1분간 시킨 후 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피(acetone:MC = 1:4)를 통해 분리하여, 목적 화합물인 에틸-6-옥소-6*H*-벤조[*h*]피리도[2,1,*a*]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (45%, 29.0 mg)를 얻었다.

[0129] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 4H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0131] [실시예 16] 에틸-6-옥소-6*H*-벤조[*g*]피리도[2,1,*a*]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-6*H*-benzo[*g*]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

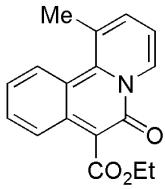


[0132]

[0133] 실시예 15의 ethyl 2-diazo-2-(1-(pyridin-2-yl)naphthalen-2-yl)acetate 대신에 반응용기에 ethyl 2-diazo-2-(3-(pyridin-2-yl)naphthalen-2-yl)acetate (63.5 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 15와 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-6-옥소-6*H*-벤조[*g*]피리도[2,1,*a*]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (76%, 48.4 mg)를 얻었다.

[0134] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0136] [실시예 17] 에틸-1-메틸-6-옥소-6*H*-피리도[2,1,*a*]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 1-methyl-6-oxo-6*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조



[0137]

[0138]

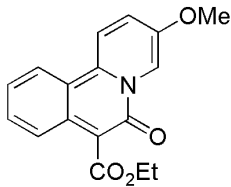
실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(2-(3-methylpyridin-2-yl)phenyl)acetate (56.3 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-1-메틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (80%, 45.0 mg)를 얻었다.

[0139]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0141]

[실시예 18] 에틸-3-메톡시-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 3-methoxy-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조



[0142]

[0143]

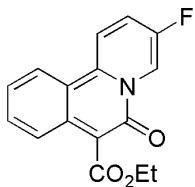
실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(2-(5-methoxypyridin-2-yl)phenyl)acetate (56.3 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-3-메톡시-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (88%, 52.0 mg)를 얻었다.

[0144]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0146]

[실시예 19] 에틸-3-플루오로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 3-fluoro-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조



[0147]

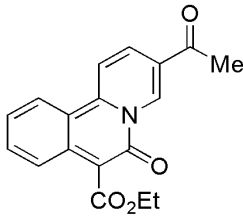
[0148]

실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(2-(5-fluoropyridin-2-yl)phenyl)acetate (57.1 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-3-플루오로-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (82%, 47.0 mg)를 얻었다.

[0149]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72-9.70 (m, 1H), 8.65 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0151] [실시예 20] 에틸-3-아세틸-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 3-acetyl-6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

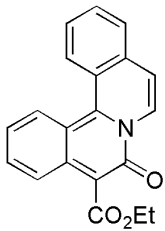


[0152]

[0153] 실시예 15의 ethyl 2-diazo-2-(1-(pyridin-2-yl)naphthalen-2-yl)acetate 대신에 ethyl 2-(2-(5-acetylpyridin-2-yl)phenyl)-2-diazoacetate (61.8 mg, 0.2 mmol) 를 사용한 것을 제외하고는 실시예 15와 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-3-아세틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (92%, 57.0 mg)를 얻었다.

[0154] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 7.61-7.57 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0156] [실시예 21] 에틸-6-옥소-6H-아이소퀴놀리노[1,2,a]아이소퀴놀린-5-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-6H-isoquinolino[1,2-a]isoquinoline-5-carboxylate)의 제조

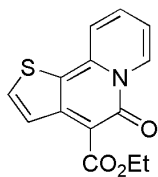


[0157]

[0158] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(2-(isoquinolin-1-yl)phenyl)acetate (63.5 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-6-옥소-6H-아이소퀴놀리노[1,2,a]아이소퀴놀린-5-카복실레이트 (45%, 28.7 mg)를 얻었다.

[0159] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0161] [실시예 22] 에틸-5-옥소-5H-싸이에노[2,3,a]퀴놀리진-4-카복실레이트 (ethyl 5-oxo-5H-thieno[2,3-a]quinolizine-4-carboxylate)의 제조

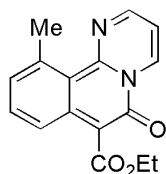


[0162]

[0163] 실시예 13의 ethyl 3-(1-diazo-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4-(pyridin-2-yl)benzoate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)thiophen-3-yl)acetate (54.7 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 13과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-5-옥소-5H-싸이에노[2,3,a]퀴놀리진-4-카복실레이트 (54%, 30.0 mg)를 얻었다.

[0164] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0166] [실시예 23] 에틸-11-메틸-6-옥소-6H-피리미도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 11-methyl-6-oxo-6H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조

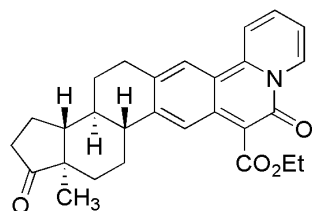


[0167]

[0168] 실시예 1의 ethyl 2-diazo-2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-(3-methyl-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)acetate (56.5 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 에틸-11-메틸-6-옥소-6H-피리미도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (87%, 47.0 mg)를 얻었다.

[0169] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.16 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 3.9$, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[0171] [실시예 24] (3aR,3bS,14bR,16aR)-에틸-16a-메틸-1,12-다이옥소-1,2,3,3a,3b,4,5,12,14b,15,16,16a-도데카하이드로싸이클로펜타[5,6]나프토[1,2,g]피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-13-카복실레이트 ((3aR,3bS,14bR,16aR)-ethyl 16a-methyl-1,12-dioxo-1,2,3,3a,3b,4,5,12,14b,15,16,16a-dodecahydrocyclopenta[5,6]naphtho[1,2-g]pyrido[2,1-a]isoquinoline-13-carboxylate)의 제조

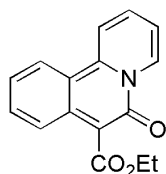


[0172]

[0173] 실시예 15의 ethyl 2-diazo-2-(1-(pyridin-2-yl)naphthalen-2-yl)acetate 대신에 ethyl 2-diazo-2-((8S,9R,13R,14R)-13-methyl-17-oxo-3-(pyridin-2-yl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-2-yl)acetate (88.7 mg, 0.2 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 15와 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물인 (3aR,3bS,14bR,16aR)-에틸-16a-메틸-1,12-다이옥소-1,2,3,3a,3b,4,5,12,14b,15,16,16a-도데카하이드로싸이클로펜타[5,6]나프토[1,2,g]피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-13-카복실레이트 (82%, 75.0 mg)를 얻었다.

[0174] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 3H), 7.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 4H), 1.76-1.48 (m, 8H), 0.93 (s, 3H)

[0176] [실시예 25] 에틸-6-옥소-6H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (ethyl 6-oxo-6H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-7-carboxylate)의 제조



[0177]

[0178]

반응용기에 ethyl 2-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)acetate (48.2 mg, 0.2 mmol)과 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, 2.00 mL)을 넣고 TsN_3 (0.4 mmol)과 DBU (0.4 mmol)를 적가하여 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 실리카겔 여과를 통하여 새로운 반응 용기로 옮긴 후, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (34.2 mg, 0.1 mmol)과 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, 1.00 mL)를 넣고 일산화탄소 버블링을 1분간 시킨 후 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피(acetone:MC = 1:4)를 통해 분리하여, 목적 화합물인 에틸-6-옥소-6H-피리도[2,1,a]아이소퀴놀린-7-카복실레이트 (51%, 29.3 mg)를 얻었다.

[0179]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.66 (td, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)