

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2021년 5월 6일 (06.05.2021)



(10) 국제공개번호

WO 2021/086077 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 217/24 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/014947

(22) 국제출원일: 2020년 10월 29일 (29.10.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2019-0136798 2019년 10월 30일 (30.10.2019) KR

(71) 출원인: 충남대학교 산학협력단 (THE INDUSTRY & ACADEMIC COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY (IAC)) [KR/KR]; 34134 대전시 유성구 대학로 99, Daejeon (KR). 국제약품 주식회사 (KUKJE PHARMA CO., LTD.) [KR/KR]; 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김은희 (KIM, Eunhee); 34134 대전시 유성구 대학로 99, Daejeon (KR). 박창민 (PARK, Changmin); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do

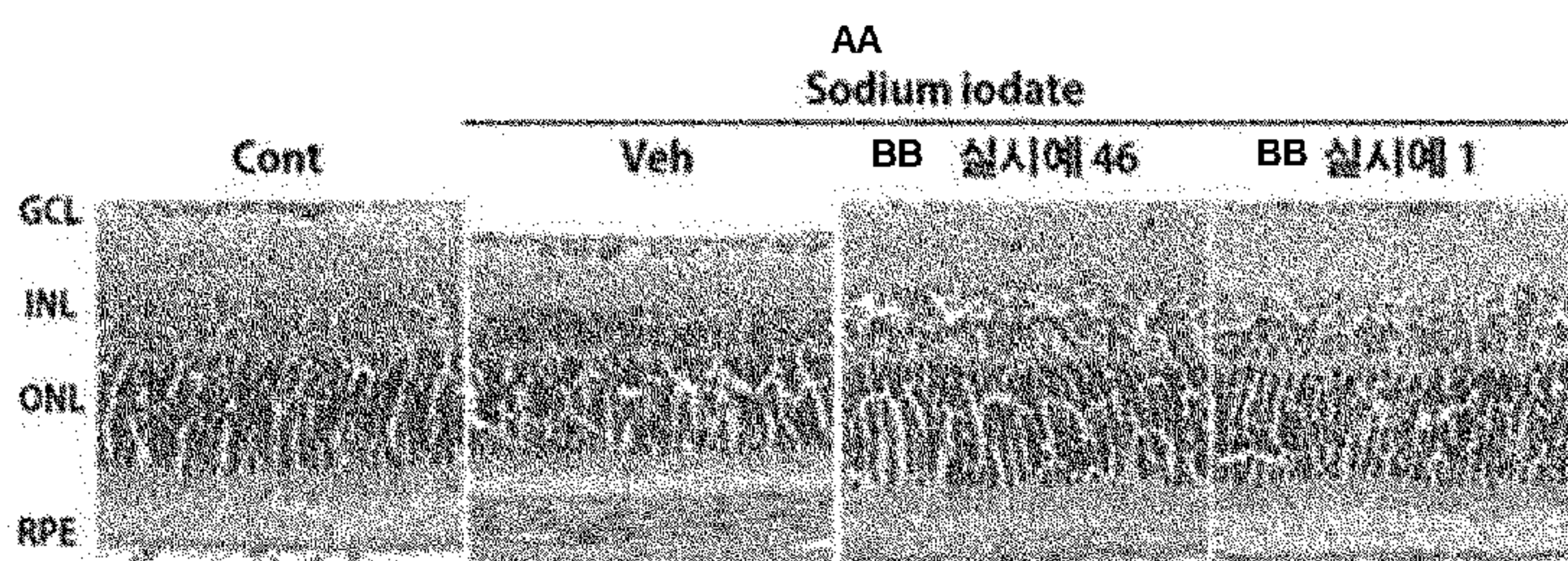
(KR). 오세환 (OH, Schwan); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR). 김영훈 (KIM, Younghoon); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR). 이주희 (LEE, Juhee); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR). 설재희 (SEOL, Jaehae); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR). 심아람 (SHIM, Ahram); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR). 김영관 (KIM, Younggwan); 13517 경기도 성남시 분당구 야탑로 96-8, Gyeonggi-do (KR). 구태성 (KOO, Tae-Sung); 34134 대전시 유성구 대학로 99, Daejeon (KR). 장기홍 (JANG, Ki-Hong); 34134 대전시 유성구 대학로 99, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: ISOQUINOLINONE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION, COMPRISING SAME AS ACTIVE INGREDIENT, FOR PREVENTION OR TREATMENT OF POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASE-1 (PARP-1)-ASSOCIATED DISEASE

(54) 발명의 명칭: 이소퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP- 리보스) 폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



AA ... Sodium iodate
BB ... Example

(57) Abstract: The present invention relates to an isoquinolinone derivative, a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition, comprising same as an active ingredient, for prevention or treatment of a poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1)-associated disease. At a nano-molar concentration, the isoquinolinone derivative exhibits an excellent PARP-1 inhibition effect and, furthermore, an excellent cytoprotective effect (cell death preventing effect) against an eye disease or disorder, in detail, a retinal disease. Thus, a pharmaceutical composition comprising same as an active ingredient can be advantageously used for preventing or treating a PARP-1-associated disease, for example, an eye disease or disorder.

(57) 요약서: 본 발명은 이소퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP- 리보스) 폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 이소퀴놀리논 유도체는 나노몰 단위의 농도에서 우수한 PARP-1 억제 효과를 나타내고, 나아가, 안과 질환 또는 장애, 구체적으로 망막 질환에 우수한 세포 보호 효과(세포 사멸 억제 효과)를 나타내어, 이를 유효성분으로 함유하는 PARP-1 관련 질환, 예를 들어 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용할 수 있다.

[다음 쪽 계속]



SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 이소퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 전 세계적으로, 42,000,000명이 실명(blindness)으로 고통받고 있는 것으로 추산되고, 이보다 많은 사람들이 심각한 망막 질환(retinal disorder)으로 고통받고 있다.
- [4] 선진국(Western world)에서는 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 색소성 망막염(retinitis pigmentosa)(RP), 습성과 건성 노인성 황반변성(age-related macular degeneration)(ARMD), 황반 부종(macular edema)을 비롯한 염증성 질환, 망막 중심 정맥 폐쇄(central vein occlusion), 망막에 영향을 주는 포도막염(uveitis), 및 증식성 유리체 망막병증(proliferative vitreoretinopathy)과 같은 망막 질환이 실명의 유력한 원인이 되고 있다.
- [5] 특히 선진국에서, 60세 이상의 성인에서 실명을 유발하는 가장 유력한 망막 질환은 노인성 황반변성(AMD)이고, 환자가 점진적으로 증가하고 있기 때문에, 효과적인 치료제 개발이 이루어지지 못하면 AMD의 사례 수가 동일한 비율로 증가할 것으로 예상된다. AMD는 망막 황반의 특정 신경과 상피층의 기능을 점진적으로 감퇴시킨다. 이러한 질환의 임상적 양상(clinical presentation)에는 드루젠(drusen)의 축적, 망막 색소 상피(RPE)의 과형성(hyperplasia) 혹은 산화전자극에 의한 퇴화, 지도형 위축(geographic atrophy), 그리고 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization, CNV)이 포함된다. 위축성(atrophic) AMD는 외부 망막과 RPE 위축 및 인접한 맥락막모세혈관층(subadjacent choriocapillaris) 변성으로 특징되고, 심각한 중심 시력 상실(central visual loss)을 앓는 사례의 대략 25%를 차지한다. 삼출성(또는 “습성”) AMD는 RPE와 망막 아래에 CNV 성장, 그리고 후속 출혈(hemorrhage), 삼출성 망막 박리(exudative retinal detachment), 원반모양 흉터(diciform scarring), 및 망막 위축으로 특징된다. 색소 상피 이탈 역시 발생할 수 있다. 삼출성 AMD는 심각한 중심 시력 상실을 앓는 AMD 사례의 대략 75%를 차지한다.
- [6] 현재 대부분의 치료는 상대적으로 진전된 증상으로 고통받는 환자에게 가장 유용한 요법으로, 이들 요법에는 레이저 망막광응고술(laser photocoagulation), 광역학 요법(photodynamic therapy)과 수술(surgery)이 있다. 하지만, 질환의 초기

단계에 효과적인 요법은 현재 존재하지 않아, 치료제 개발이 절실히 요구된다.

[7]

[8] 한편, 효소 PARP-1은 DNA 단일 또는 이중 가닥 파괴를 인식하여 이에 신속히 결합할 수 있는 능력을 통해 DNA 손상의 신호 전달과 결부되어 있는 효소이다. 상기 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 패밀리는 약 18종의 단백질이 있으며, 이들은 일정 수준의 상동성을 보이나 기능에 있어서는 상이하다. 이 중, PARP-1 및 PARP-2의 촉매 활성만이 DNA 가닥 파괴 발생에 의해 촉진되는 유일한 효소로 알려져 있으며, 세포 내 활성화 비율은 PARP-1이 약 90%를, PARP-2가 약 10%를 차지한다고 알려져 있다.

[9]

구체적으로, PARP-1은 유전자 증폭, 세포 분열, 분화, 아포토시스, DNA 염기 절제 수복 및 텔로미어 길이 및 염색체 안정성에 미치는 영향을 비롯한 각종 DNA 관련 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. DNA에 결합된 활성화된 PARP-1은 토포이소머라제, 히스톤 및 PARP 자체를 비롯한 다양한 핵 내의 표적 단백질 상에서 폴리(ADP-리보스)를 합성 하기 위해 NAD⁺를 이용한다.

[10]

[11] 다양한 자극에 의하여 유발된 심한 DNA 단일가닥 또는 이중가닥의 손상은 PARP-1의 과활성을 유도한다. 과다하게 활성화 된 PARP-1은 세포내 폴리(ADP-리보스)를 대량으로 합성하게 되고, 이로 인해, 폴리(ADP-리보스)합성에 이용되는 NAD⁺가 세포 내 고갈되게 된다. 결과적으로 ATP생성에 이용되는 NAD⁺고갈로 인해 세포내 ATP고갈이 유도되어 세포가 괴사하거나, 사멸하게 된다. 뿐만 아니라, 과합성된 폴리(ADP-리보스)는 미토콘드리아의 AIF(Apoptosis inducing factor) 그리고 HK1(Hexokinase1)과 결합할 수 있고, 폴리(ADP-리보스)와 결합한 AIF는 핵으로 이동하여 핵안에서 DNA를 절편화시키며 세포괴사를 유도하고, 폴리(ADP-리보스)결합으로 인해 기능저하된 HK1은 미토콘드리아의 기능저하를 유도하여 세포괴사를 유도한다.

[12]

[13] 이에, 다수의 저분자량 PARP 억제제로부터 PARP의 억제가 DNA 가닥 파괴와 세포 사멸의 현저한 증가를 야기하는 것을 확인하여, 저산소성 종양 세포의 방사선 감작화, 특정 혈관 질환, 패혈 쇼크, 허혈 손상 및 신경 독성 등에 사용하려는 시도가 있었고, 효과가 입증된 바 있다.

[14]

최근에는, 출혈성 쇼크, 황반 변성(AMD) 및 망막 색소 변성증에 의한 손상, 및 폐, 심장 및 신장과 같은 장기의 이식 거부에 PARP 억제제를 사용하려는 시도가 있었고, PARP 억제제를 사용한 치료는 췌장염과 같은 급성 질환 및 PARP가 작용하는 메커니즘에 의해 유발되는 간 및 폐 손상을 완화시키는 것으로 확인되었다.

[15]

전술한 바와 같이 PARP 억제제를 사용하여 다양한 질환의 치료에 사용하려는 시도가 있었으나, 암종을 제외한 질환에서는 효과를 확인하는 수준에 머물고

있으며, 특히 현재까지 개발된 치료제로서 안과 질환에서 유의한 개발은 없었다.

[16]

[17] 이에, 본 발명의 발명자들은 신규한 PARP 억제제, 바람직하게 PARP-1 억제제를 개발하여, 구체적인 질환, 예를 들어 안과 질환의 치료 수준에 유용한 화합물을 개발하기 위해 노력하던 중, 본 발명에 따른 신규 화합물로부터 우수한 PARP-1 억제 효과를 확인하였으며, 나아가, 안과 질환 또는 장애, 예를 들어 망막 질환 등에 있어서 치료제로서 유의한 수준으로 우수한 세포 보호 효과(세포 사멸 억제 효과)가 있음을 확인하여, 본 발명에 따른 신규 화합물을 유효성분으로 함유하는 PARP-1 관련 질환, 바람직하게 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[18]

발명의 상세한 설명 기술적 과제

[19] 본 발명의 목적은 이소퀴놀리논 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[20]

[21] 본 발명의 다른 목적은 이소퀴놀리논 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[22]

[23] 본 발명의 다른 목적은 상기 이소퀴놀리논 유도체 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[24]

[25] 본 발명의 다른 목적은 상기 이소퀴놀리논 유도체 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[26]

[27] 본 발명의 다른 목적은 상기 이소퀴놀리논 유도체 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

[28]

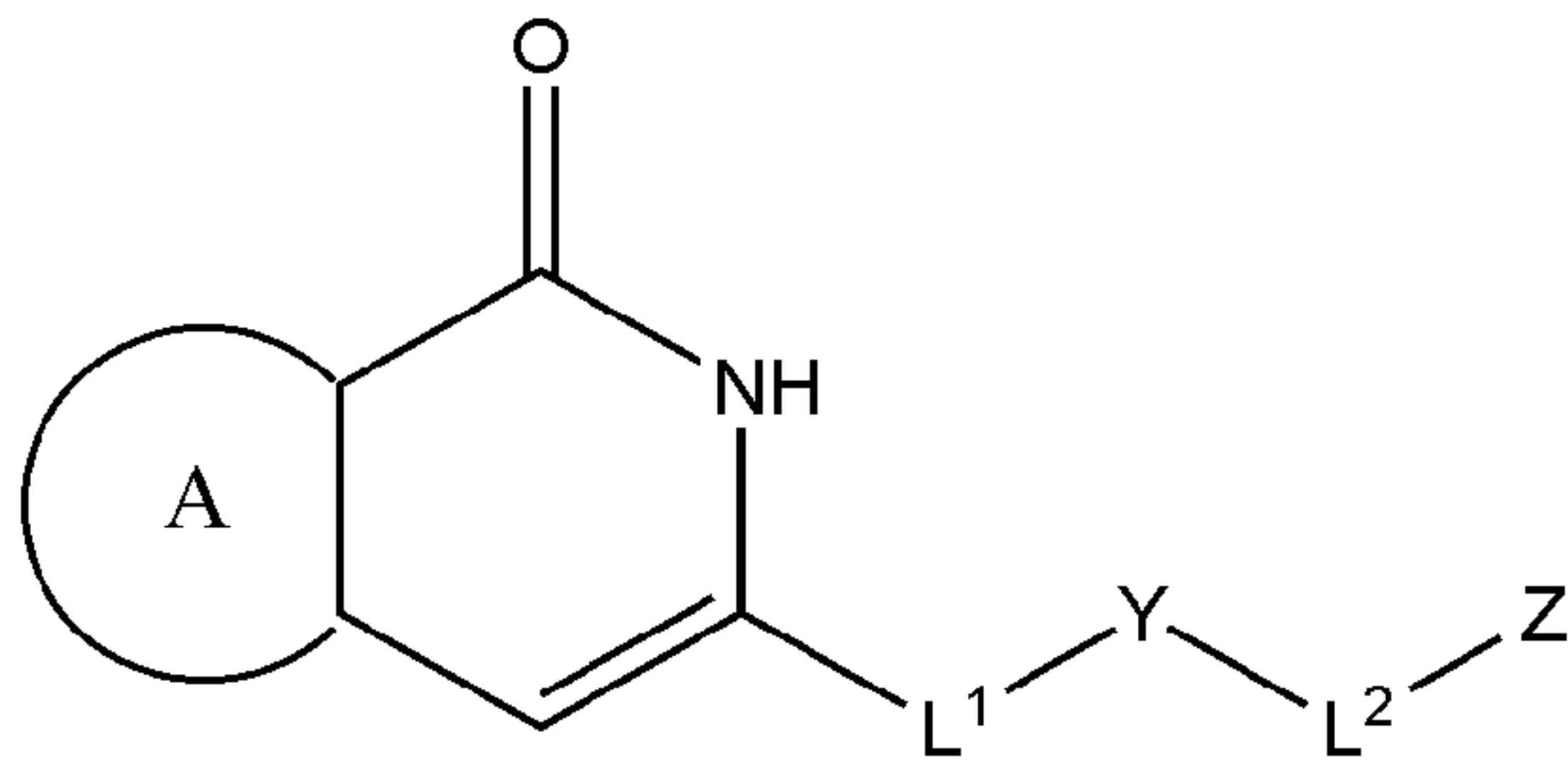
과제 해결 수단

[29] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[30] 본 발명의 일 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[31] [화학식 1]

[32]

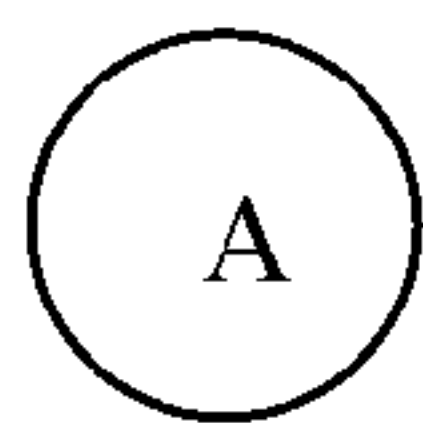


[33]

[34]

[35]

상기 화학식 1에서,



는 페닐 또는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의

헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 6 원자의 헤테로아릴이고, 이 때, 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환 또는 할로젠이나 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있고;

[36]

 L^1 은 비치환 또는 옥소로 치환된 C_{1-3} 알킬렌이고;

[37]

Y 는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 4 내지 8 원자의 단일 또는 다중고리 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알케닐렌이고;

[38]

L^2 는 단일결합, $-NR^2-$, $-O-$, 또는 옥소 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 알킬렌이고, R^2 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[39]

Z 는 $-H$, C_{3-8} 시클로알킬, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬, 비치환된 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시, $-CO_2H$, C_{1-6} 알콕시카보닐 및 C_{1-6} 알킬카보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[40]

[41]

[42]

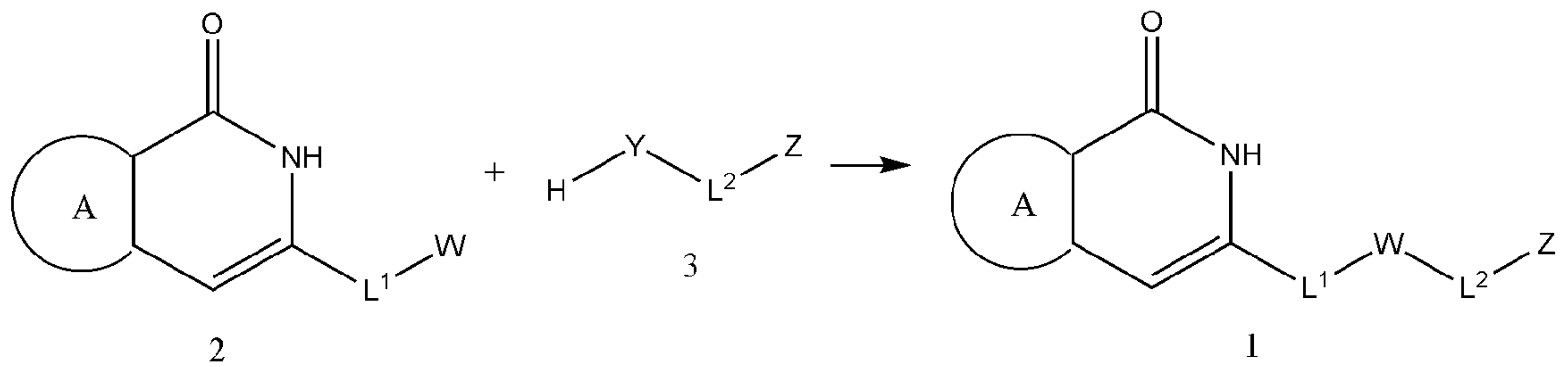
본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[43]

[반응식 1]

[44]



[45]

상기 반응식 1에 있어서, A , L^1 , Y , L^2 및 Z 는 제1항에서 정의한 바와 같고,

[46]

W 는 이탈기이다.

[47]

[48]

본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[49]

[50]

본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[51]

[52]

본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[53]

[54]

본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환, 바람직하게는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[55]

[56]

본 발명의 다른 측면에 따라, 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환, 바람직하게는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도를 제공한다.

[57]

발명의 효과

[58]

본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체는 나노몰 단위의 농도에서 우수한 PARP-1 억제 효과를 나타내고, 나아가, 안과 질환 또는 장애, 구체적으로 망막

질환에 우수한 세포 보호 효과(세포 사멸 억제 효과)를 나타내어, 이를 유효성분으로 함유하는 PARP-1 관련 질환, 예를 들어 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용할 수 있다.

[59]

도면의 간단한 설명

[60] 도 1은 8주령 쥐(rat)에 실시예 46 또는 실시예 1(각 15 mg/kg 단회 복강 주사)을 처리한 후, “1500”을 사용하여 촬영한, 쥐(rat)의 망막층 두께 변화를 나타낸 사진이다.

[61]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

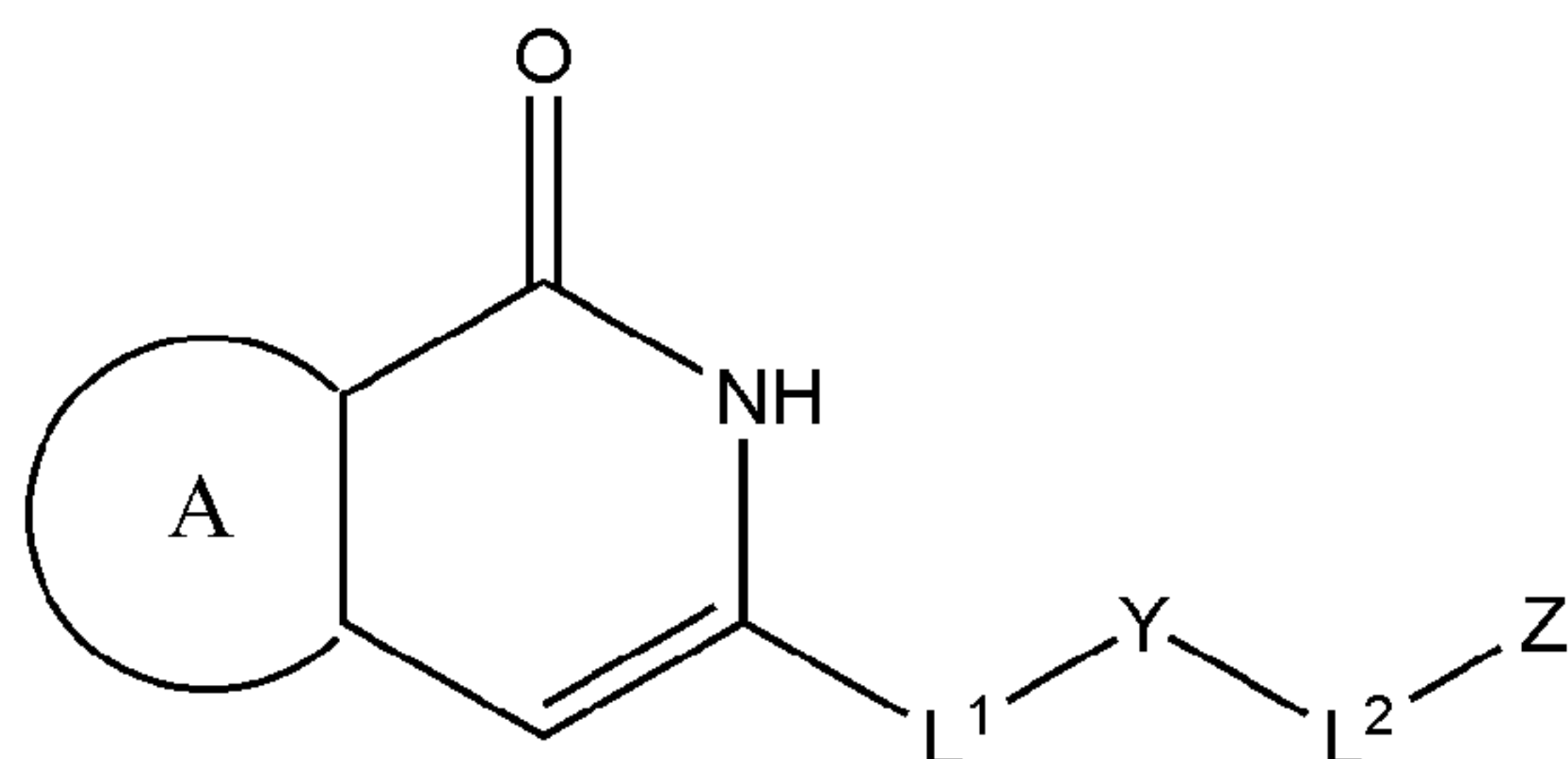
[62] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[63]

[64] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

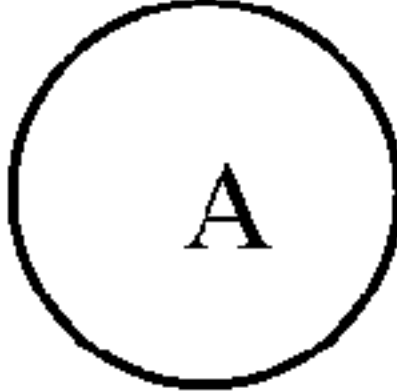
[65] [화학식 1]

[66]



[67]

[68] 상기 화학식 1에서,

[69] 는 페닐 또는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의

헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 6 원자의 헤테로아릴이고, 이 때, 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환 또는 할로젠이나 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆알킬로 치환될 수 있고;

[70] L₁은 비치환 또는 옥소로 치환된 C₁₋₃알킬렌이고;

[71] Y는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 4 내지 8 원자의 단일 또는 다중고리 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알케닐렌이고;

[72] L₂는 단일결합, -NR²-, -O-, 또는 옥소 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬렌이고, R²는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

[73] Z는 -H, C₃₋₈시클로알킬, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬, 페닐 또는

N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬, 비치환된 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시, $-CO_2H$, C_{1-6} 알콕시카보닐 및 C_{1-6} 알킬카보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[74]

[75]

[76]

상기 화학식 1에 있어서,
 (A) 는 페닐 또는 피리딘이고,

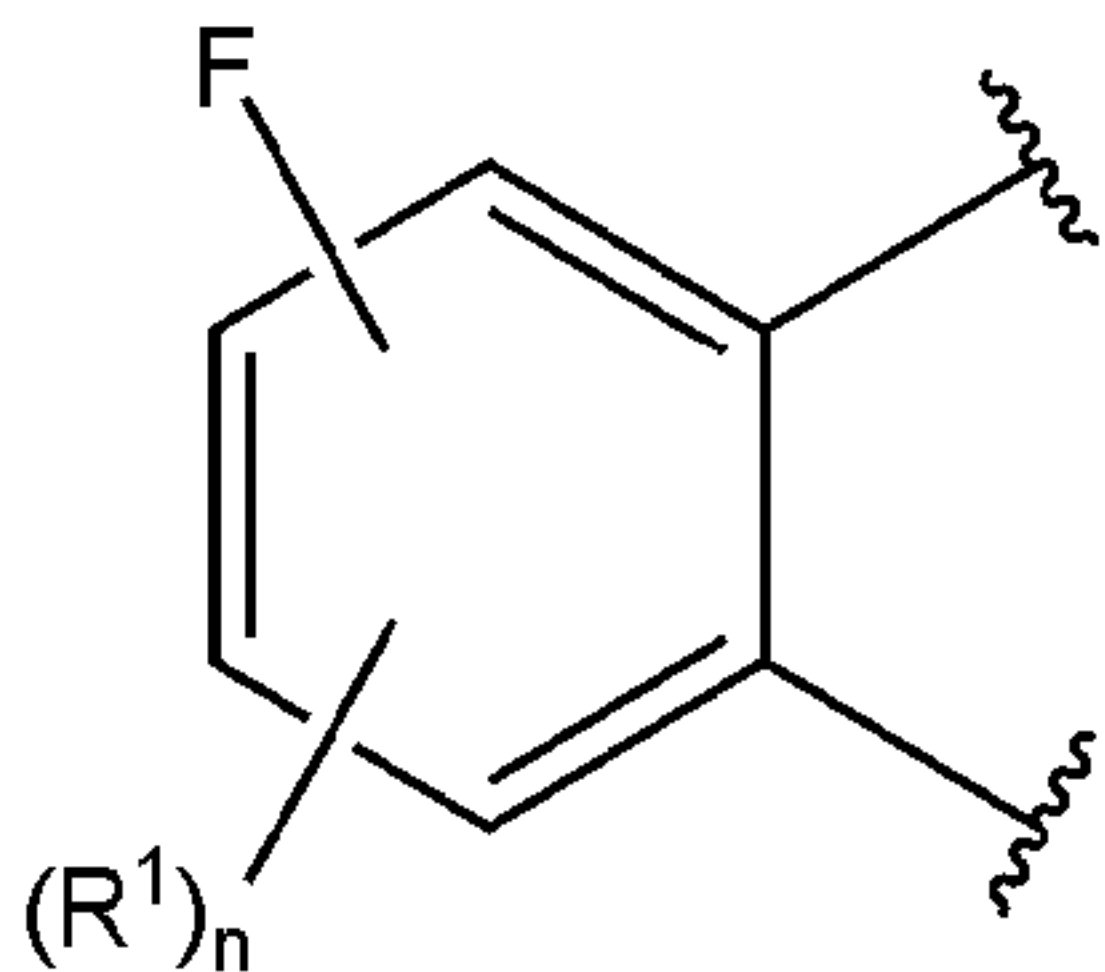
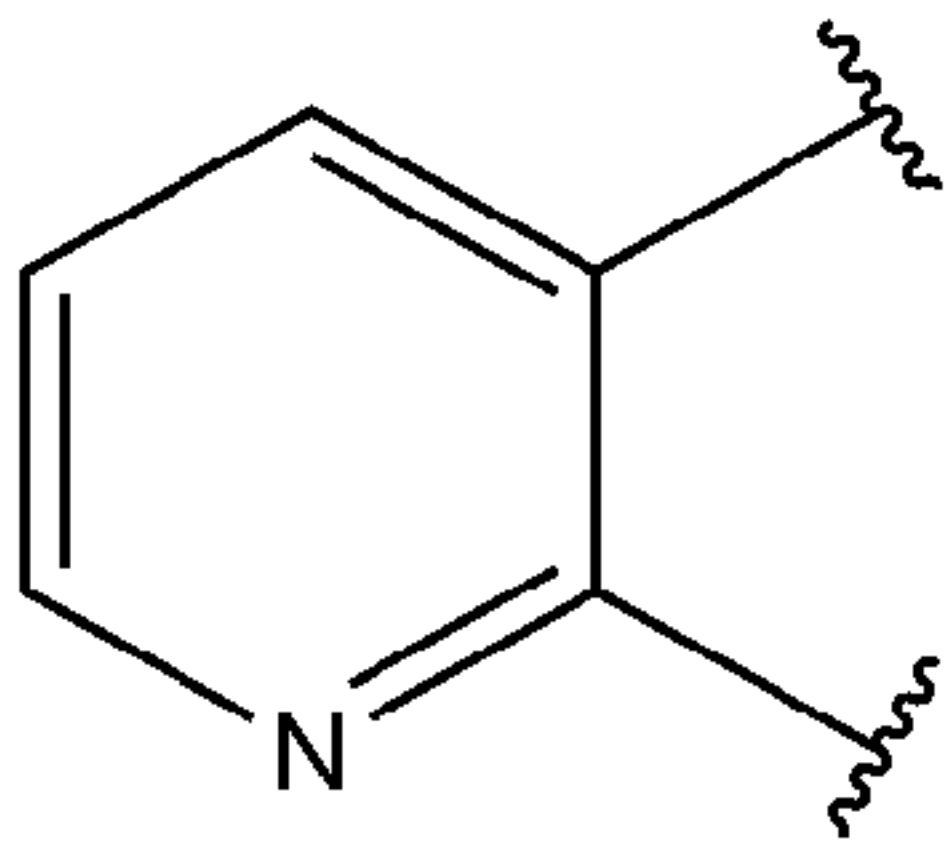
[77]

이 때, 페닐 또는 피리딘은 비치환 또는 할로젠 및 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬이 하나 이상 치환될 수 있다.

[78]

[79]

[80]

상기 화학식 1에 있어서,
 (A) 는  또는  이고,

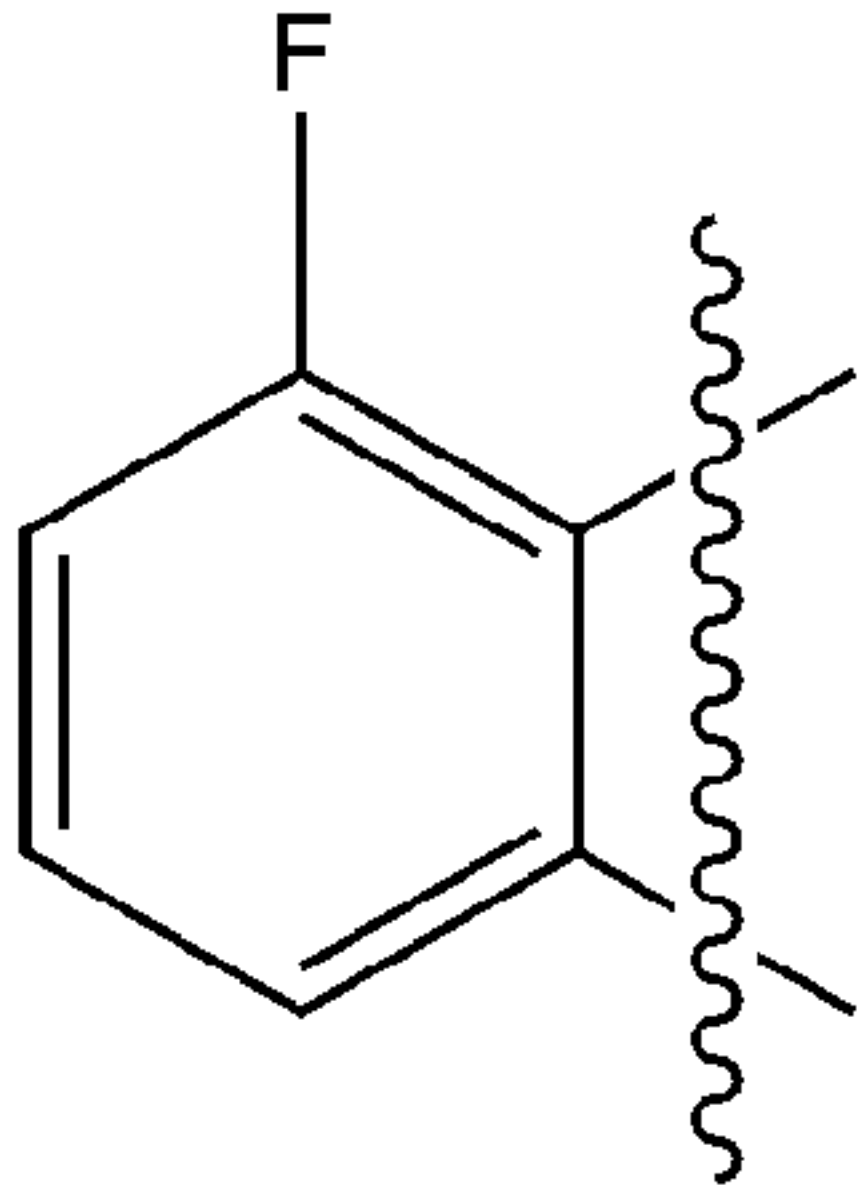
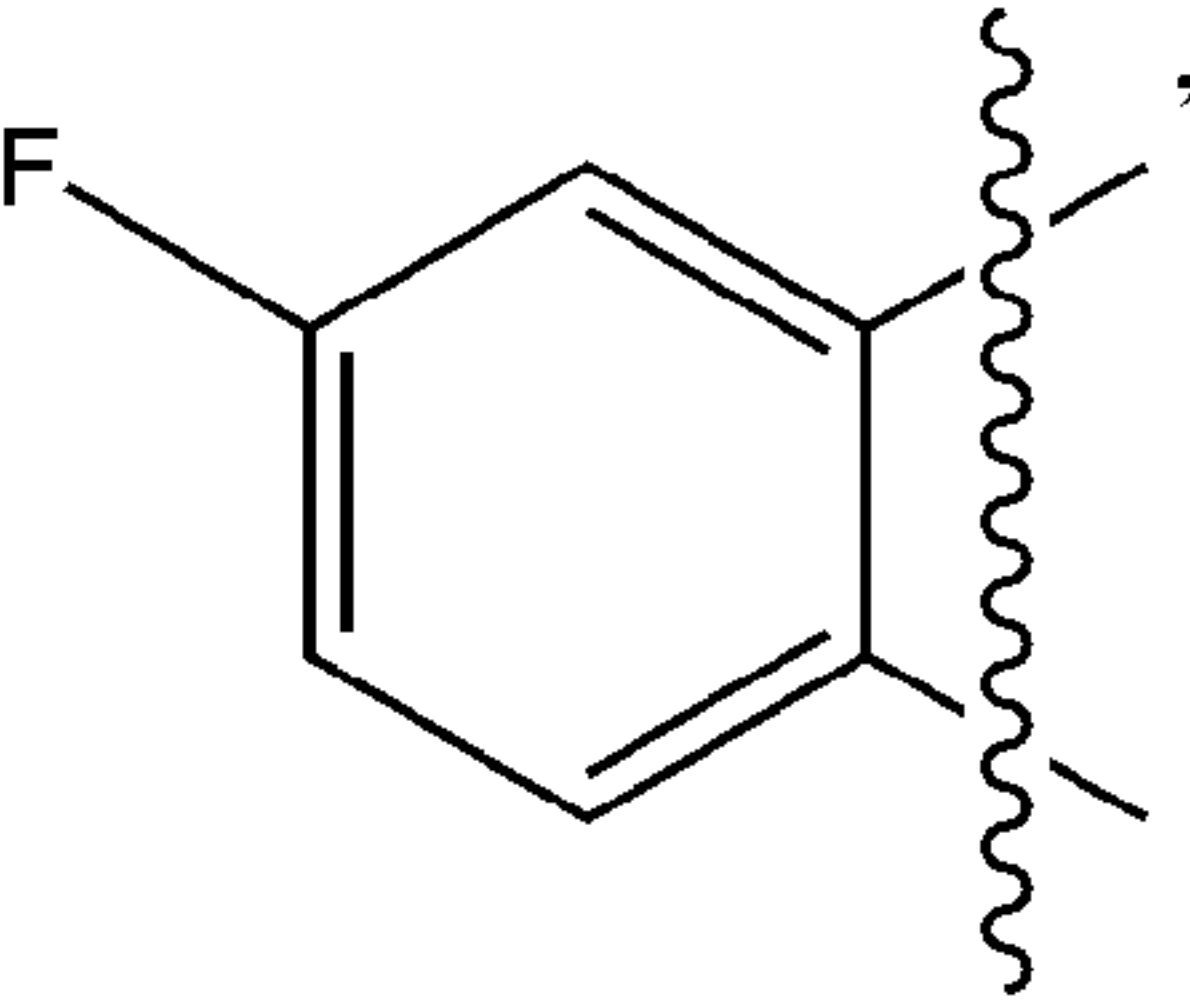
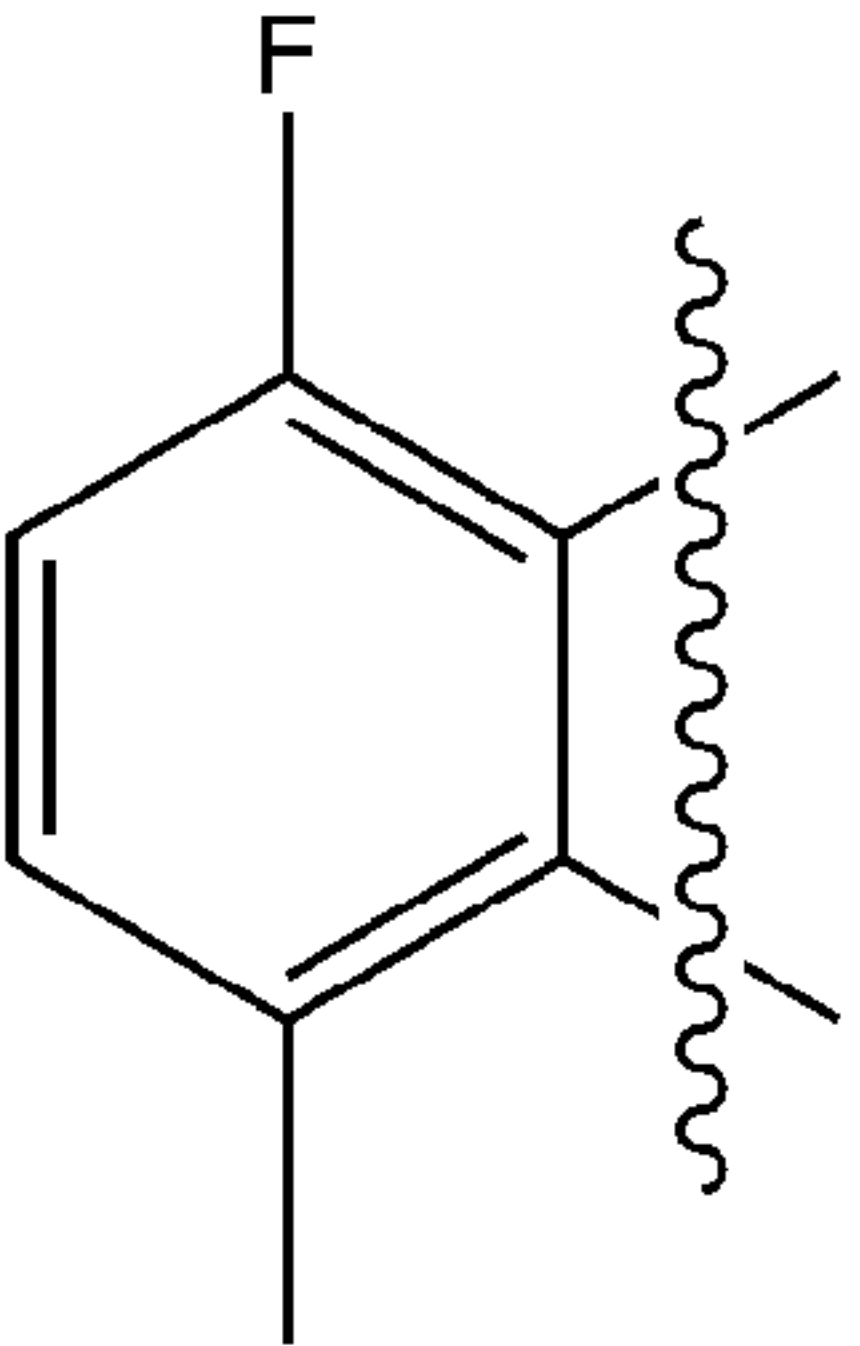
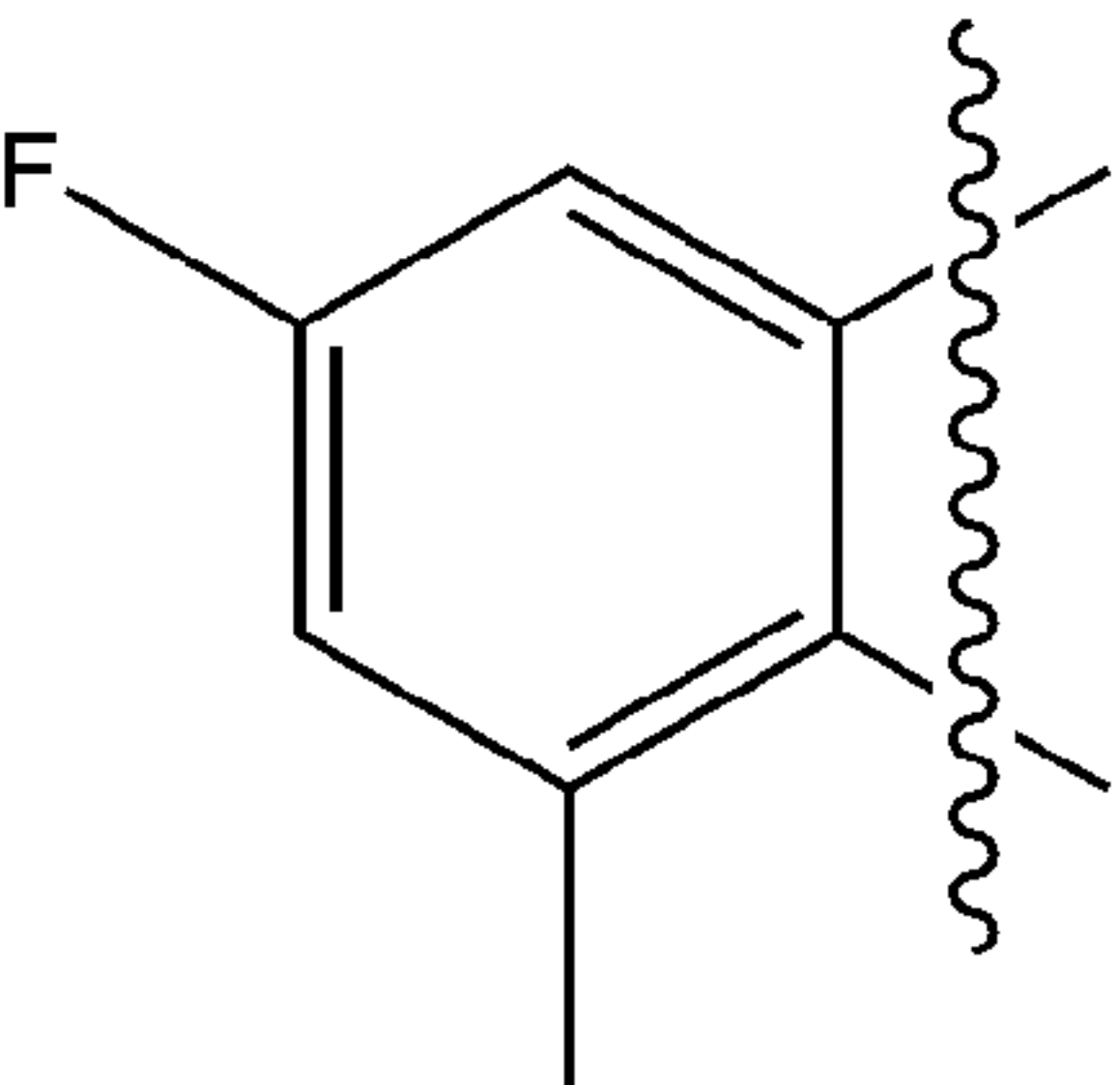
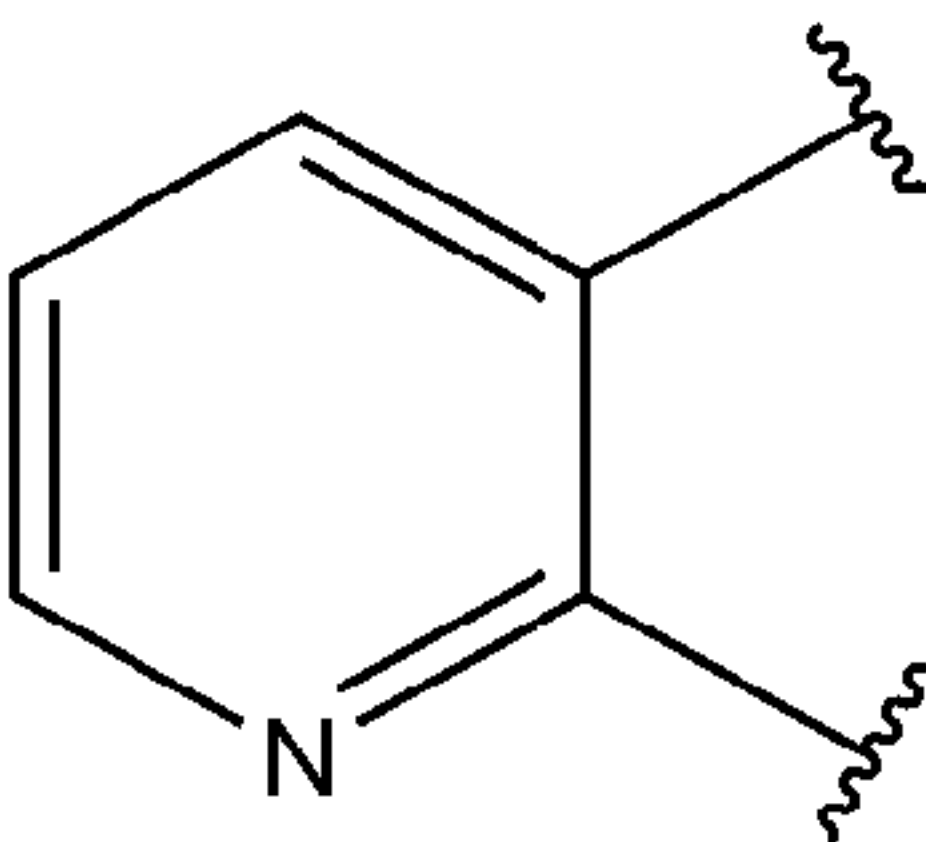
[81]

R^1 은 메틸이고, n 은 0 또는 1 일 수 있다.

[82]

[83]

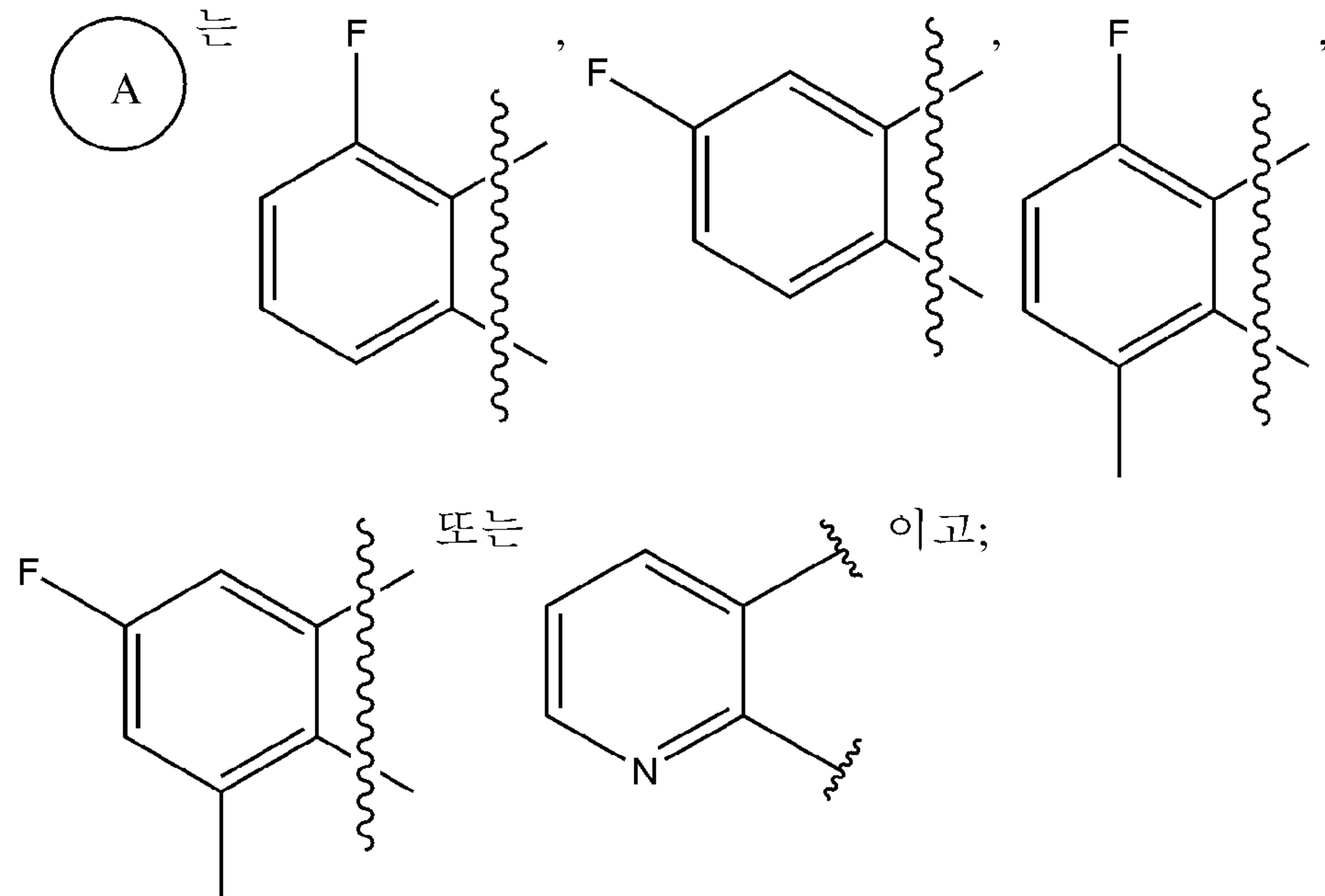
[84]

상기 화학식 1에 있어서,
 (A) 는 , , ,
 또는  또는  일 수 있다.

[85]

[86] 상기 화학식 1에 있어서,

[87]

[88] L¹은 비치환 또는 하나 이상의 옥소로 치환된 C₃알킬렌이고;

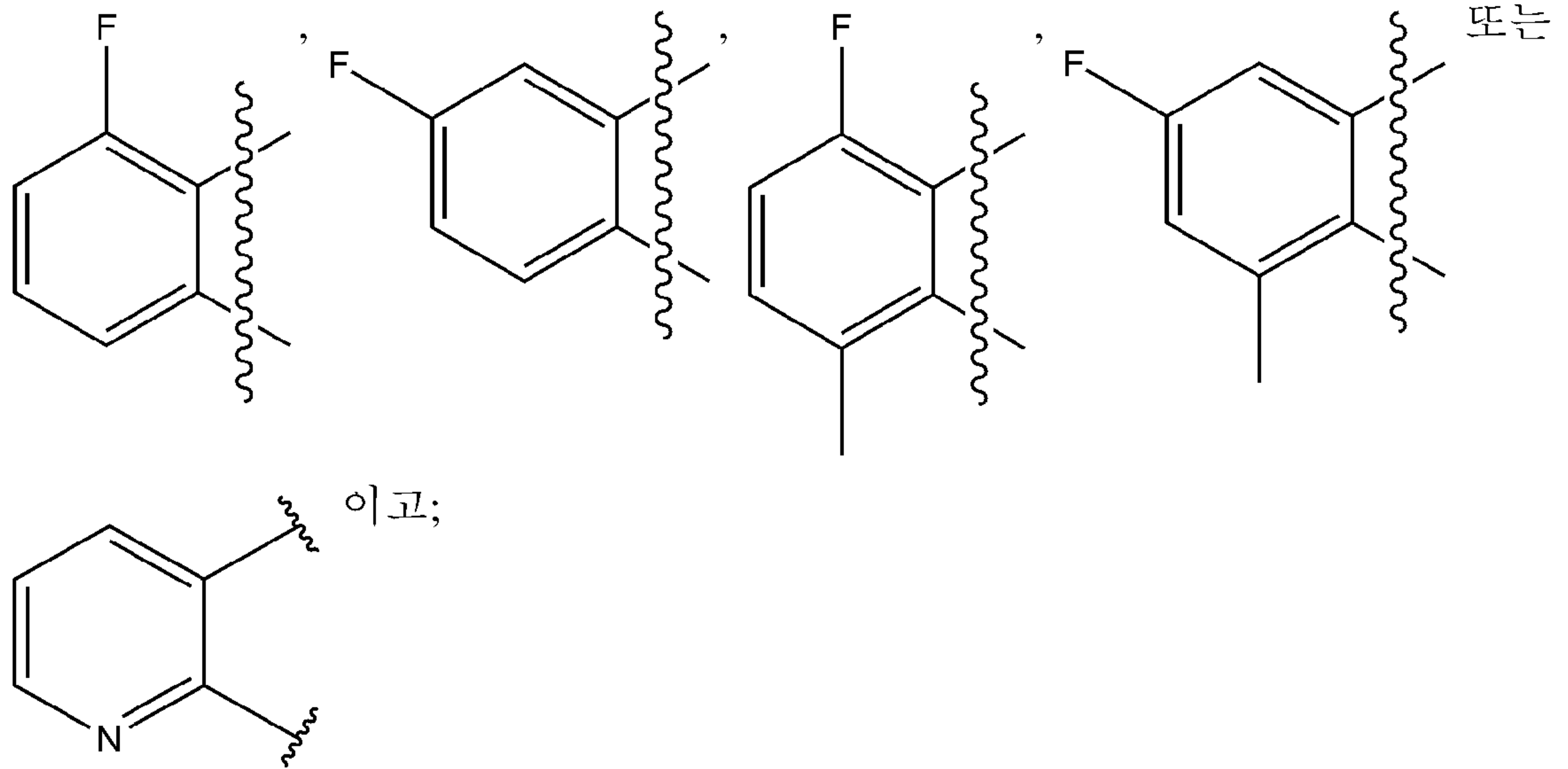
[89] Y는 질소를 하나 또는 둘 포함하는 6 내지 8 원자의 단일 또는 이중고리 헤테로시클로알킬렌 또는 질소를 하나 포함하는 6 원자의 단일고리 헤테로시클로알케닐렌이고;

[90] L²는 단일결합, -NR²-, -O-, 또는 옥소 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆알킬렌이고, R²는 수소 또는 메틸이고;[91] Z는 -H, C₃₋₆시클로알킬, N 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 N 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로아릴이고,[92] 여기서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 비치환 또는 -F, -Cl, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 하나 이상의 불소가 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₃알킬, 비치환된 또는 하나 이상의 불소가 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₃알콕시, -CO₂H, C₁₋₃알콕시카보닐 및 C₁₋₃알킬카보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[93]

[94] 상기 화학식 1에 있어서,

[95]

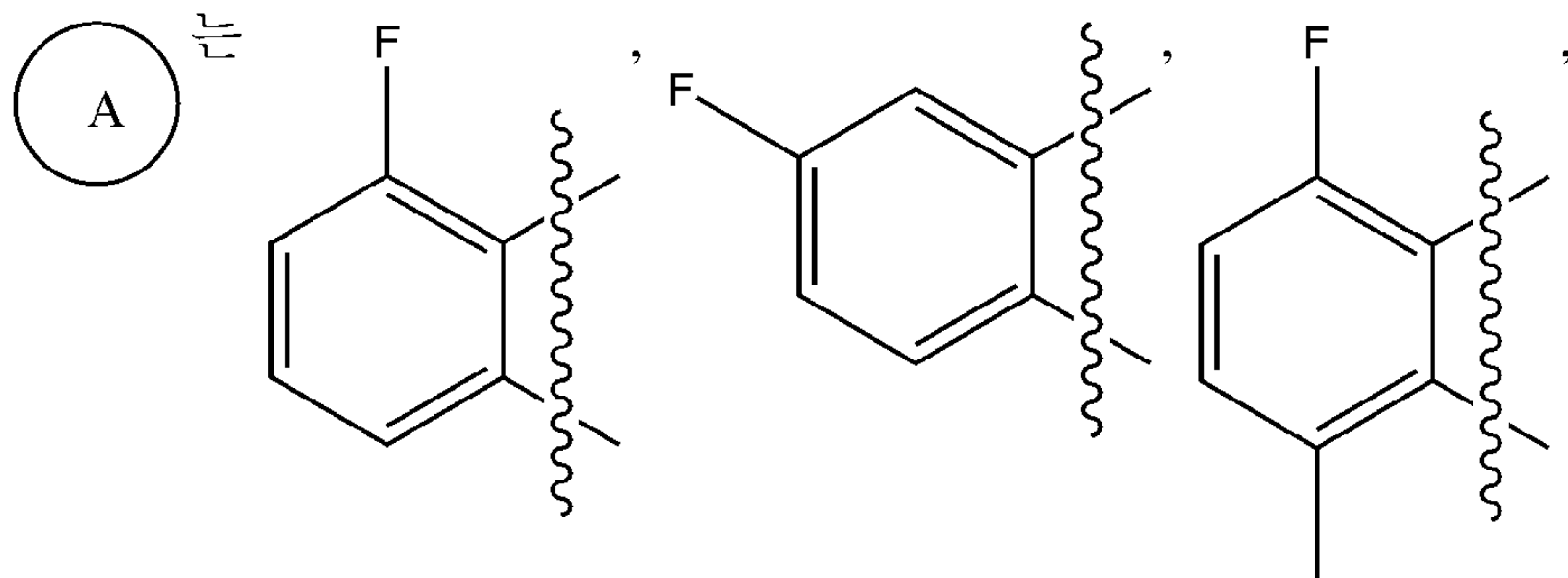


- [96] L¹은 비치환 또는 하나 이상의 옥소로 치환된 C₃알킬렌이고;
- [97] Y는 질소를 하나 또는 둘 포함하는 6 원자의 단일고리 또는 8원자의 이중고리 헤테로시클로알킬렌, 또는 질소를 하나 포함하는 6 원자의 단일고리 헤테로시클로알케닐렌이고;
- [98] L²는 단일결합, -NR²-, -O-, 또는 옥소 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₄알킬렌이고, R²는 수소 또는 메틸이고;
- [99] Z는 -H, C₃₋₆시클로알킬, 테트라하이드로푸라닐 또는 피롤리딘인 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 피리딜, 피리미딜 및 싸이아졸에서 선택되는 헤테로아릴이고,
- [100] 여기서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 비치환 또는 -F, -Cl, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 하나 이상의 불소가 치환된 메틸, 하나 이상의 불소가 치환된 메톡시, 카복시(-CO₂H), 메톡시카보닐 및 메틸카보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

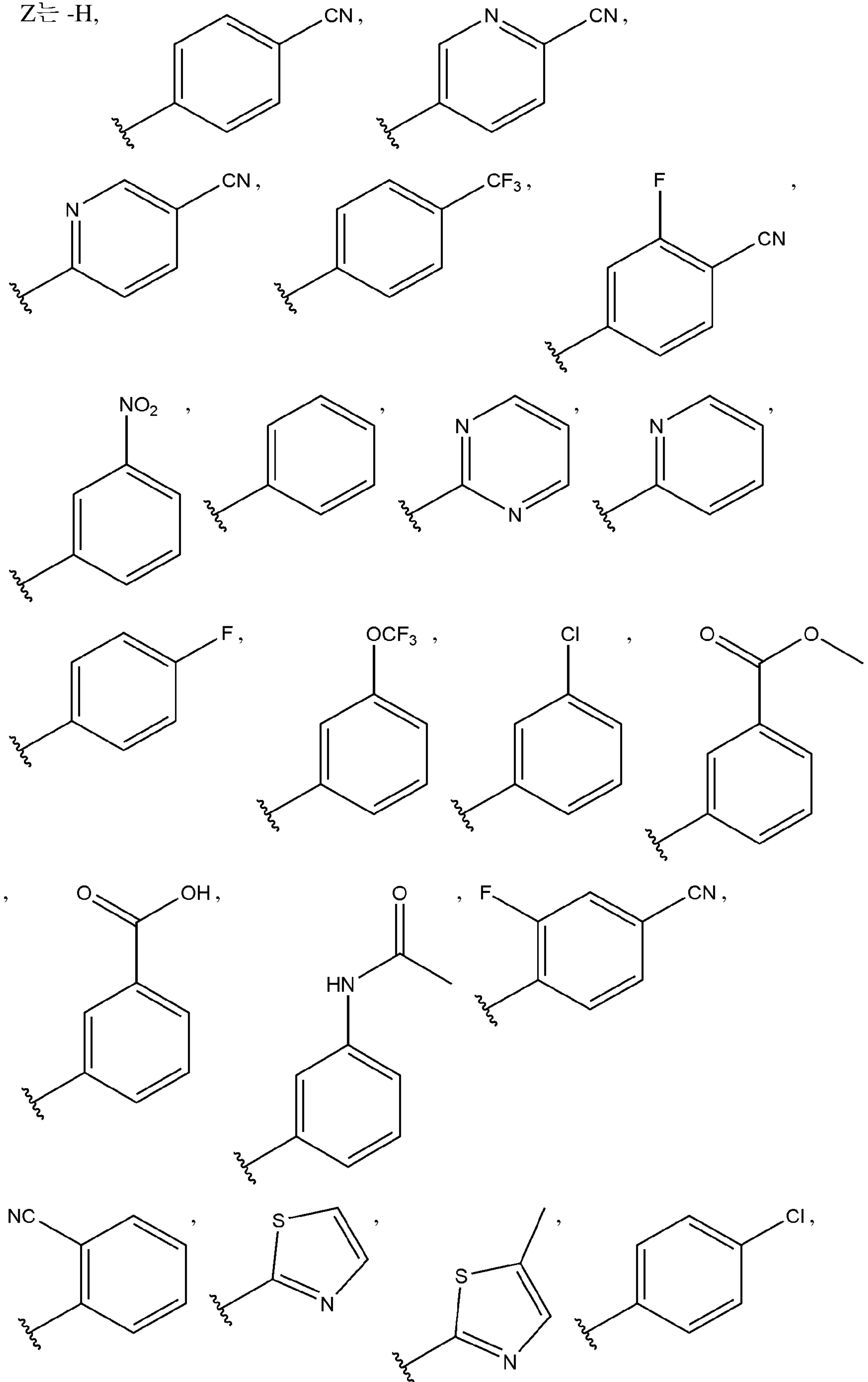
[101]

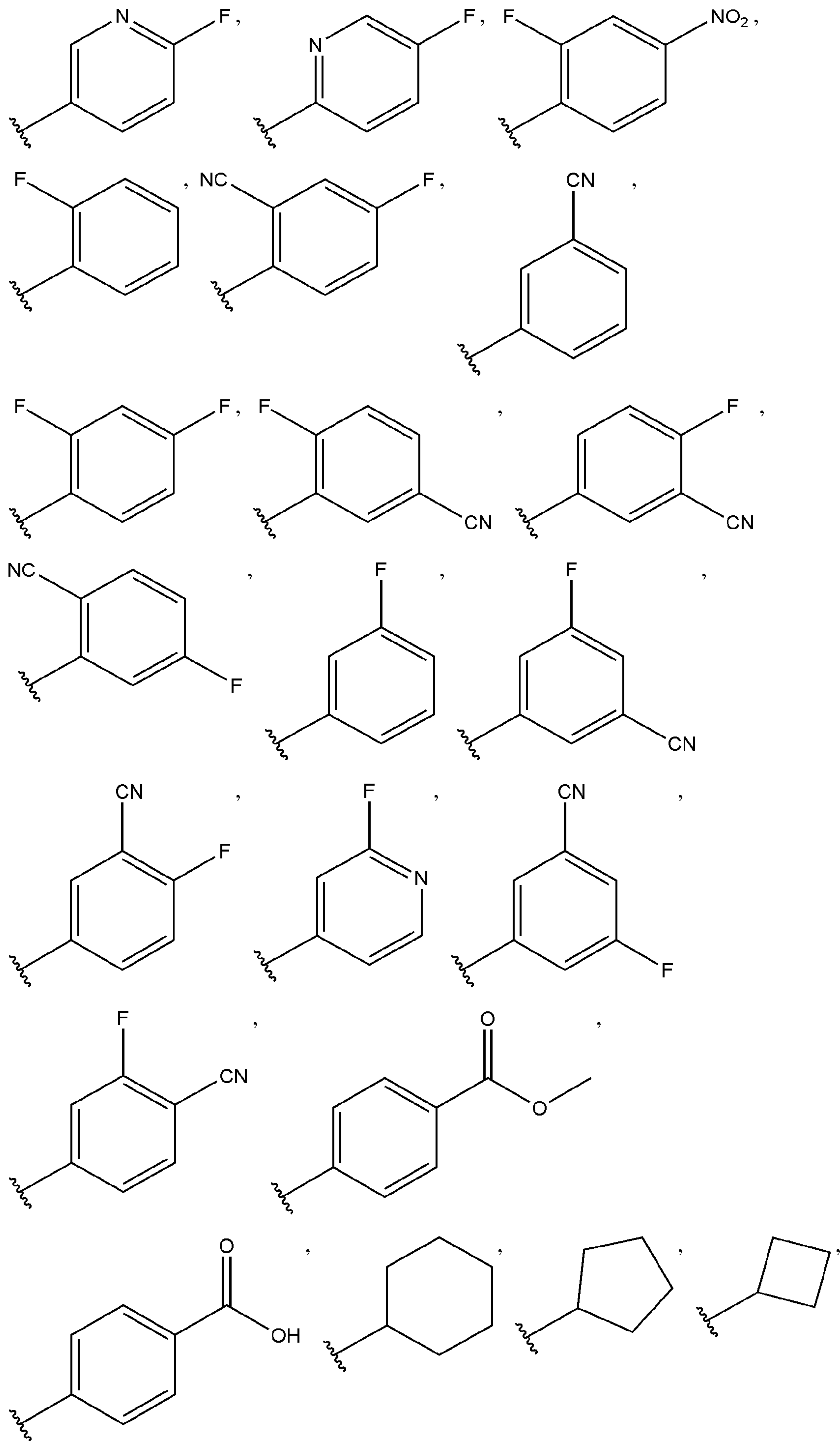
[102] 상기 화학식 1에 있어서,

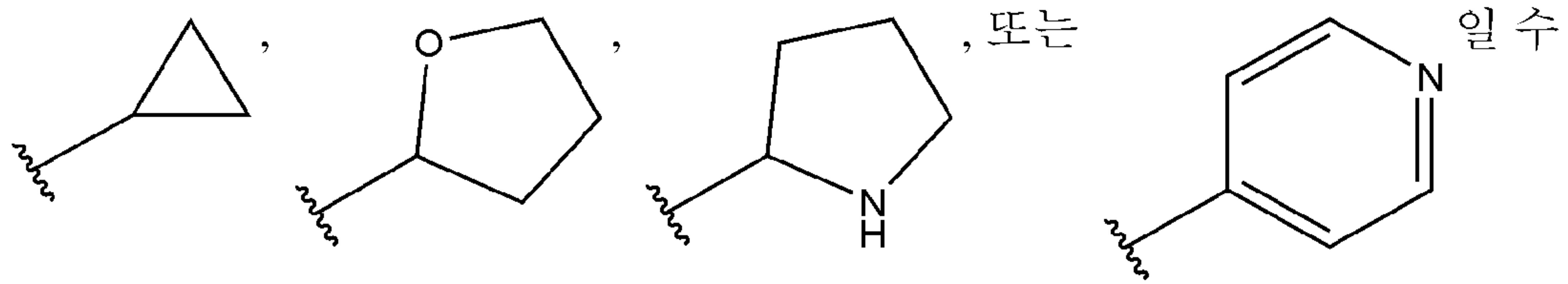
[103]



[107] Z는 -H,







있다.

[108]

[109] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다:

[110] <1>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[111] <2>

5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

[112] <3>

6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코니노니트릴;

[113] <4>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[114] <5>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[115] <6>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드;

[116] <7>

4-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

[117] <8>

4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[118] <9>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[119] <10>

5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)

피콜리노니트릴;

[120] <11>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[121] <12> 7-플루오로-3-(3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[122] <13>

7-플루오로-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[123] <14>

7-플루오로-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[124] <15>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
;

[125] <16>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[126] <17>

3-(3-(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

[127] <18> 메틸

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조에이트;

[128] <19>

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조익엑시드;

[129] <20>

N-(3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)페닐)아세트아미드;

[130] <21>

5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

[131] <22>

6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

[132] <23>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[133] <24>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[134] <25>

- 8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [135] <26>
3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [136] <27>
8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [137] <28>
2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [138] <29>
8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [139] <30>
8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(5-메틸티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [140] <31>
(R)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [141] <32>
(S)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [142] <33>
3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [143] <34>
4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [144] <35>
5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;
- [145] <36>
6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴;
- [146] <37>
3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

- [147] <38>
2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [148] <39>
7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [149] <40>
7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [150] <41>
4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;
- [151] <42>
8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [152] <43>
8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [153] <44>
8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [154] <45>
8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [155] <46>
1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;
- [156] <47>
4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;
- [157] <48>
7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [158] <49>
3-(3-(4-(4-클로로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [159] <50>
1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라

히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

[160] <51>

7-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[161] <52>

2-플루오로-4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[162] <53>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[163] <54>

4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[164] <55>

2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[165] <56>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[166] <57>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

[167] <58>

4-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[168] <59>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[169] <60>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

[170] <61>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴;

[171] <62>

7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[172] <63>

7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[173] <64>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[174] <65>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[175] <66>

3-(3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[176] <67>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

[177] <68>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[178] <69>

4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[179] <70>

5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

[180] <71>

6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

[181] <72>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴

[182] <73>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[183] <74>

2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[184] <75>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[185] <76>

5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[186] <77>

3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[187] <78>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

[188] <79>

4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[189] <80>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[190] <81>

4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

[191] <82>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[192] <83>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[193] <84>

3-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[194] <85>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[195] <86>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

[196] <87>

2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[197] <88>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

- [198] <89>
8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [199] <90>
2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [200] <91>
4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드;
- [201] <92>
8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [202] <93>
1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴;
- [203] <94>
4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [204] <95>
4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;
- [205] <96>
1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;
- [206] <97>
5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;
- [207] <98>
2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [208] <99>
6-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;
- [209] <100>
3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [210] <192>
7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)

- 이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [211] <193>
7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [212] <194>
3-(3-(4-(L-알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 히드로클로라이드;
- [213] <195>
3-(3-(4-(L-페닐알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [214] <196>
8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-프롤릴피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [215] <197>
4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;
- [216] <198>
8-플루오로-3-(3-(3-(4-플로오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [217] <199>
6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [218] <200>
5-(8-(3-(8-플로오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴;
- [219] 린-1(2H)-온;
- [220] <201>
3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [221] <202>
8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [222] <203>
6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [223] <204>
6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

- [224] <205>
6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [225] <206>
6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [226] <207>
6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [227] <208>
8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [228] <209>
4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;
- [229] <210>
3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [230] <211>
8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [231] <212>
8-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [232] <213>
4-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;
- [233] <214>
6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [234] <215>
7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [235] <216>
3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [236] <217>
7-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-

- 일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [237] <218>
6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [238] <219>
7-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [239] <220>
6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [240] <221>
4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [241] <222>
6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴;
- [242] <223>
7-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [243] <224>
7-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [244] <225>
4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;
- [245] <226>
5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;
- [246] <227>
7-(3-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [247] <228>
7-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [248] <229>
5-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴;
- [249] <230>
7-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [250] <231>

- 7-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [251] <232>
6-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;
- [252] <233>
7-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [253] <234>
1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-바이피리딘]-6-카보니트릴;
- [254] <235>
1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-바이피리딘]-5-카보니트릴;
- [255] <236>
7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [256] <237>
7-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [257] <238>
7-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [258] <239>
4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;
- [259] <240>
7-(3-(3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [260] <241>
4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)벤조니트릴;
- [261] <242>
6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;
- [262] <243>
5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;
- [263] <244>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

[264] <245>

4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

[265] <246>

4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

[266] <247>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

[267] <248>

5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴;

[268] <249>

4-((1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

[269] <250>

4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

[270] <251>

5-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴;

[271] <252> 메틸

4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트;

[272] <253>

7-(3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

[273] <254>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;

[274] <255>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;

[275] <256>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

- [276] <257>
4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤조니트릴;
- [277] <258>
5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴;
- [278] <259>
4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;
- [279] <260>
4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;
- [280] <261>
4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;
- [281] <262>
4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;
- [282] <263>
3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [283] <264>
3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [284] <265>
7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [285] <266>
8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [286] <267> 메틸
4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트;
- [287] <268> 메틸
4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트;
- [288] <269>
8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-

- 5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [289] <270>
8-플루오로-3-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [290] <271>
7-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;
- [291] <272>
8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [292] <273>
4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴;
- [293] <274>
4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴;
- [294] <275>
N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)아제티딘-3-일)시클로프로판카복사미드;
- [295] <276>
N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)시클로프로판카복사미드.
- [296]
- [297] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트,

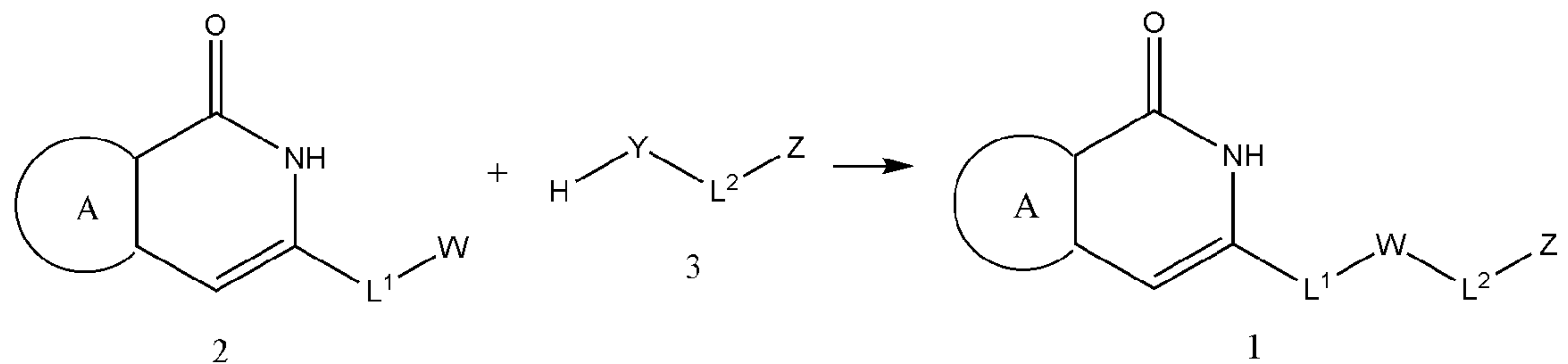
부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

- [298] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [299] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [300] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [301]
- [302] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다. 이때, 상기 용매가 물인 경우는 "수화물"이라 지칭한다.
- [303]
- [304] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [305]
- [306] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
- [307] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜,

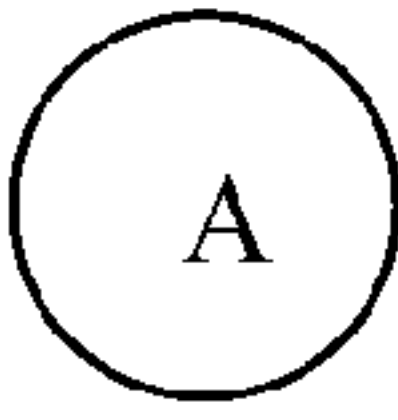
화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[308] [반응식 1]

[309]



[310]

[311] 상기 반응식 1에 있어서, , L¹, Y, L² 및 Z는 제1항에서 정의한 바와 같고,

[312] W는 이탈기이다.

[313]

[314] 이하, 상기 반응식 1로 표시되는 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

[315]

[316] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 단계는 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 구체적으로 화학식 2로 표시되는 화합물의 메실레이트(mesylate) 또는 카복실(carboxyl)과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 2차 아민이 반응하여 화학식 1로 표시되는 화합물이 형성되는 단계이다.

[317] 이때, 상기 단계는 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀리논 유도체를 제조하는 방법이라면 특별히 제한되지 않고, 본 발명의 범주에 포함되나, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 메실레이트, 토실레이트(tosylate) 등과 같이 친핵체와 반응하기 쉬운 이탈기(leaving group)를 갖고 있는 화합물 또는 아민과 반응하여 아미드(amide)를 형성할 수 있는 카복실을 갖고 있는 화합물로 이해될 수 있고, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 친핵성 치환반응 또는 아미드 형성반응을 할 수 있는 고리형 2차 아민으로 이해될 수 있지만, 이는 예시일뿐 이에 한정하지 않는다. 상기 이탈기를 갖고 있는 화합물과 이와 반응할 수 있을 정도로 충분한 친핵성을 지닌 고리형 2차 아민이 친핵성 치환반응을 하거나, 카복실 및 고리형 2차 아민이 아미드 형성반응을 하여, 최종 화합물인 본 발명의 이소퀴놀리논 유도체가 제조되는 것이다.

[318] 보다 상세하게는, 하기 본 발명의 실시예 화합물의 제조방법을 참조하여 이해할 수 있으나, 각각의 반응 조건(반응 온도, 시간, 대기 조건, 압력 조건, 등과 같은 통상의 유기합성 분야의 기술자가 생각할 수 있는 반응 조건)은 변경 가능하며, 이에 발명이 한정되지 않는 것으로 이해할 수 있고, 각각의 단계에서

사용한 화합물 및 이의 유도체는 개시되어 있는 것 외에 이로부터 변경 가능한, 즉, 간단히 치환기를 수정하거나 변경하거나 또는 제거시키는 등의 변경된 유도체를 포함하는 것으로 이해할 수 있고, 이는 본 발명에 포함된다.

[319]

[320] 한편, 하기 실시예 1 내지 276 화합물 중 일부 염산염 화합물은 본 발명의 화합물 모두가 용이하게 염산염 등의 부가염, 약학적으로 허용 가능한 염으로 제조될 수 있음을 암시하며, 이는 본 발명의 범주에 포함된다.

[321]

[322] 상기 제조 방법의 바람직한 양태로, 하기 실시예 1 내지 276에서 개시하고 있는 제조방법을 들 수 있으나, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.

[323]

[324] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[325]

[326] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 PARP 효소, 바람직하게 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 효소를 억제할 수 있는 특징이 있다(실험예 1 참조).

[327]

이에, 상기 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 또는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

[328]

이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 활성을 억제하여 세포 보호 효과를 나타내는데, 상기 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 활성과 연관되어 있는 폴리(ADP-리보스) 증가에 의한 세포 내 에너지 고갈, 미토콘드리아 기능 저하, AIF 핵이동으로 인한 DNA 절편화, 세포괴사 유전자 증폭, 아포토시스, DNA 염기 절제 수복을 위한 폴리(ADP-리보스) 합성 등을 억제하여 질환의 치료에 사용되는 것이다. 보다 구체적으로, 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1[Poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]는 심장을 포함한 여러 장기의 세포핵 내에 존재하는 효소로, 손상된 DNA를 인지하여 활성화 된 후 여러 단백질들을 폴리 ADP-리보실레이션시키는 과정을 거쳐 손상된 DNA를 보수하는 효소이다. 지금까지 알려진 폴리ADP-리보실레이션의 기질들(acceptor 또는 target 단백질)중 가장 주요한 것은 바로 PARP-1 자신이며 그 외 히스톤, DNA 토포이소머라제, DNA

라이게이즈, 카스페이즈, p53와 NF- κ 등의 전사 관련인자들 등 많은 핵 내 단백질들이 알려져 있다. PARP는 NAD로부터 ADP-리보스의 전달을 촉매하는데 이 때 니코틴아미드가 NAD로부터 방출된다. 니코틴아미드는 다른 효소에 의해 에너지 운반체인 ATP를 소비하면서 NAD로 다시 전환된다. 따라서 PARP의 과활성화는 다량의 ATP를 소비하게 되고 세포 미토콘드리아 기능저하를 촉진하며 결과적으로 세포 손상 및 세포 사멸을 초래한다. 전술한 바와 상기 본 발명의 배경기술에서 설명된 바와 같이, 암, 종양 등에서 정상세포보다 활성이 높은 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1)을 억제하여 암, 종양, 뇌졸중 및 노인성질환 등의 질환 치료에 이용될 수 있고, 여타의 질환에 있어서도, 상기와 같은 메카니즘으로 적용될 수 있다(상기 본 발명의 배경기술 참조).

[329] 이에, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 사용할 수 있는 것이다.

[330] 이때, 상기 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환은 신경성 장애, 신경퇴화 질병, 혈관 스트로크, 심혈관 장애, 황반 퇴화, AIDS, 관절염, 아테롬성 동맥경화증, 암, 당뇨병, 뇌종양, 염증성 장 장애, 근 이영양증, 골관절염, 골다공증, 만성 통증, 급성 통증, 신경성 통증, 신경 발작, 말초신경 손상, 신장 질환, 망막 허혈, 패혈병성 쇼크 및 피부 노화로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되지 않고, 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1)의 과활성으로부터 유도된 세포내 ATP 고갈 및 미토콘드리아 기능저하 및 그로 인하여 촉진된 세포 손상 또는 세포 사멸 혹은 이와 독립적인 세포 사멸이 유도되어 발생하는 질환이라면 본 발명에 포함될 수 있다.

[331]

[332] 한편, 본 발명에서는 안과 질환 또는 장애의 치료에 사용할 수 있는 특징이 있는데, 이는 본 발명의 실험예 2에서 입증된 바에 근거한다.

[333] 이때, 상기 안과 질환 또는 장애는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1)의 과활성으로부터 세포 손상 또는 세포 사멸이 유도되어 발생하는 질환이고, 예를 들어, 상기 안과 질환 또는 장애는 노인성 황반 변성, 스타가르트 황반 이양증, 망막 박리, 출혈 망막병증, 색소성 망막염, 추체간체 이영양증, 소르비 안저 이상증, 시각 신경병증, 염증성 망막 질환, 당뇨 망막병증, 당뇨 황반병증, 망막 혈관 폐쇄, 미숙 망막병증, 또는 허혈 재관류 관련 망막 손상, 증식 유리체망막병증, 망막 이영양증, 선천성 시각 신경병증, 포도막염, 망막 손상, 알츠하이머 질환 관련 망막 장애, 다발성경화증 관련 망막 장애, 파킨슨 질환 관련 망막 장애, 바이러스성 감염 관련 망막 장애, 광 과다노출 관련 망막 장애, 근시 또는 AIDS 관련 망막 장애에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다.

[334]

[335] 나아가, 본 발명에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하여 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[336] 또한, 본 발명에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의, 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환을 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에의 사용을 제공한다.

[337]

[338] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[339]

[340] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[341]

[342] 이때, 상기 건강기능식품은 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하여, 통상의 건강기능식품으로 제조되어 사용될 수 있고, 당업자에게 알려진 제형, 식품의 형태 또는 투여의 형태라면 본 발명의 범주내에 포함되고, 이로부터 건강기능식품으로서 인정될 수 있는 범위의 것이라면 본 발명의 상기 건강기능식품에 포함된다.

[343]

[344] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란, 본 발명에 따른 약학적 조성물을 개체에 투여하여 신경계 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[345]

[346] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란, 본 발명에 따른 약학적 조성물을 개체에 투여하여 신경계 질환의 증세가 호전되도록 하거나 이롭게 되도록 하는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[347]

[348] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다.

[349]

[350] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여

형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [351] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예 : 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오즈 및/또는 글리신), 활택제(예 : 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [352] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 주사제, 점안제 또는 안연고제로 주입하는 방법에 의한다.
- [353] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 점중제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 분산, 겔화 등의 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [354] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 제제화 방법, 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.001 내지 1000 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.
- [355]
- [356] 본 발명의 약학적 조성물은 단일제제로 사용할 수 있다. 또한, 1 종류 이상의 다른 치료제를 추가로 포함하여 복합제제로 제조하여 사용할 수 있다.
- [357] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 유효량으로 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 상기 약학 조성물은 전술한 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 의미한다.
- [358] 본 발명에서 사용된 용어, "투여"는 적절한 방법으로 개체에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될

수 있다. 복강내 투여, 안구내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[359]

[360] 본 발명에서 사용된 용어, "개체"는 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환, 예를 들어 안과 질환 또는 장애 및 이의 전술된 모든 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다. 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여하여 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

[361]

[362] 전술한 바와 같이, 본 발명의 이소퀴놀린 유도체, 이의 제조방법 및 이의 약제학적 용도를 이해할 수 있고, 하기에 본 발명에서 입증하고 있는 효과를 설명한다.

[363]

[364] 먼저, 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체를 다양한 농도로 함유시켜 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 억제 활성을 평가하였다.

[365] 구체적으로, PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 활성 조사 키트를 사용하여 상기 본 발명의 이소퀴놀린 유도체를 다양한 농도로 처리하고, 흡광도를 측정한 결과, 나노몰 단위의 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 억제 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[366] 상기 결과를 통해 본 발명의 이소퀴놀린 유도체는 망막 퇴화에 대한 보호능이 우수하므로, 망막 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[367]

발명의 실시를 위한 형태

[368] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

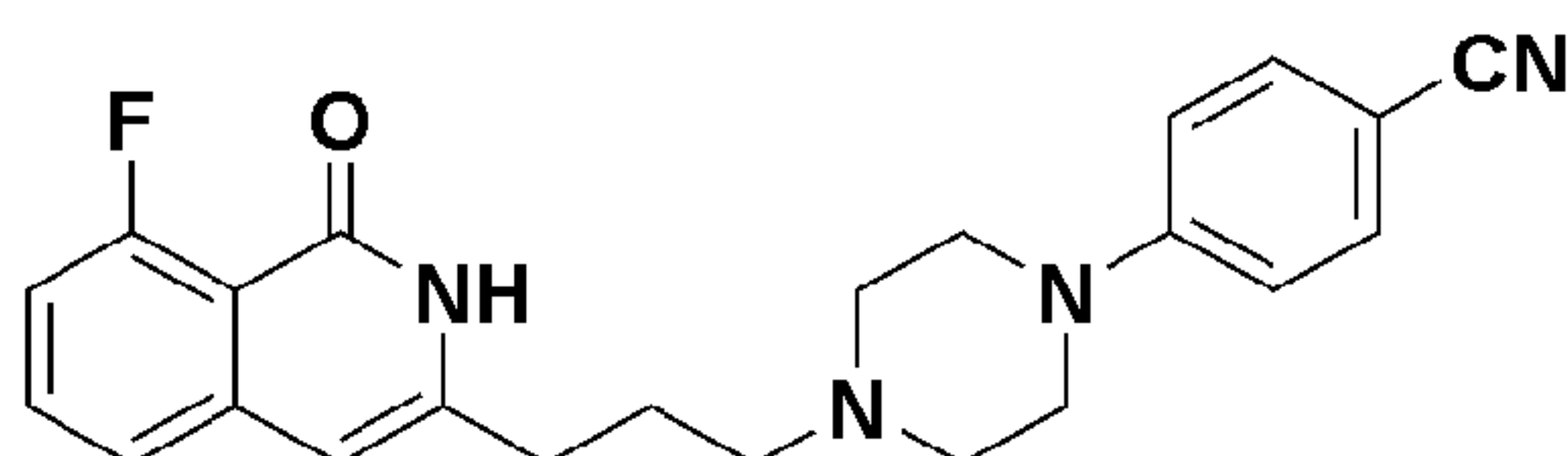
[369] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[370]

[371] <실시예 1>

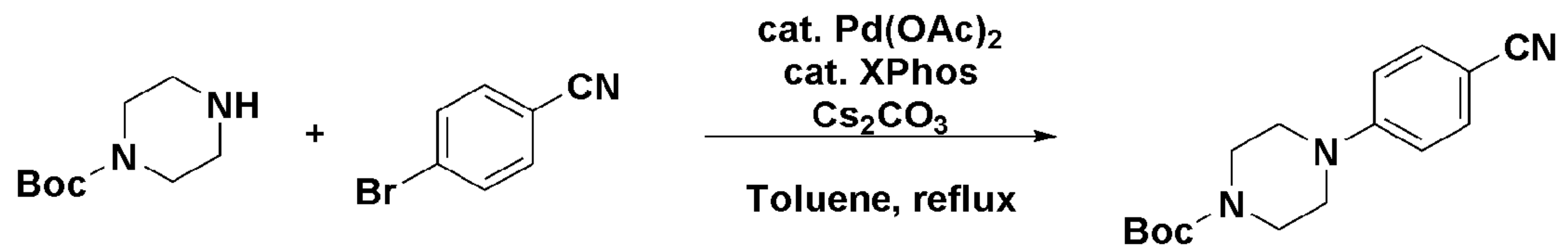
4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[372]



[373] 단계 1 : tert-부틸 4-(4-시아노페닐)피페라진-1-카복실레이트의 제조

[374]



[375]

1-Boc-피페라진 (70.0 g, 0.38 mol), 4-브로모벤조니트릴 (82 g, 0.45 mol)을 톨루엔 (1.5 L)에 녹인 후, Pd(OAc)_2 (8.4 g, 0.04 mol), XPhos (9.0 g, 0.02 mol), Cs_2CO_3 (147 g, 0.45 mol)를 적가하였다. 100°C 에서 15시간 동안 교반 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-부틸 4-(4-시아노페닐)피페라진-1-카보실레이트 (90 g, 83%)을 얻었다.

[376]

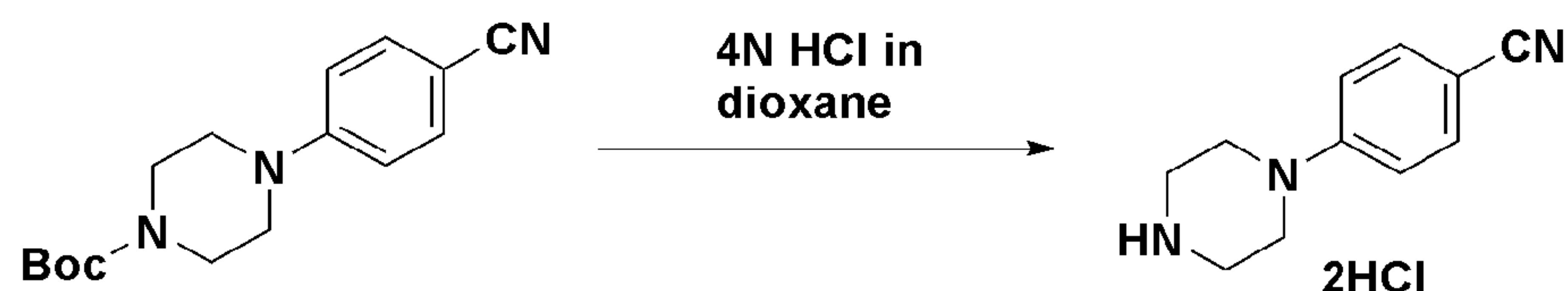
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50(m, 2H), 6.87-6.85(m, 2H), 3.60-3.57(m, 4H), 3.33-3.29(m, 4H), 1.49(s, 9H)

[377]

[378]

단계 2 : 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl의 제조

[379]



[380]

tert-부틸 4-(4-시아노페닐)피페라진-1-카보실레이트 (80 g, 0.28 mol)에 4N HCl/dioxane (1400 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl (72 g, 100%)을 얻었다.

[381]

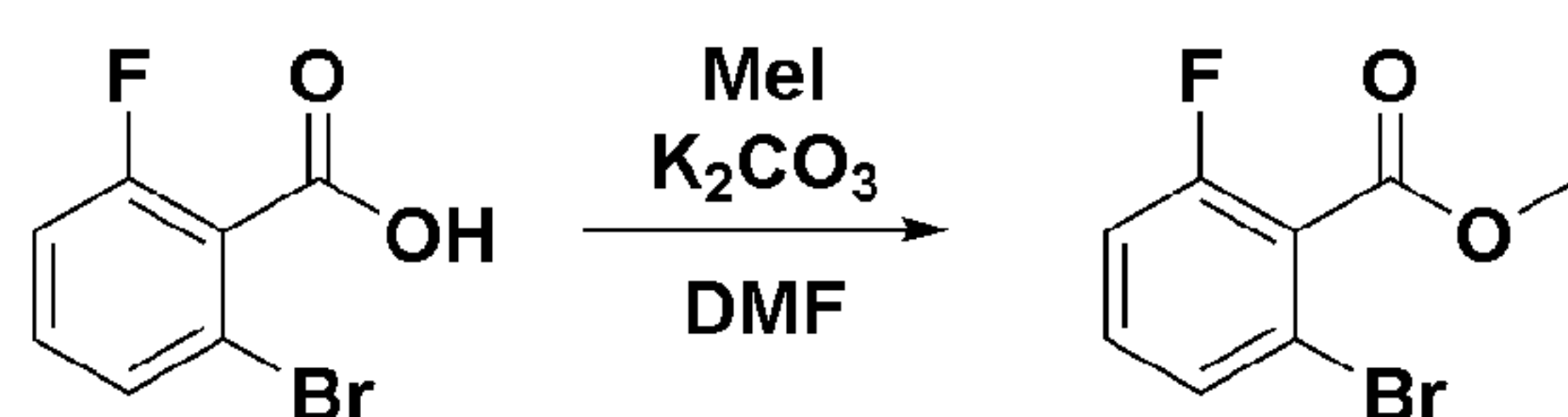
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.46(br, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.11-7.08(m, 2H), 3.61-3.59(m, 4H), 3.19(m, 4H)

[382]

[383]

단계 3 : 메틸 2-브로모-6-플루오로벤조에이트의 제조

[384]



[385]

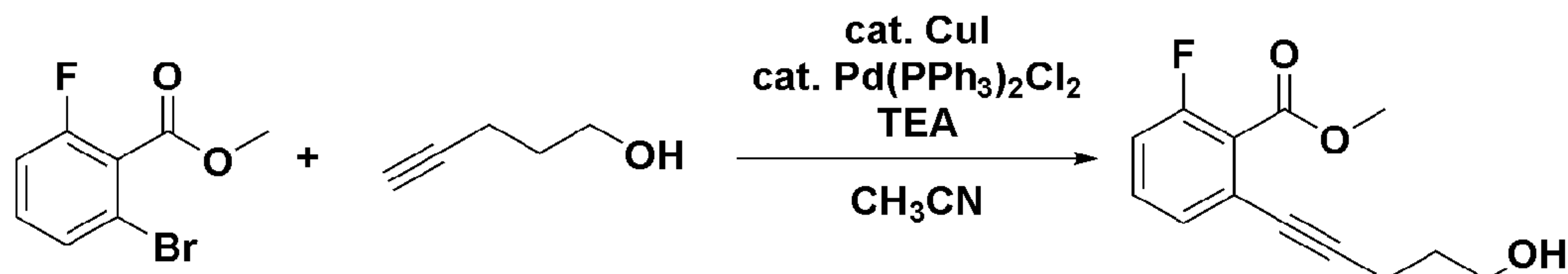
2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드 (100 g, 456.6 mmol)를 DMF (1 L)에 녹인 후 K_2CO_3 를 0°C 에서 넣고 30분간 교반하였다. 반응액에 MeI (194 g, 1369.8 mmol)을 0°C 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 후, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 메틸 2-브로모-6-플루오로벤조에이트 (107g, 95%)을 얻었다.

[386] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.31-7.24(m, 1H), 7.09(t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 3.98(s, 3H)

[387]

[388] 단계 4 : 메틸 2-플루오로-6-(5-히드록시펜-1-틴-1-일)벤조에이트의 제조

[389]



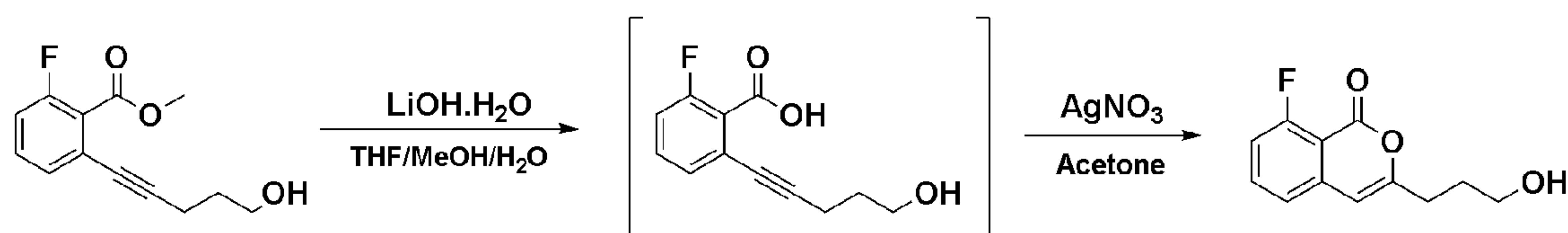
[390] 메틸 2-브로모-6-플루오로벤조에이트 (107 g, 433 mmol)을 아세토니트릴 (1L)에 녹인 후, 펜-4-틴-1-올 (51 g, 519.6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15.2 g, 21.65 mmol), CuI (4.12 g, 21.65 mmol)을 적가하였다. TEA (131.4 g, 1299 mmol)을 적가한 후, 80°C 에서 15시간동안 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 메틸 2-플루오로-6-(5-히드록시펜-1-틴-1-일)벤조에이트 (75.1g, 70%)을 얻었다.

[391] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30(m, 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 7.05(t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.95(s, 3H), 3.88-3.76(m, 2H), 2.56(t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.85(m, 2H)

[392]

[393] 단계 5 : 8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온의 제조

[394]



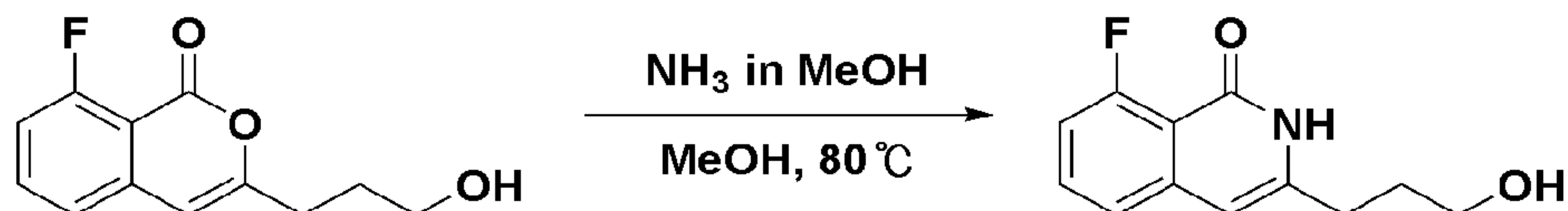
[395] 메틸 2-플루오로-6-(5-히드록시펜-1-틴-1-일)벤조에이트 (75 g, 299.68 mmol)을 THF/MeOH/ H_2O (600/200/200 mL)에 녹인 후, $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (37.7 g, 899.03 mmol)을 적가하고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 농축한 후, EtOAc로 희석하고 6N HCl를 천천히 적가하여 pH를 1~2로 조절하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축하였다. 농축된 반응액을 아세톤 (1.5 L)에 녹인 후, AgNO_3 (9.34 g, 29.97 mmol)을 적가하였다. 반응액을 상온에서 15시간 동안 교반한 후, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 (25g, 35%)을 얻었다.

[396] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83-7.76(m, 1H), 7.37(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.30(t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 6.61(s, 1H), 4.58(br, 1H), 3.49-3.44(m, 2H), 2.57-2.50(m, 2H), 1.76(m, 2H)

[397]

[398] 단계 6 : 8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[399]



[400] 8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 (18.0 g, 81.00 mmol)를 7N NH_3/MeOH (200 mL, 1.38 mol)에 녹인 후, 80°C 에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH 로 재결정하여 목적화합물

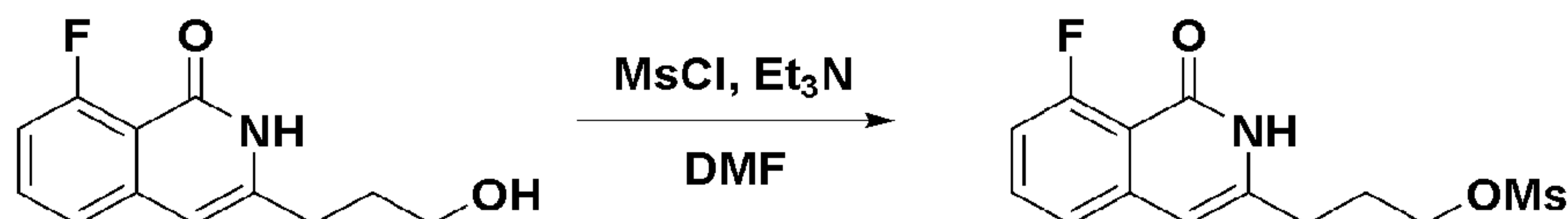
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온 (14.8 g, 83%)를 얻었다.

[401] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26(br, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.35(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.13-7.06(m, 1H), 6.35(s, 3H), 4.58(br, 1H), 3.47-3.41(m, 2H), 2.53-2.48(m, 2H), 1.77(m, 2H)

[402]

[403] 단계 7 : 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트의 제조

[404]



[405] 8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온 (19.5 g, 88.14 mmol)를 DMF (44.0 mL)에 녹인 후, 0°C 로 냉각하였다. MsCl (15.7 mL, 202.72 mmol), TEA (49.0 mL, 352.56 mmol)을 0°C 하에서 천천히 적가한 후, 25°C 에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc 로 희석하고, NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH 로 재결정하여 목적화합물 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트 (13 g, 49 %)을 얻었다.

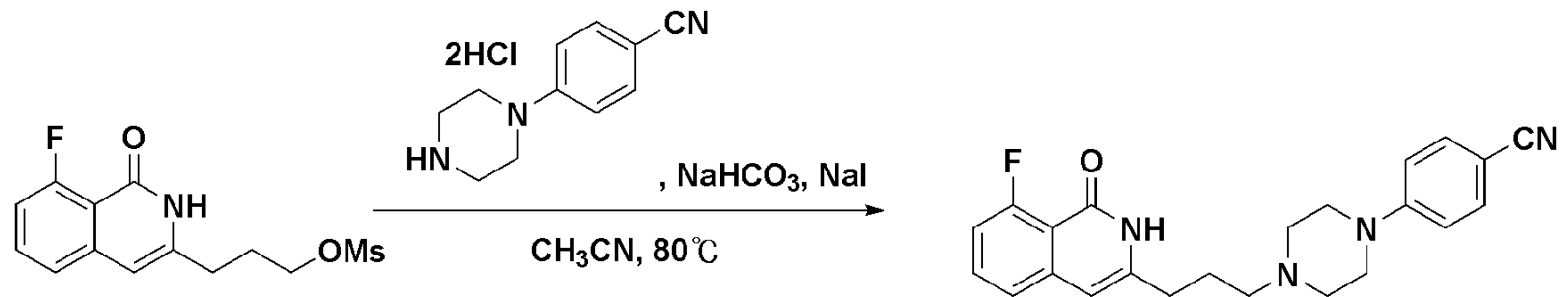
[406] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.58(br, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 6.36(s, 1H), 4.37(t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.05(s, 3H), 2.79(t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.26(m, 2H)

[407]

[408] 단계 8 :

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[409]



[410] 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트 (2.4 g, 8.02 mmol)에 아세토니트릴 (160.0 mL)에 녹인 후, 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl (3.1 g, 12.03 mmol)을 25°C에서 적가하였다. NaHCO₃ (3.37 g, 40.10 mmol), NaI (3.13 g, 16.04 mmol)을 적가한 후, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NaS₂O₃ 수용액과 NH₄Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 (2.4 g, 77 %)을 얻었다.

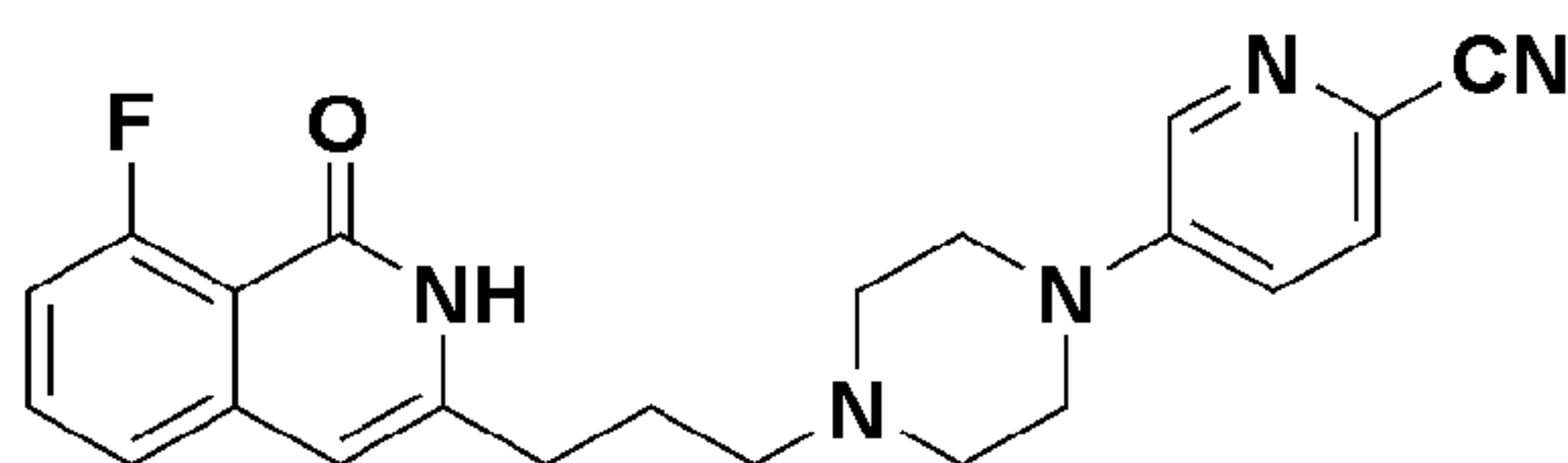
[411] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.63(br, 1H), 7.55-7.48(m, 3H), 7.20(d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.05-6.98(m, 1H), 6.89-6.86(m, 2H), 6.23(s, 1H), 3.58-3.56(m, 4H), 2.72-2.70(m, 6H), 2.54(t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.94-1.90(m, 2H).

[412]

[413] <실시예 2>

5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[414]



[415] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 5-브로모-2-시아노피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

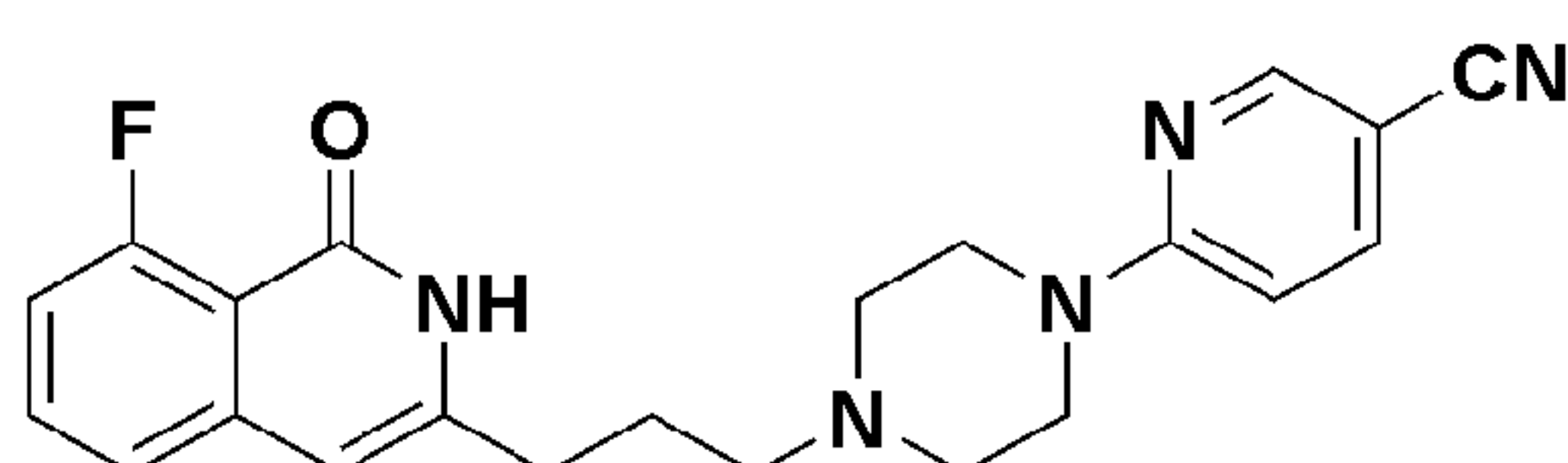
[416] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.32 (s, 1H) 7.51-7.49 (m, 2H) 7.22-7.20 (m, 1H) 7.12-7.10 (m, 1H) 7.08-7.05 (m, 1H) 6.22 (s, 1H) 3.66-3.64 (m, 4H) 2.72-2.70 (m, 6H) 2.57-2.55 (m, 2H) 1.93-1.91 (m, 2H).

[417]

[418] <실시예 3>

6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코니노니트릴의 제조

[419]



[420] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

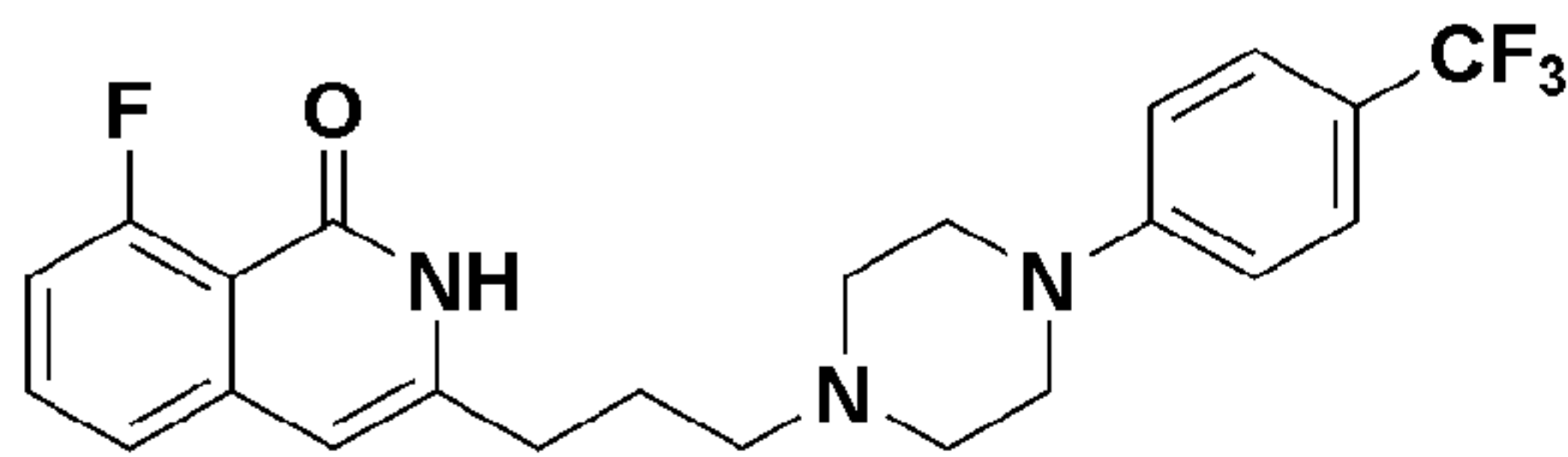
[421] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.40-8.39 (m, 1H) 7.62-7.59 (m, 1H) 7.52-7.49 (m, 1H) 7.21-7.19 (m, 1H) 7.05-6.98 (m, 1H) 6.62-6.59 (m, 1H) 6.22 (s, 1H) 3.99-3.96 (m, 4H) 2.74-2.65 (m, 6H) 2.56-2.52 (m, 2H) 1.92-1.90 (m, 2H).

[422]

[423] <실시예 4>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[424]



[425] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모벤조트리플루오라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

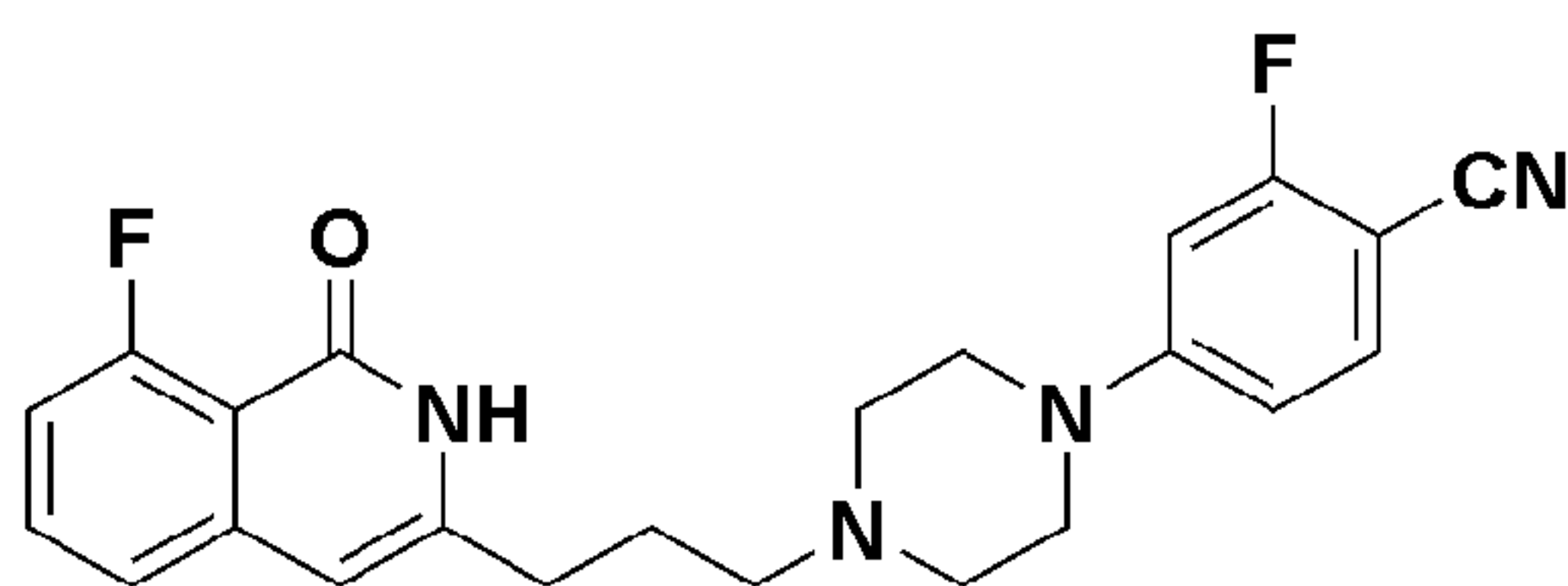
[426] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.47 (br, 1H) 7.54-7.48 (m, 3H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.04-7.01 (m, 1H) 7.00-6.96 (m, 2H) 6.22 (s, 1H) 3.54-3.51 (m, 4H) 2.73-2.66 (m, 6H) 2.55-2.51 (m, 2H) 1.96-1.90 (m, 2H).

[427]

[428] <실시예 5>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[429]



[430] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

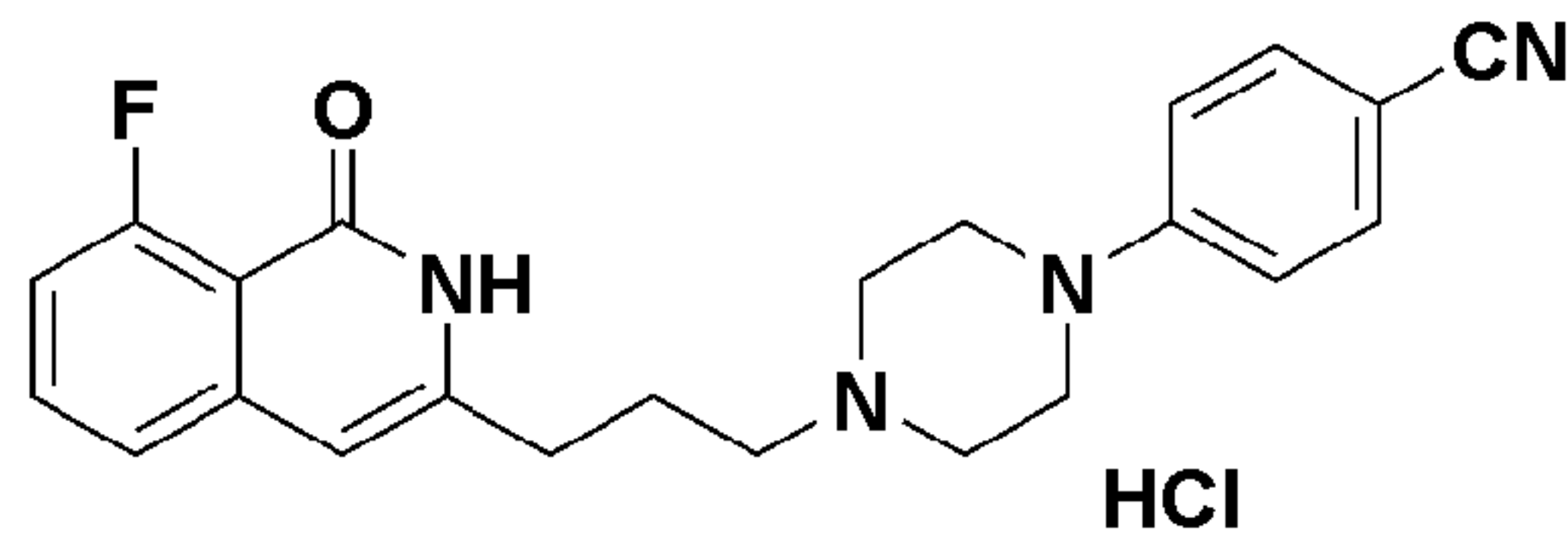
[431] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.50 (m, 1H) 7.39-7.38 (m, 1H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.11-7.01 (m, 1H) 6.62-6.54 (m, 2H) 6.22 (s, 1H) 3.62-3.61 (m, 4H) 2.70-2.68 (m, 6H) 2.55-2.54 (m, 2H) 1.92-1.91 (m, 2H).

[432]

[433] <실시예 6>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드의 제조

[434]



[435] 4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 (1.0 g, 2.56 mmol)을 4N HCl/dioxane (26.0 mL, 76.83 mmol)에 녹인 후, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 감압하에서 증발 농축시켜 여과하여 목적화합물인

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 (940.0 mg, 90 %)을 얻었다.

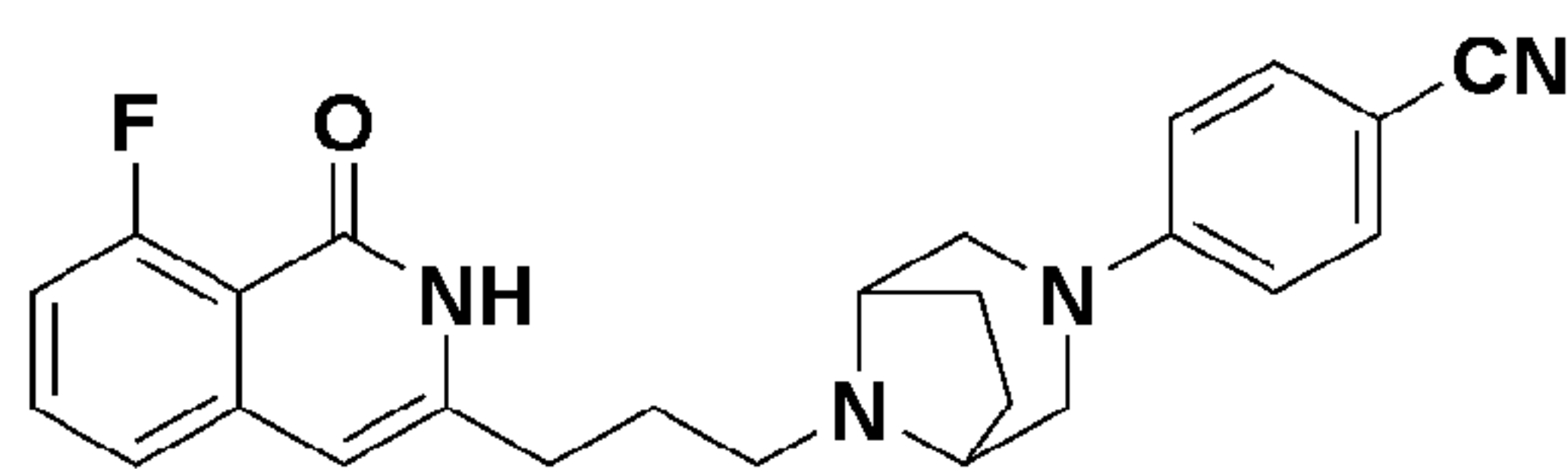
[436] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.35(br, 1H), 11.22(s, 1H), 7.68-7.61(m, 3H), 7.37(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.16-7.11(m, 3H), 6.44(s, 1H), 4.10-4.05(m, 2H), 3.61-3.57(m, 2H), 3.55(t, 2H, J = 12.9 Hz), 3.11-3.07(m, 4H), 2.57(m, 2H), 2.12(m, 2H)

[437]

[438] <실시예 7>

4-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴의 제조

[439]



[440] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 1-Boc-피페라진을 대신하여 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥테인-8-카보실레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

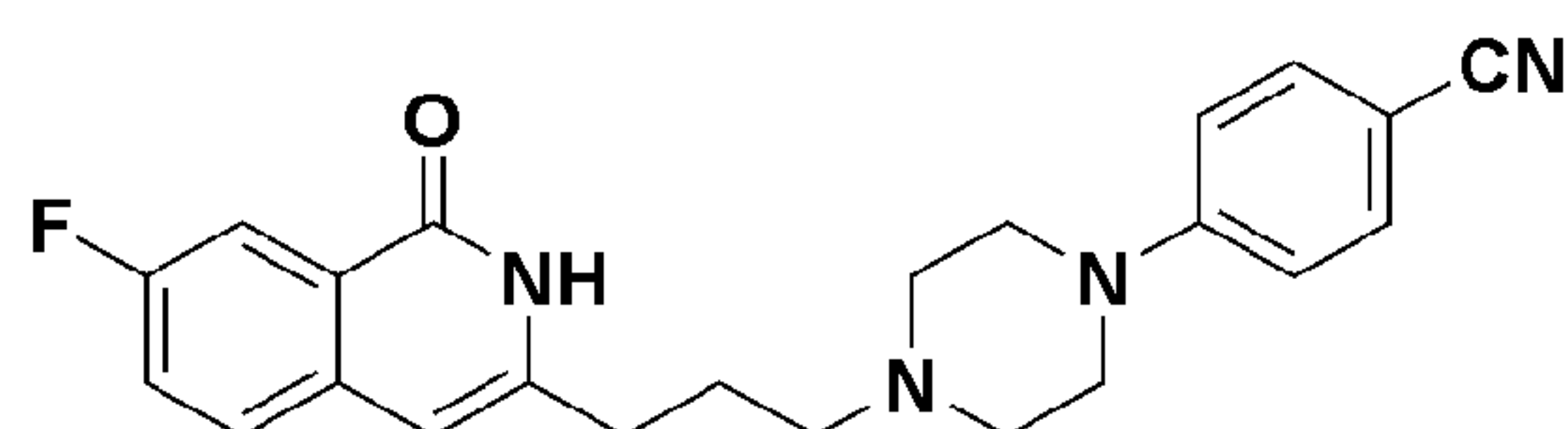
[441] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.44(br, 1H), 7.54-7.46(m, 3H), 7.20(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.03-6.97(m, 1H), 6.80-6.77(m, 2H), 6.22(s, 1H), 3.51-3.40(m, 6H), 2.73(t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.57(t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.10-2.07(m, 2H), 1.92-1.88(m, 2H), 1.79-1.76(m, 2H)

[442]

[443] <실시예 8>

4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[444]



[445] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기

실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

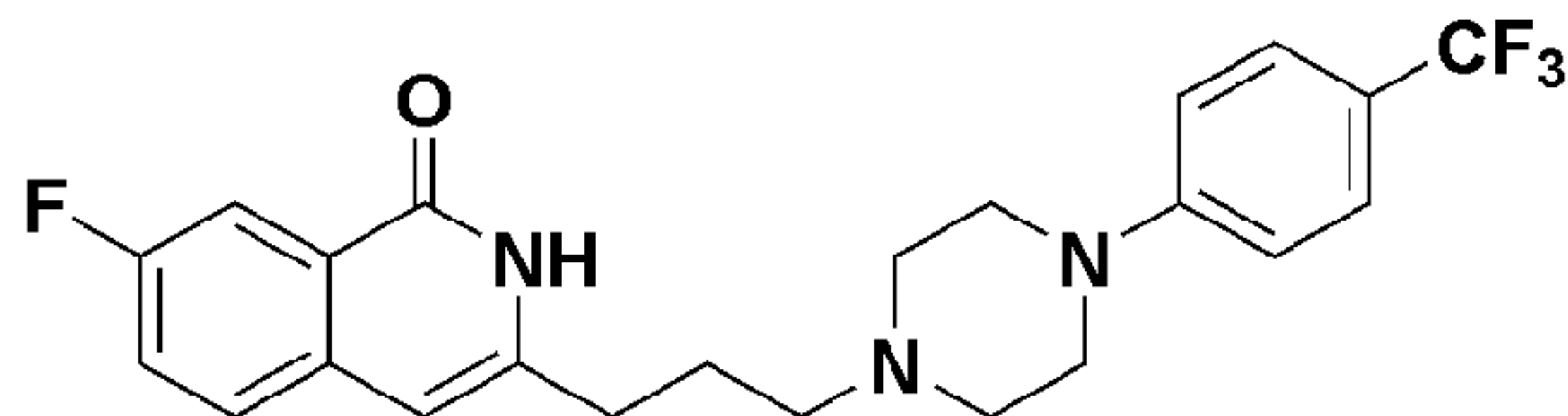
[446] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.95 (m, 1H) 7.51-7.48 (m, 3H) 7.34-7.32 (m, 1H) 6.90-6.87 (m, 2H) 6.27 (m, 1H) 3.57-3.55 (m, 4H) 2.72-2.70 (m, 6H) 2.55-2.53 (m, 2H) 1.94-1.92 (m, 2H).

[447]

[448] <실시예 9>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[449]



[450] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모벤조트리플루오라이드를 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

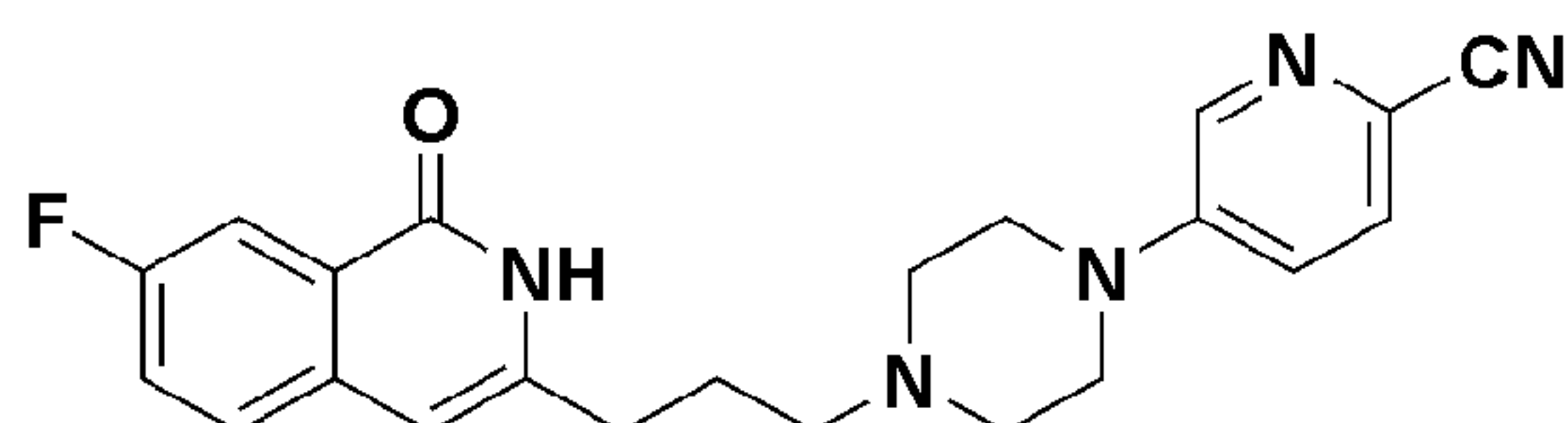
[451] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.54 (br, 1H) 7.97-7.94 (m, 1H) 7.49-7.42 (m, 3H) 7.37-7.30 (m, 1H) 6.97-6.94 (m, 2H) 6.26 (s, 1H) 3.53-3.50 (m, 4H) 2.72-2.71 (m, 6H) 2.55-2.52 (m, 2H) 1.95-1.90 (m, 2H).

[452]

[453] <실시예 10>

5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[454]



[455] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 5-브로모-2-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[456] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.70 (br, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.96-7.95 (m, 1H) 7.53-7.34 (m, 3H) 7.14-7.13 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 3.63-3.62 (m, 4H) 2.74-2.73 (m, 6H) 2.56-2.55 (m, 2H) 1.94-1.93 (m, 2H)

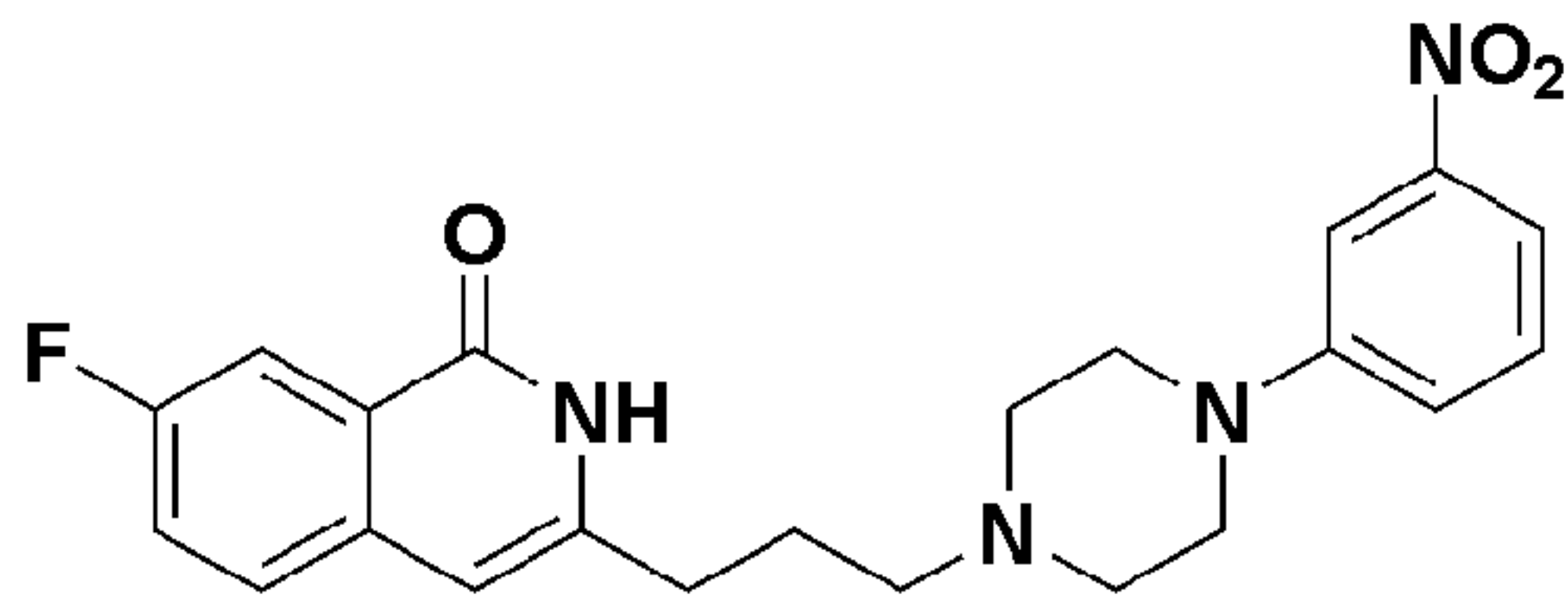
[457]

[458] <실시예 11>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의

제조

[459]



[460] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 1-브로모-3-니트로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

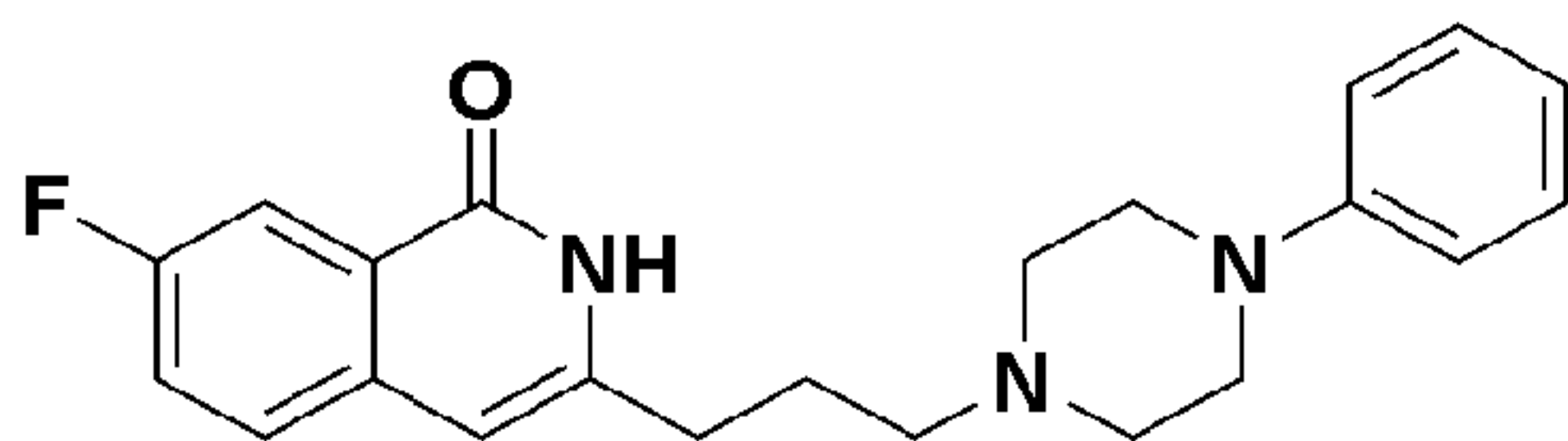
[461] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.53(br, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 7.77(m, 1H), 7.67(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.39-7.18(m, 3H), 6.26(s, 1H), 3.56-3.53(m, 4H), 2.77-2.70(m, 6H), 2.56(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.93(m, 2H).

[462]

[463] <실시예 12>

7-플루오로-3-(3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[464]



[465] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하고, 단계 8에서 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 을 대신하여 1-페닐피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

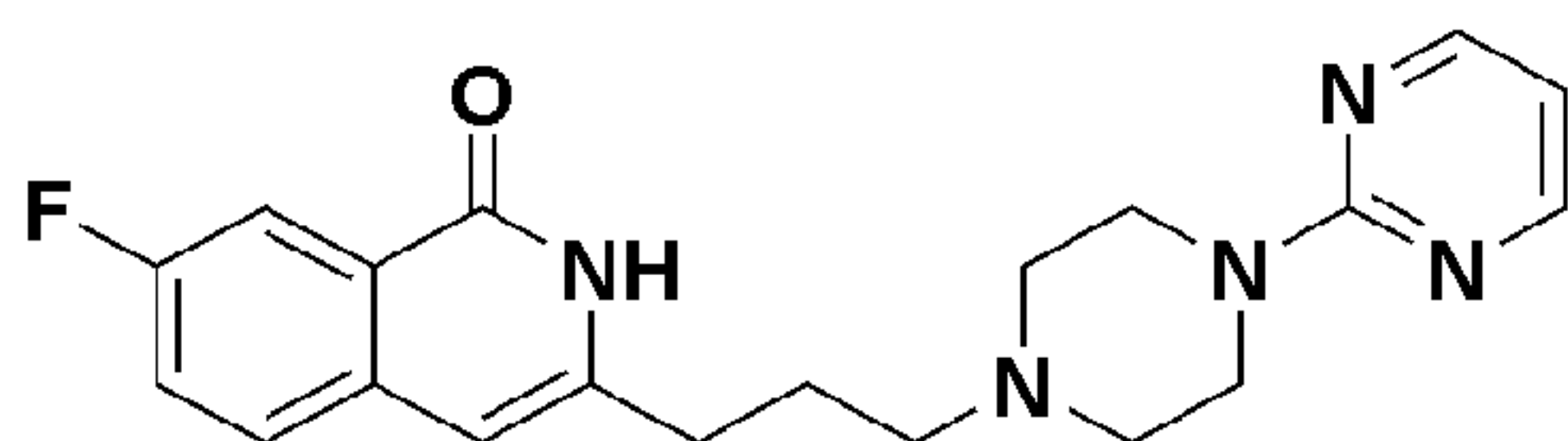
[466] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.38 (br, 1H) 7.98-7.95 (m, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.36-7.30 (m, 3H) 6.99-6.97 (m, 2H) 6.89-6.85 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 3.44-3.41 (m, 4H) 2.73-2.67 (m, 6H) 2.54-2.50 (m, 2H) 1.94-1.90 (m, 2H)

[467]

[468] <실시예 13>

7-플루오로-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[469]



[470] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하고, 단계 8에서 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 을 대신하여 1-(2-피리미딜)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

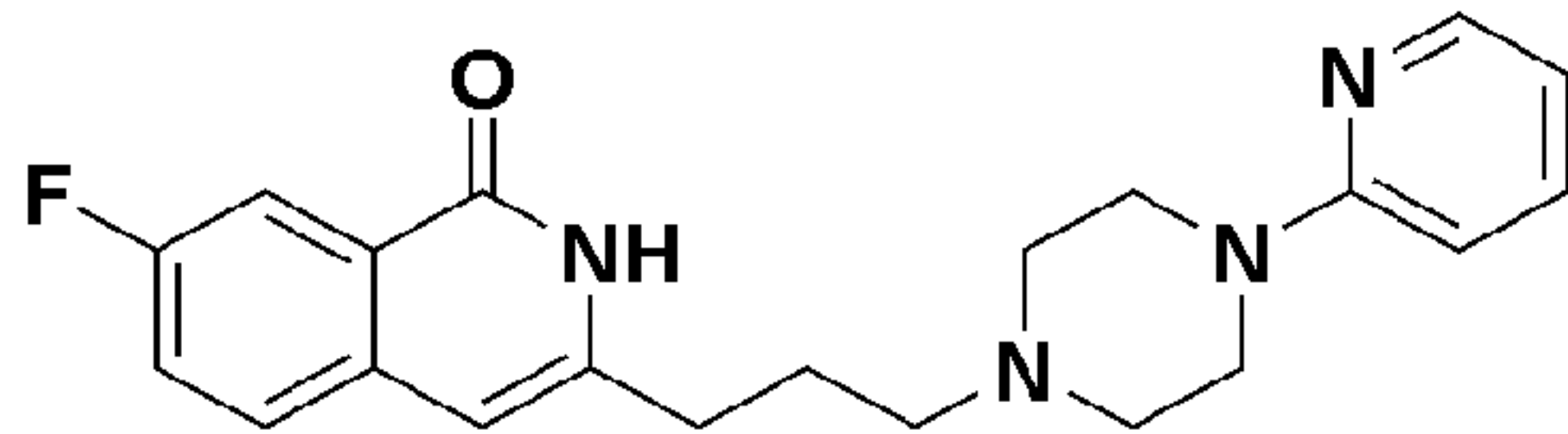
[471] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.30 (m, 2H) 7.98-7.95 (m, 1H) 7.44-7.42 (m, 1H) 7.34-7.31 (m, 1H) 6.50-6.52 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 4.08-4.02 (m, 4H) 2.73-2.71 (m, 2H) 2.65-2.62 (m, 4H) 2.52-2.50 (m, 2H) 1.93-1.90 (m, 2H)

[472]

[473] <실시예 14>

7-플루오로-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[474]



[475] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

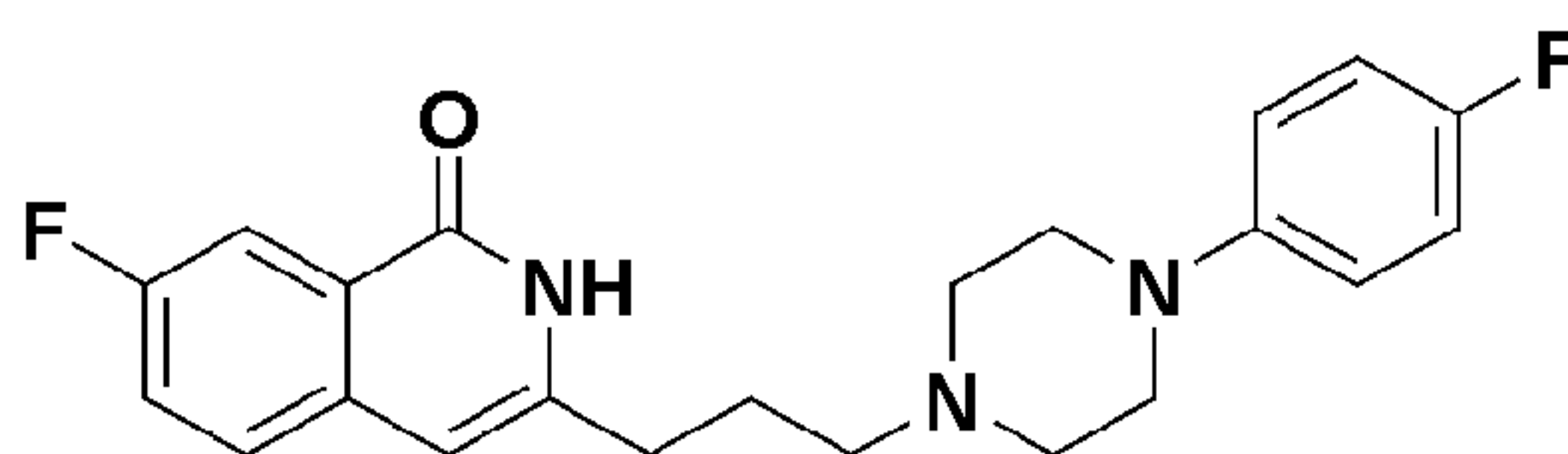
[476] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.19 (m, 1H) 7.98-7.95 (m, 1H) 7.49-7.42 (m, 2H) 7.34-7.32 (m, 1H) 6.69-6.66 (m, 1H) 6.63-6.61 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 3.79-3.76 (m, 4H) 2.69-2.66 (m, 6H) 2.54-2.50 (m, 2H) 1.93-1.91 (m, 2H)

[477]

[478] <실시예 15>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[479]



[480] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모플루오로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

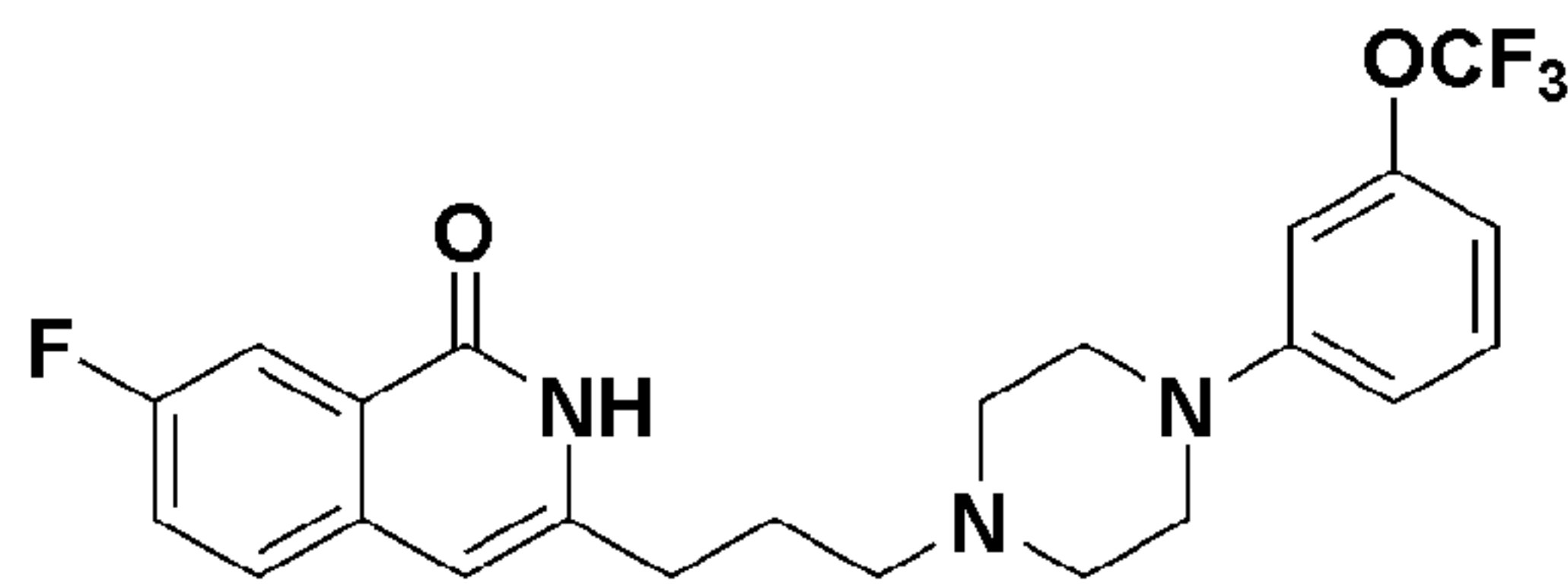
[481] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.53 (br, 1H) 7.99-7.96 (m, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.36-7.33 (m, 1H) 6.97-6.94 (m, 4H) 3.36-3.32 (m, 4H) 2.75-2.67 (m, 6H) 2.55-2.51 (m, 2H) 1.92-1.90 (m, 2H).

[482]

[483] <실시예 16>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[484]



[485] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 1-브로모-3-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

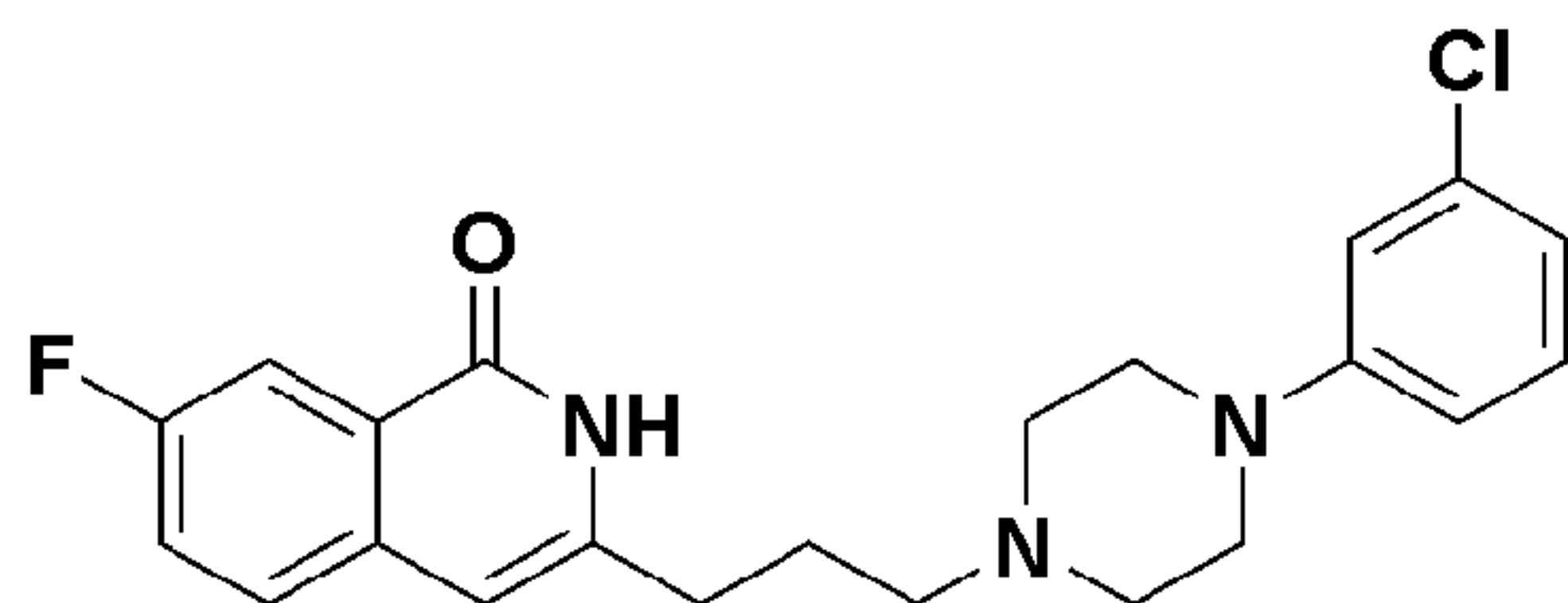
[486] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46(br, 1H), 7.97 (dd, 1H, $J = 9.3, 2.7$ Hz), 7.47-7.43(m, 1H), 7.37-7.22(m, 2H), 6.86 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.76(s, 1H), 6.70 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.26(s, 1H), 3.46-3.43(m, 4H), 2.74-2.69(m, 6H), 2.54(t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 1.93(m, 2H)

[487]

[488] <실시예 17>

3-(3-(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[489]



[490] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 1-브로모-3-클로로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다

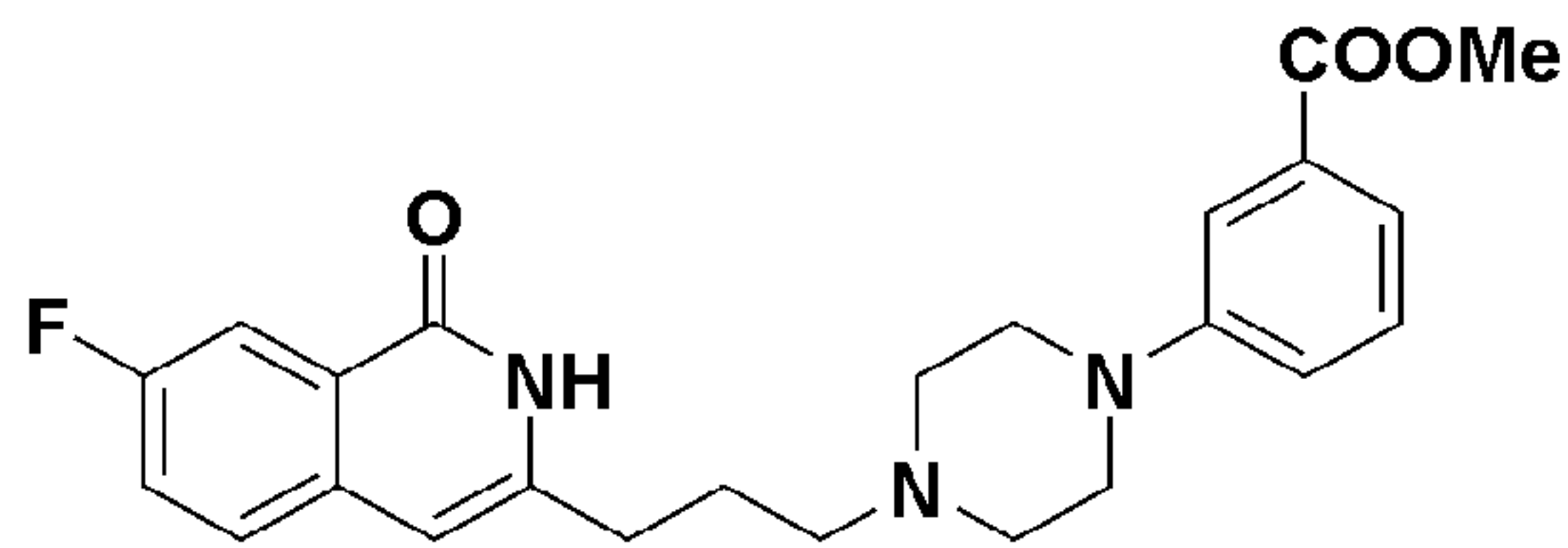
[491] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.41(br, 1H), 7.97 (dd, 1H, $J = 9.3, 2.7$ Hz), 7.47-7.42(m, 1H), 7.37-7.30(m, 1H), 7.17(t, 1H, $J = 8.1$ Hz) 6.92 (s, 1H), 6.84-6.81(m, 2H), 6.26(s, 1H), 3.44-3.41(m, 4H), 2.71-2.68(m, 6H), 2.52(t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.96-1.88(m, 2H).

[492]

[493] <실시예 18> 메틸

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조에이트의 제조

[494]



[495] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 메틸 3-브로모벤조에이트를 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-5-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

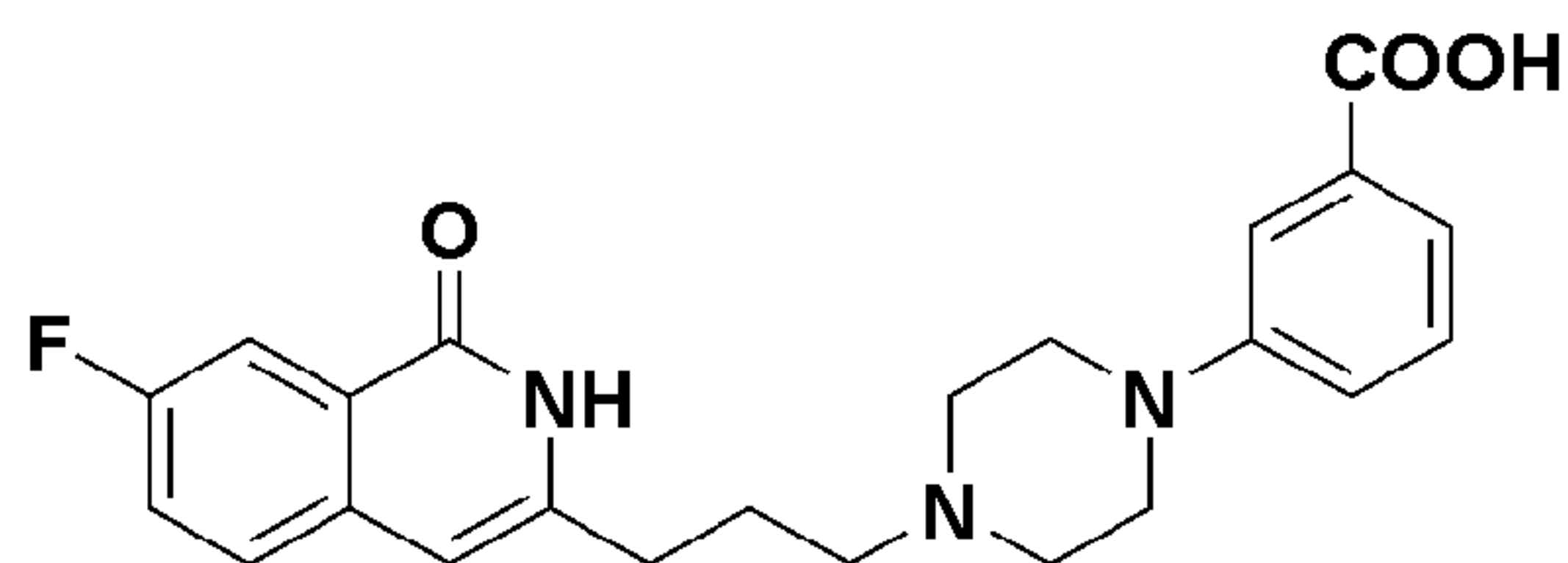
[496] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.41(br, 1H), 7.97 (dd, 1H, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.64(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 7.15(dd, 1H, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 6.26(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.49-3.46(m, 4H), 2.75-2.68(m, 6H), 2.53(t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.95-1.90(m, 2H).

[497]

[498] <실시예 19>

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조익엑시드의 제조

[499]



[500] 메틸

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조에이트 (300 mg, 0.708 mmol)을 THF (3 mL), MeOH (1mL), H_2O (1 mL)에 녹인 후, LiOH (74 mg, 1.76 mmol)를 넣고 12시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응액을 감압 하에서 증발 농축시키고, EtOAc로 희석한 뒤 2N-HCl를 천천히 적가하여 pH 6로 조절하였다. 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 필터 여과하여 3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조익엑시드 (64 mg, 22%)를 얻었다.

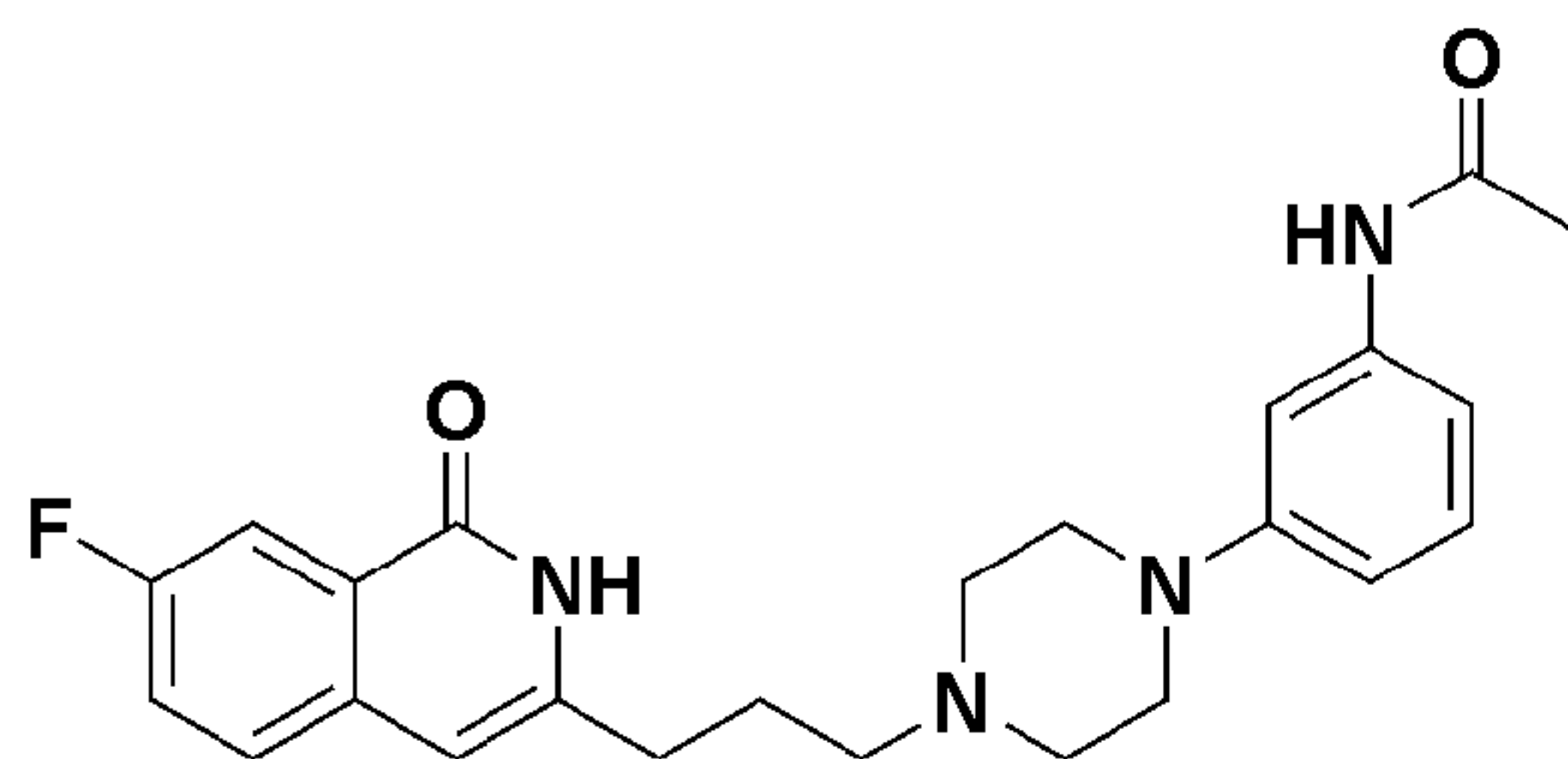
[501] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (br, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.67-7.66(m, 1H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.35(m, 2H), 7.21(m, 1H), 6.44(s, 1H), 3.20(m, 4H), 2.51(m, 6H), 2.39(m, 2H), 1.84(m, 2H)

[502]

[503] <실시예 20>

N-(3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)페닐)아세트아미드의 제조

[504]

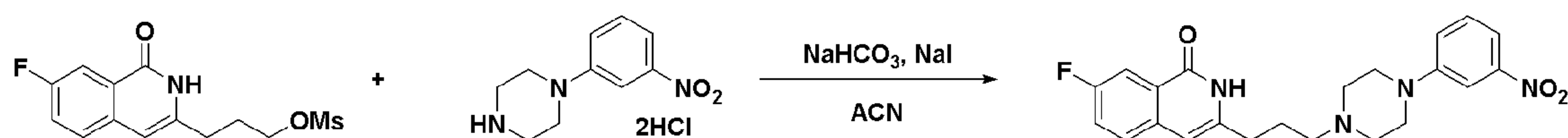


[505]

단계 1:

7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[506]



[507]

3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필메테인설포네이트 (1.5 g, 5.01 mmol), 1-(3-니트로페닐)피페라진 HCl (2.1 g, 7.52 mmol)을 CH₃CN (100 mL)에 녹인 후, NaI (1.5 g, 10.02 mmol)를 상온에서 적가하였다. 반응액에 NaHCO₃ (2.1 g, 25.05 mmol)을 천천히 적가하고 80°C에서 17시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 목적화합물 7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온 (1.24 g, 60%)을 얻었다.

[508]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.53(br, 1H), 7.95 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.77(m, 1H), 7.67(d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.39-7.18(m, 3H), 6.26(s, 1H), 3.56-3.53(m, 4H), 2.77-2.70(m, 6H), 2.56(t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 1.93(m, 2H)

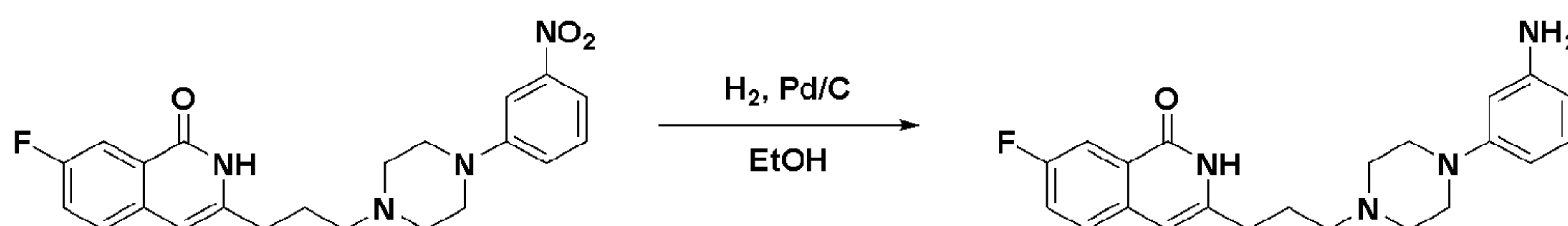
[509]

[510]

단계 2:

3-(3-(4-(3-아미노페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[511]



[512]

7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온 (400 mg, 0.97 mmol)를 상온에서 EtOH (5 mL)에 녹인 후, Pd/C (40 mg)을 천천히 적가하고 H₂하에서 7시간 교반하였다. 반응액을 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 목적화합물 3-(3-(4-(3-아미노페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온 (216 mg, 58%)을 얻었다.

[513]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.31(br, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.46-7.42(m,

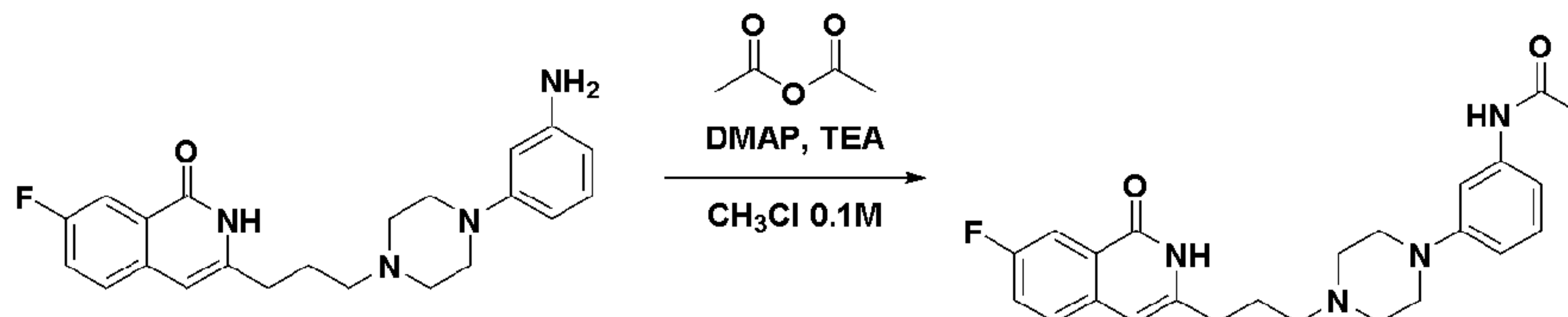
1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.05(t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.40(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.30(m, 1H), 6.25-6.22(m, 2H), 3.60-3.54(br, 2H), 3.37(m, 4H), 2.69(m, 6H), 2.50(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.93-1.97(m, 2H)

[514]

[515] 단계 3 :

N-(3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)페닐)아세트아미드의 제조

[516]



[517] 3-(3-(4-(3-아미노페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온 (320 mg, 0.84 mmol), DMAP (103 mg, 0.84 mmol) 및 무수 아세트산 (0.24 mL, 2.52 mmol)를 상온에서 CH_3Cl (8.4 mL)에 녹인 후, 반응액에 TEA (0.35 mL, 2.52 mmol)을 천천히 적가하고 60°C 에서 7시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 목적화합물

N-(3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)페닐)아세트아미드 (33 mg, 10%)을 얻었다.

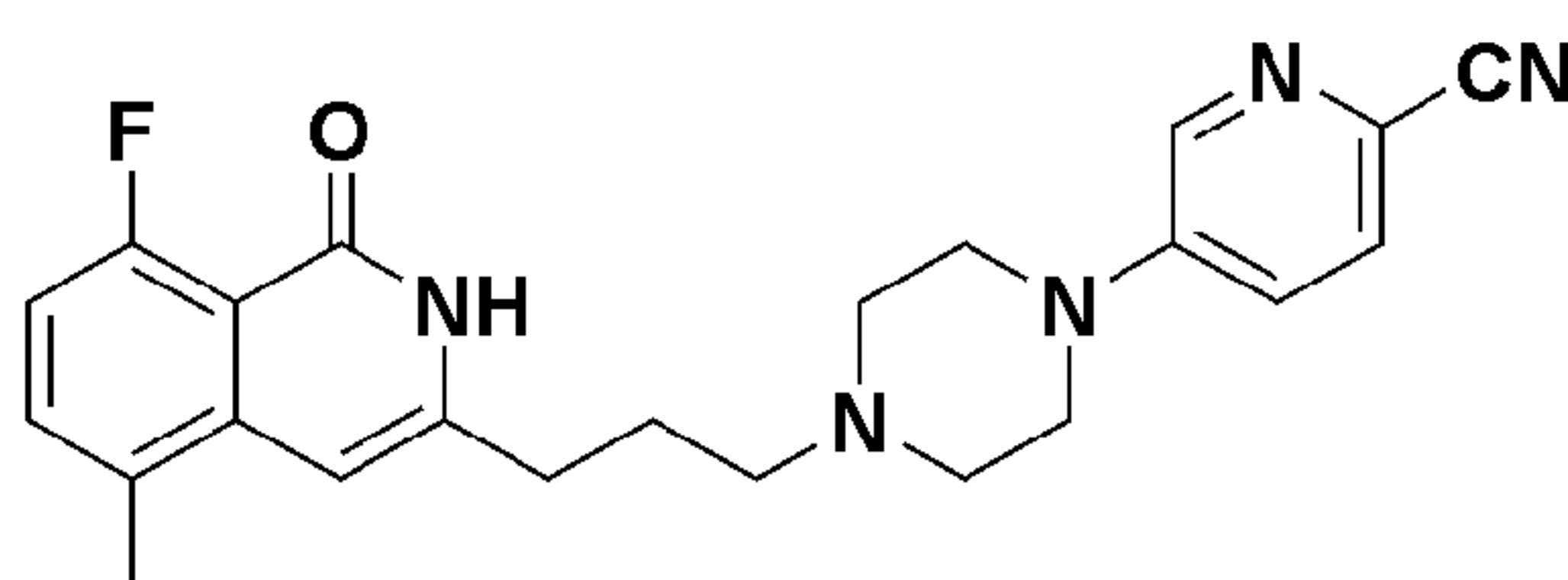
[518] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.51(br, 1H), 9.79(br, 1H), 7.78(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.69-7.64(m, 1H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.13-7.08(m, 1H), 6.99(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.62(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.43(s, 1H), 3.11(m, 4H), 2.57-2.50(m, 6H), 2.41(m, 2H), 2.01(s, 3H), 1.86(m, 2H)

[519]

[520] <실시예 21>

5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[521]



[522] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여

5-브로모-2-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한

2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여

2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

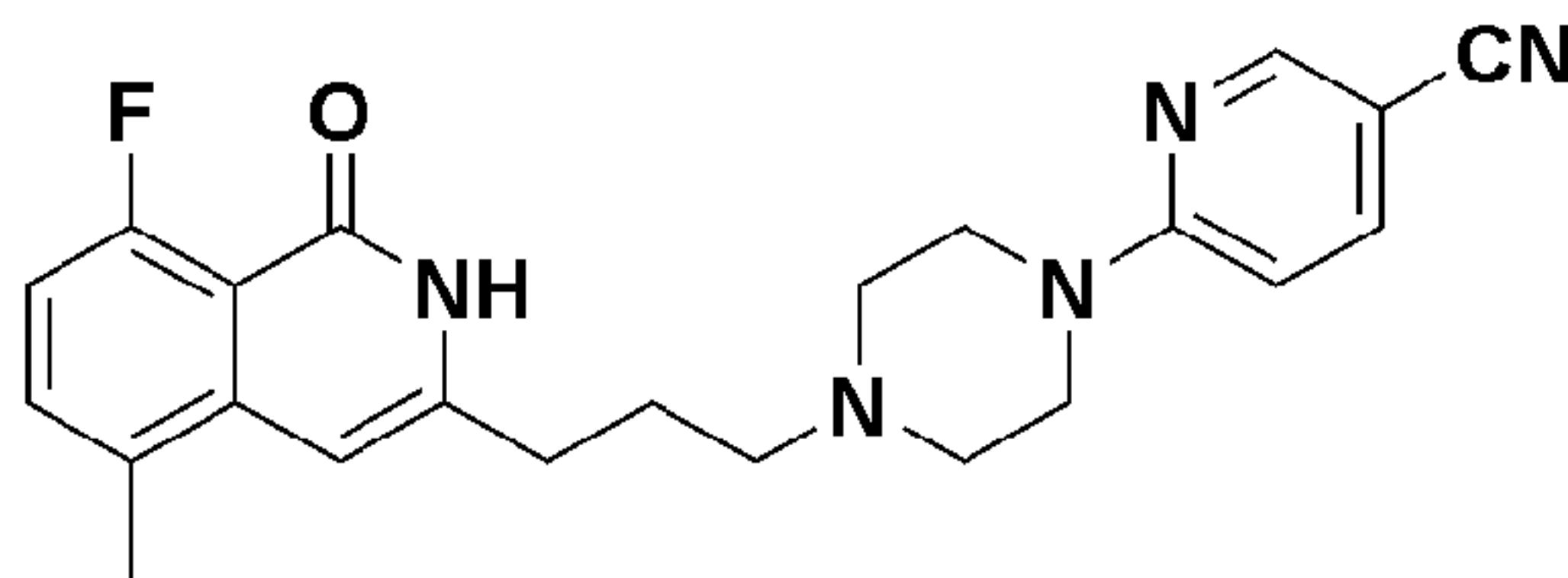
[523] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H) 7.50-7.49 (m, 1H) 1.46-7.38 (m, 1H) 7.11-7.10 (m, 1H) 6.93-6.91 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 3.66-3.64 (m, 4H) 2.74-2.73 (m, 6H) 2.56-2.55 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.93-1.91 (m, 2H).

[524]

[525] <실시예 22>

6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 제조

[526]



[527] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다

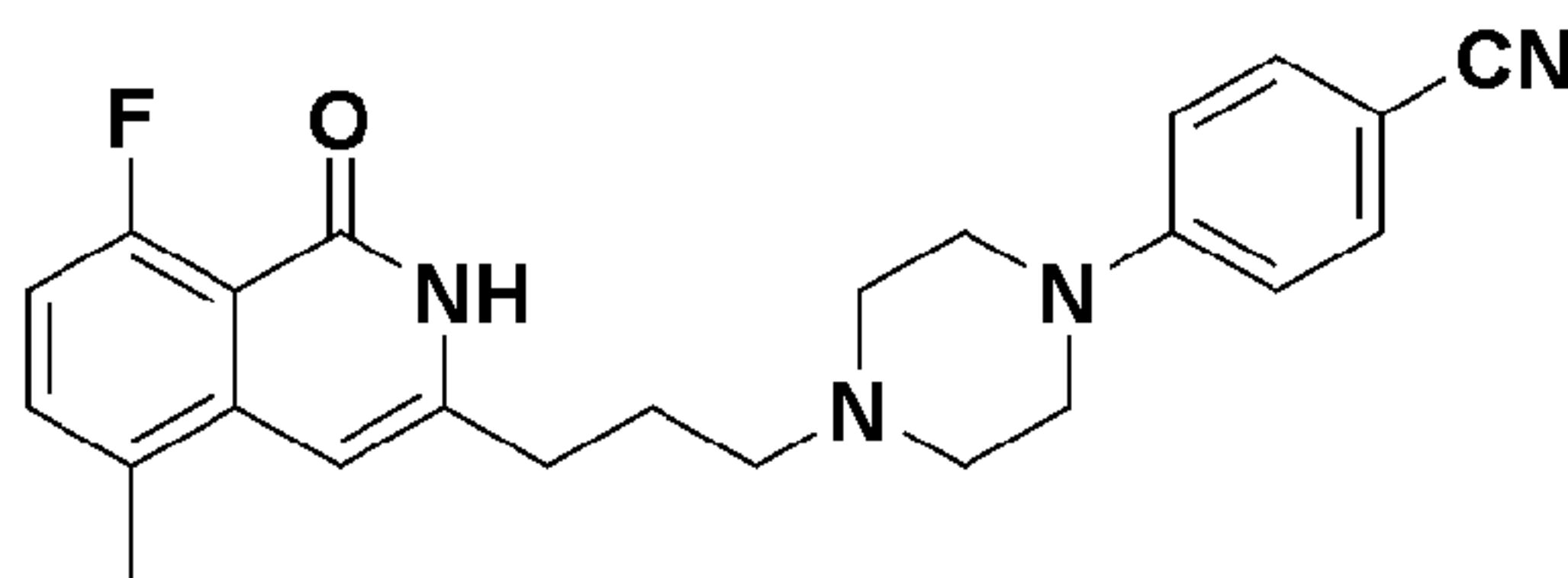
[528] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H) 7.50-7.49 (m, 1H) 1.46-7.38 (m, 1H) 7.11-7.10 (m, 1H) 6.93-6.91 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 3.66-3.64 (m, 4H) 2.74-2.73 (m, 6H) 2.56-2.55 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.93-1.91 (m, 2H).

[529]

[530] <실시예 23>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[531]



[532] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

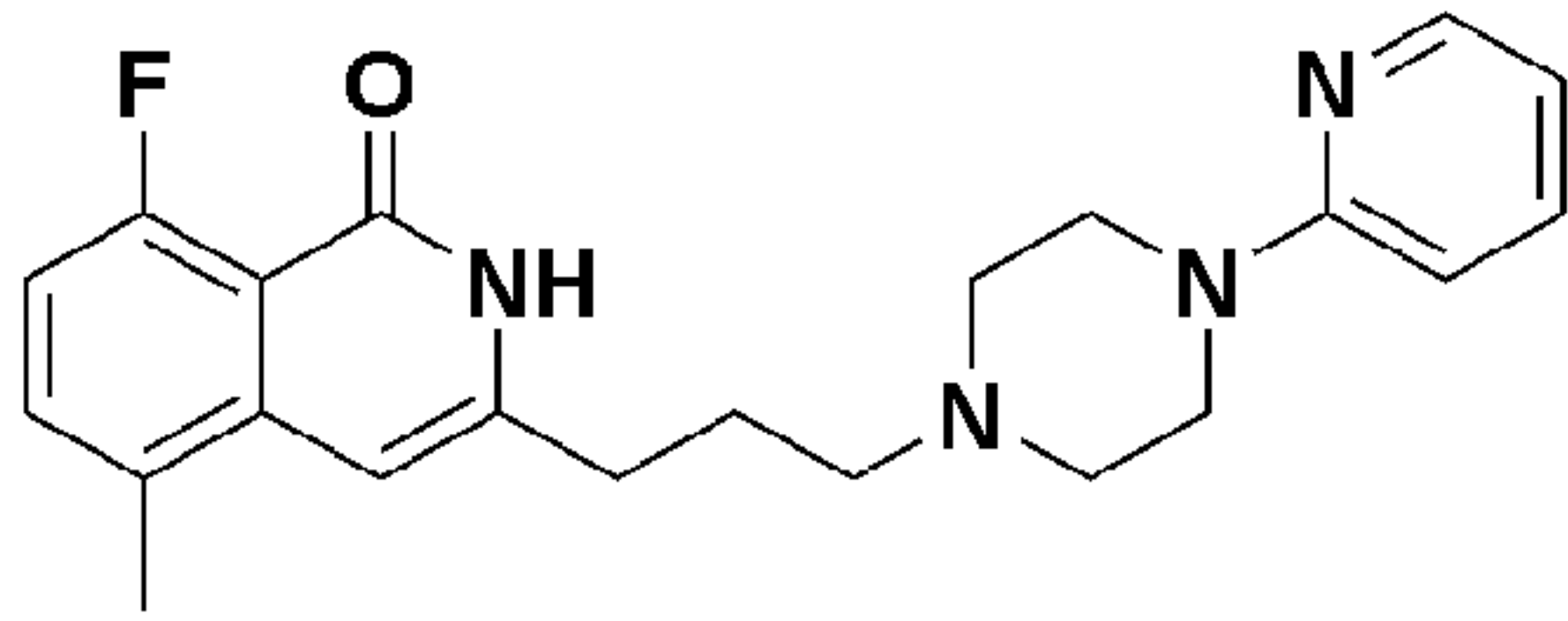
[533] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.47 (m, 2H) 7.35-7.33 (m, 1H) 6.95-6.86 (m, 3H) 6.27 (s, 1H) 3.61-3.60 (m, 4H) 2.72-2.71 (m, 6H) 2.55-2.54 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 1.93-1.92 (m, 2H).

[534]

[535] <실시예 24>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[536]



[537]

상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[538]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.17 (m, 1H) 7.47-7.46 (m, 1H) 7.34-7.33 (m, 1H) 6.91-6.90 (m, 1H) 6.76-6.64 (m, 2H) 6.26 (s, 1H) 3.79-3.78 (m, 4H) 2.68-2.67 (m, 6H) 2.52-2.51 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.93-1.92 (m, 2H).

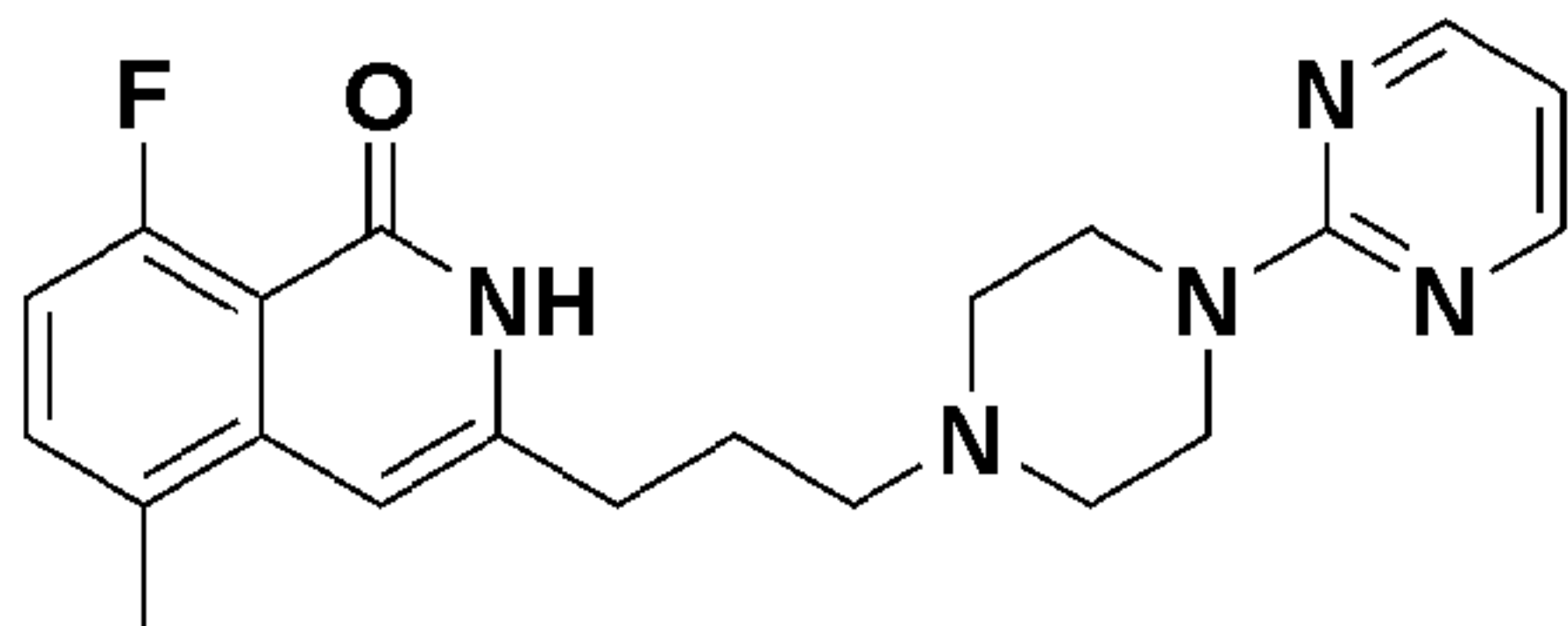
[539]

[540]

<실시예 25>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[541]



[542]

상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하고, 단계 8에서 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 을 대신하여 1-(2-피리미딜)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[543]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.29 (m, 2H) 7.34-7.33 (m, 1H) 6.91-6.90 (m, 1H) 6.48-6.47 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 4.08-4.07 (m, 4H) 2.74-2.73 (m, 2H) 2.63-2.62 (m, 4H) 2.52-2.51 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.92-1.91 (m, 2H).

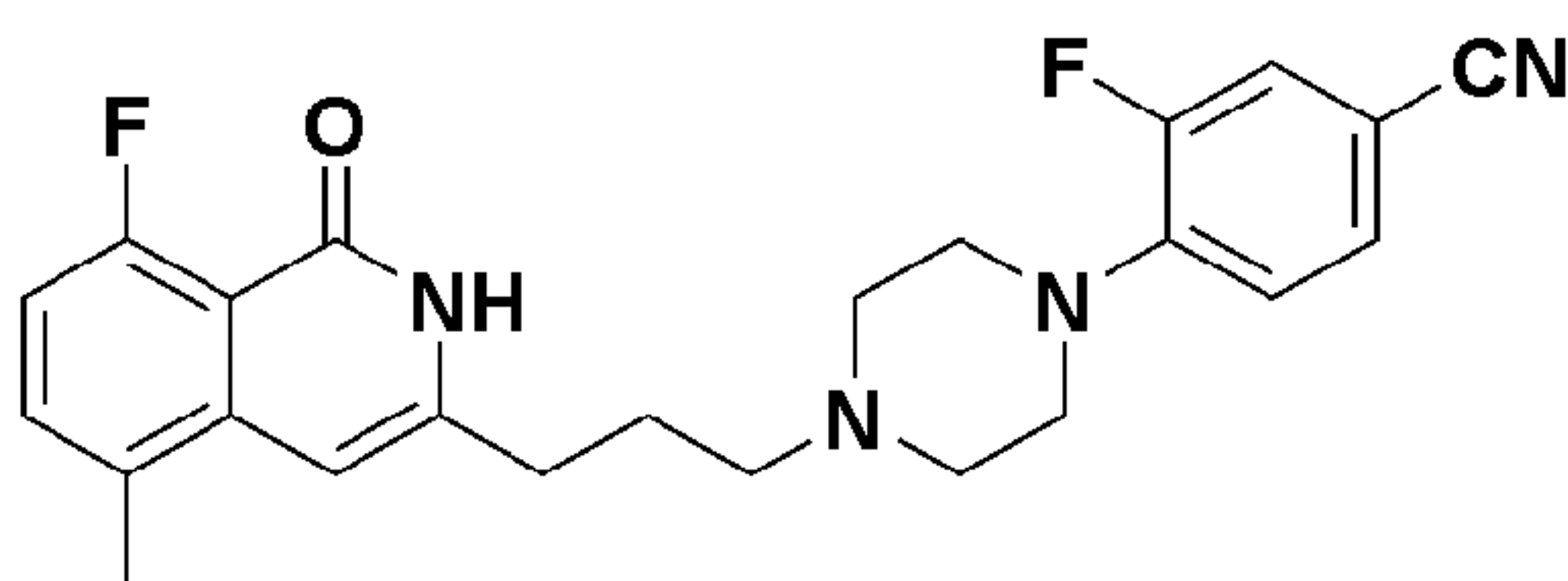
[544]

[545]

<실시예 26>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[546]



[547]

상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-3-플루오로벤조니트릴을 사용하고, 단계 3에서 사용한

2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여
2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기
실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

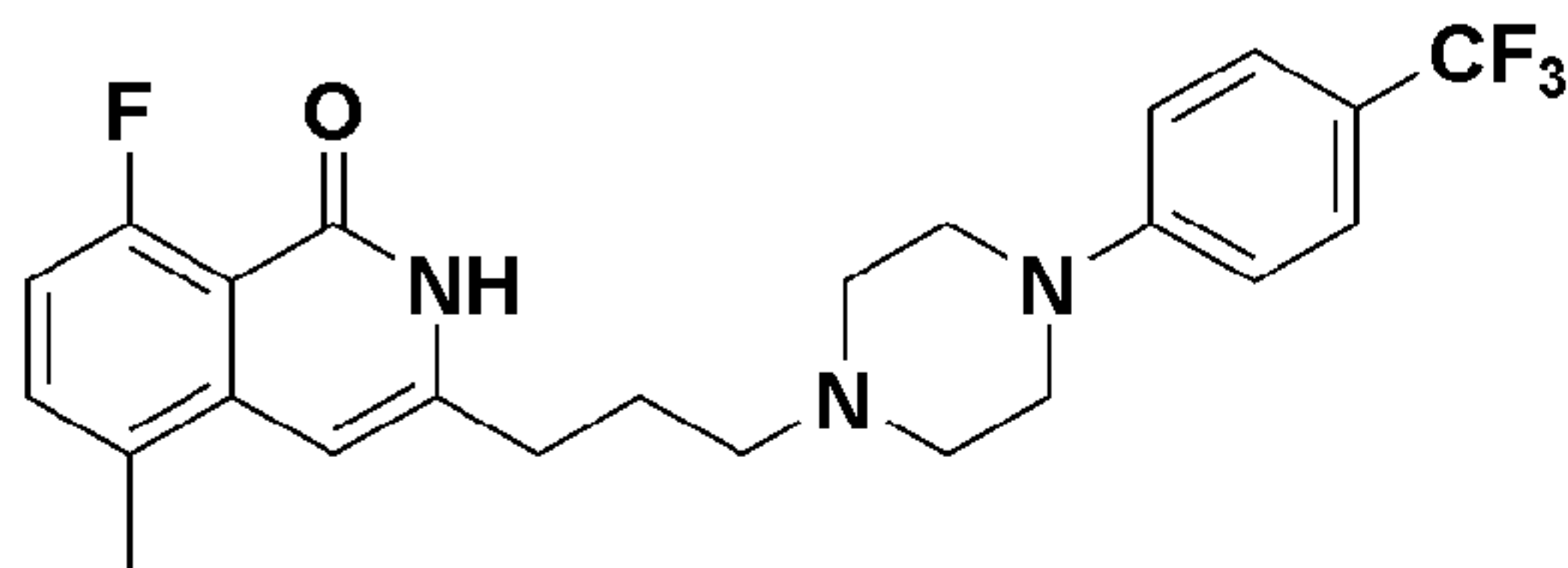
[548] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.79 (br, 1H) 7.35-7.334 (m, 2H) 7.27-7.25 (m, 1H)
7.03-7.01 (m, 1H) 6.95-6.92 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 3.50-3.48 (m, 4H) 2.78-2.76 (m, 6H)
2.57-2.55 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.93-1.91 (m, 2H).

[549]

[550] <실시예 27>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이
소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[551]



[552] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여
4-브로모벤조트리플루오라이드를 사용하고, 단계 3에서 사용한
2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여
2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기
실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

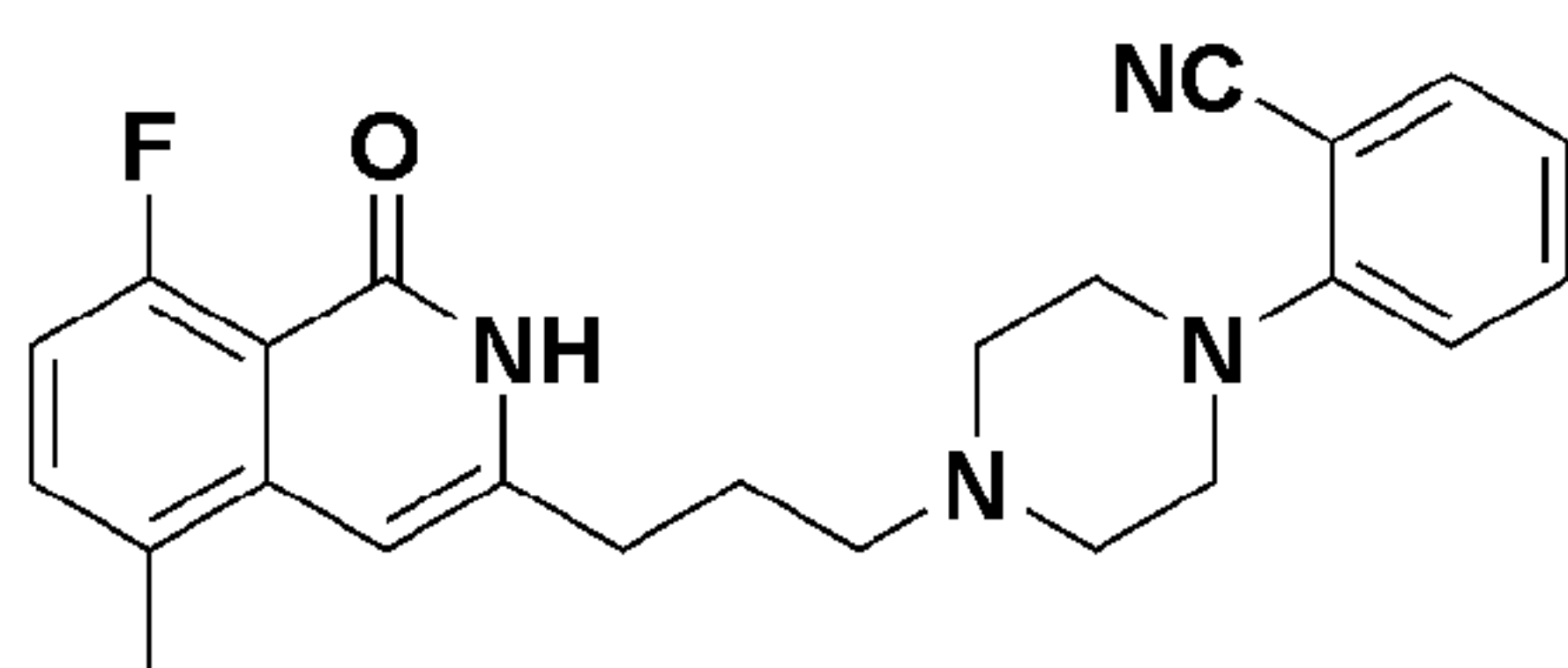
[553] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.51 (br, 1H) 7.48-7.45 (m, 2H) 7.37-7.35 (m, 1H)
6.96-6.88 (m, 3H) 6.28 (s, 1H) 3.54-3.51 (m, 4H) 2.72-2.70 (m, 6H) 2.55-2.51 (m, 2H)
2.42 (m, 3H) 1.95-1.91 (m, 2H).

[554]

[555] <실시예 28>

2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라
진-1-일)벤조니트릴의 제조

[556]



[557] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여
2-브로모벤조니트릴을 사용하고, 단계 3에서 사용한
2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여
2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기
실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[558] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.91 (br, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.0$,
5.0 Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J = 11.9$, 8.3

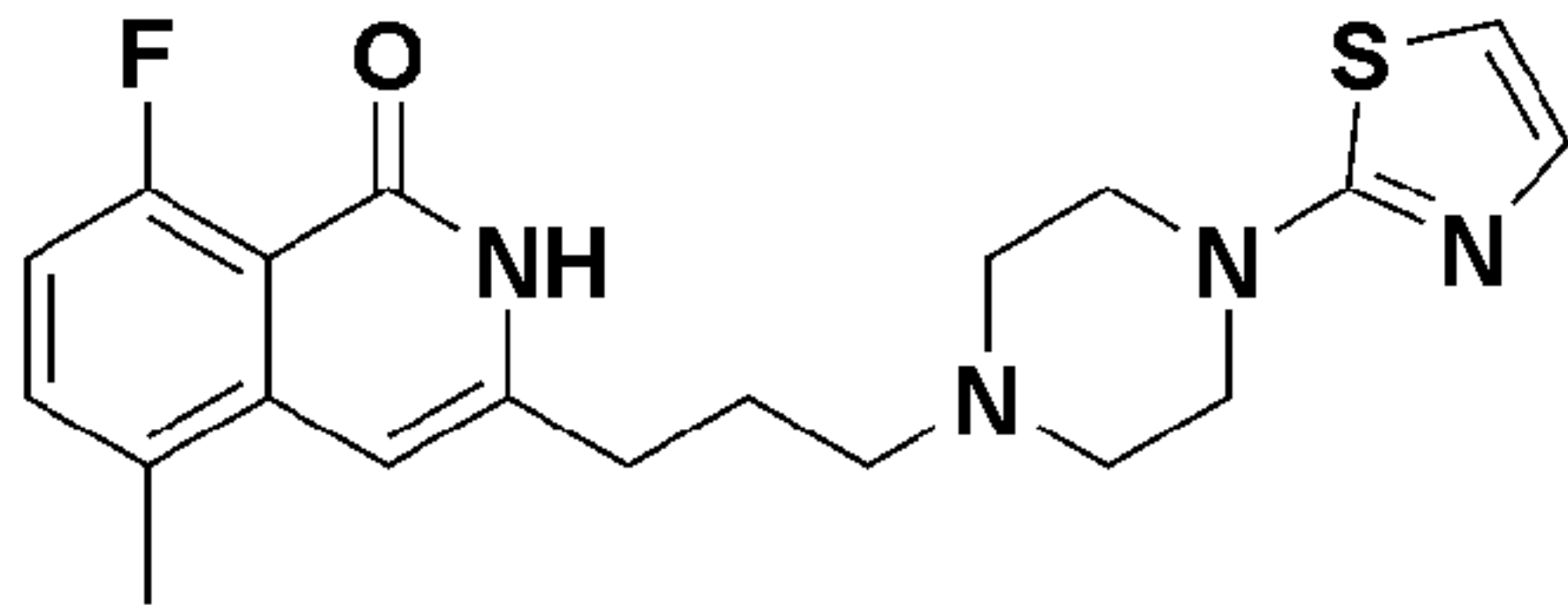
Hz), 6.28(s, 1H), 3.52-3.49(m, 4H), 2.82(m, 4H), 2.74(t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.58(t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.43(s, 3H), 1.92(m, 2H).

[559]

[560] <실시예 29>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[561]



[562]

상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모티아졸을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[563]

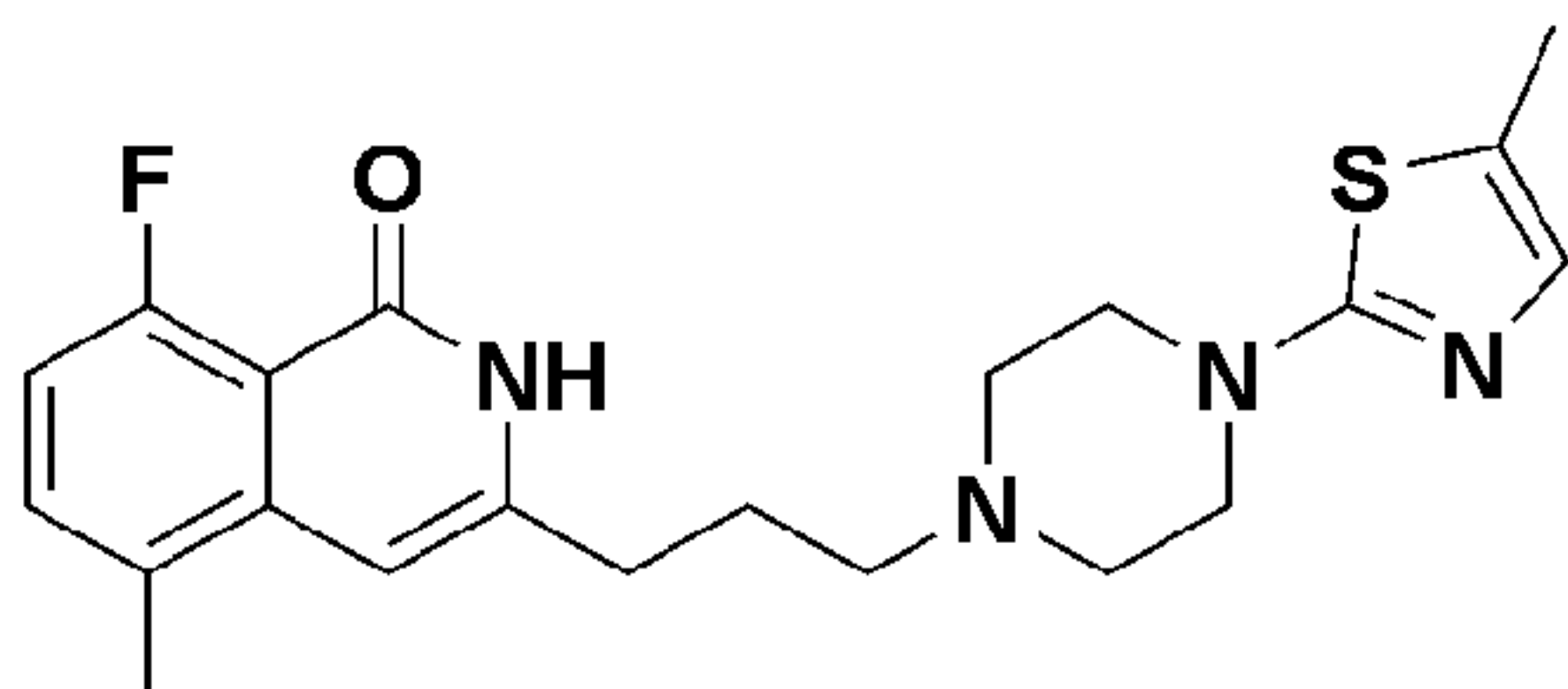
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.48(br, 1H), 7.35(dd, 1H, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 7.20(d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 6.93(dd, 1H, $J = 11.3, 8.3$ Hz), 6.57(d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.28(s, 1H), 3.75(m, 4H), 2.74-2.67(m, 6H), 2.53(t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.43(s, 3H), 1.97-1.89(m, 2H).

[564]

[565] <실시예 30>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(5-메틸티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[566]



[567]

상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-메틸티아졸을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[568]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46(br, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 6.96-6.89(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.68-3.65(m, 4H), 2.73-2.64(m, 6H), 2.51(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.43(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.92(m, 2H).

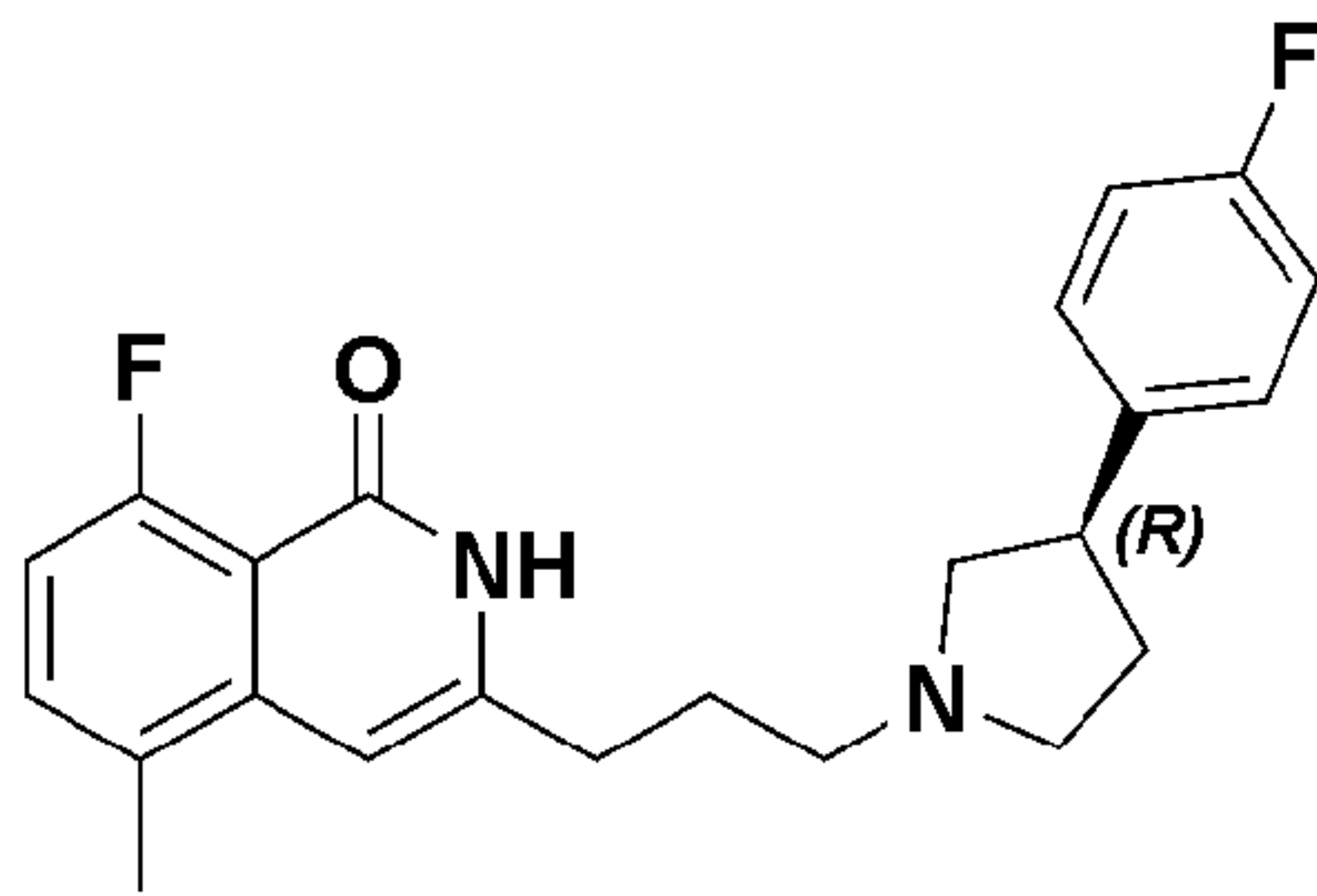
[569]

[570] <실시예 31>

(R)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀

린-1(2H)-온의 제조

[571]



[572] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하고, 단계 8에서 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 을 대신하여 (R)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

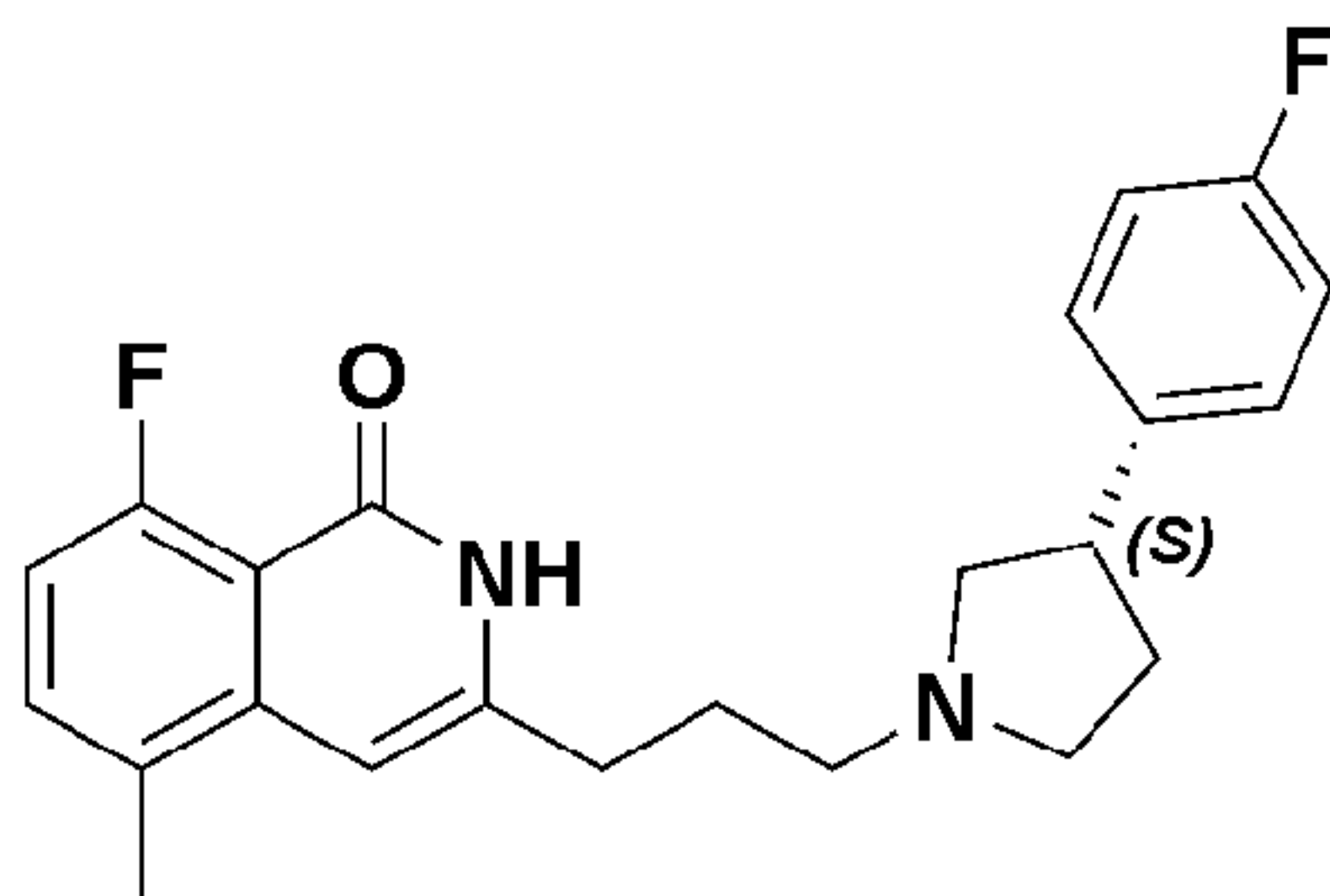
[573] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.13(br, 1H), 7.37-7.30(m, 3H), 7.01-6.89(m, 3H), 6.28(s, 1H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.31-3.26(m, 1H), 3.13-3.05(m, 1H), 2.78-2.46(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.14-1.97(m, 4H), 1.90(m, 2H).

[574]

[575] <실시예 32>

(S)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[576]



[577] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하고, 단계 8에서 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 을 대신하여 (S)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

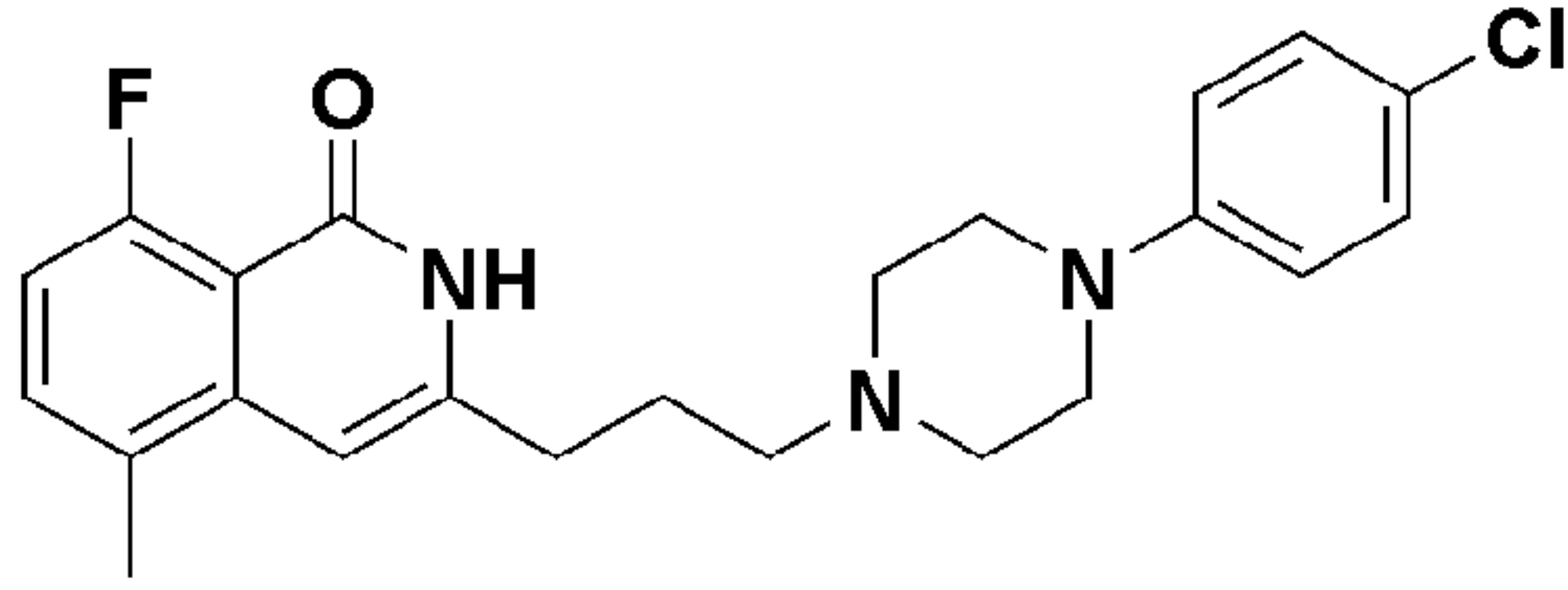
[578] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.16(br, 1H), 7.37-7.25(m, 3H), 7.01-6.89(m, 3H), 6.27(s, 1H), 3.72-3.60(m, 1H), 3.31-3.25(m, 1H), 3.12-3.05(m, 1H), 2.77-2.46(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.07-1.87(m, 6H).

[579]

[580] <실시예 33>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[581]



[582]

상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 1-브로모-4-클로로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-브로모-6-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 2-브로모-3-메틸-6-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[583]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.41 (br, 1H) 7.36-7.33 (m, 1H) 7.20-7.17 (m, 2H) 6.94-6.85 (m, 3H) 6.27 (s, 1H) 3.34-3.32 (m, 4H) 2.70-2.69 (m, 4H) 2.53-2.48 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.38-2.37 (m, 2H) 1.94-1.90 (m, 2H).

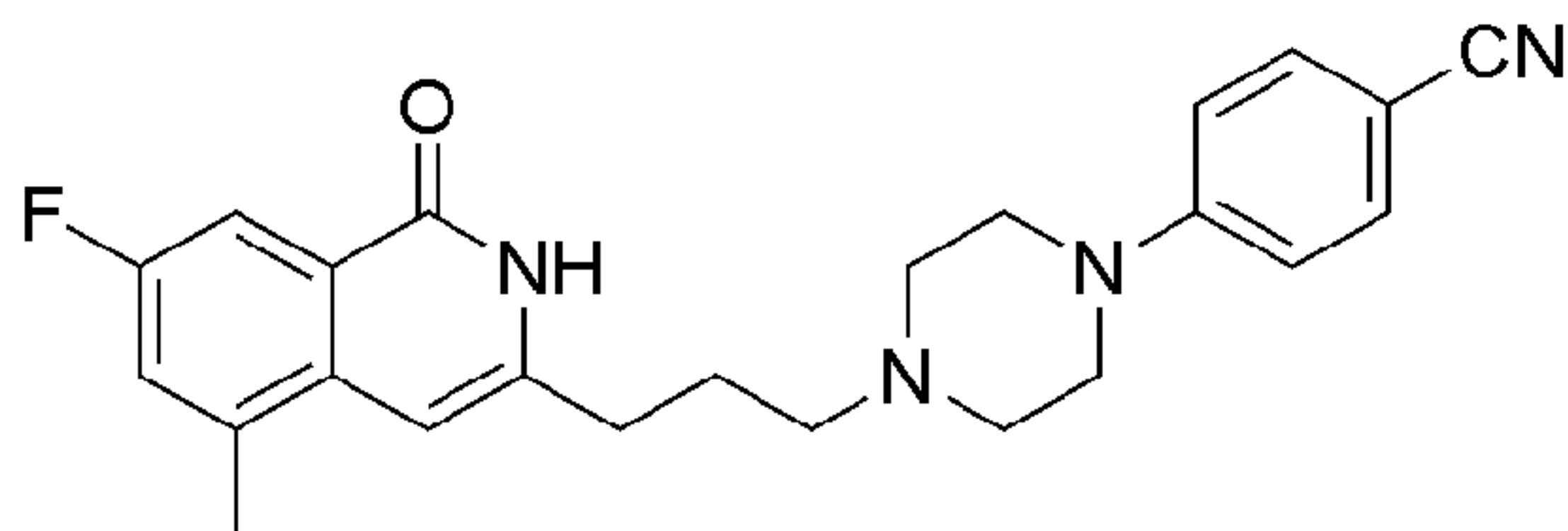
[584]

[585]

<실시예 34>

4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

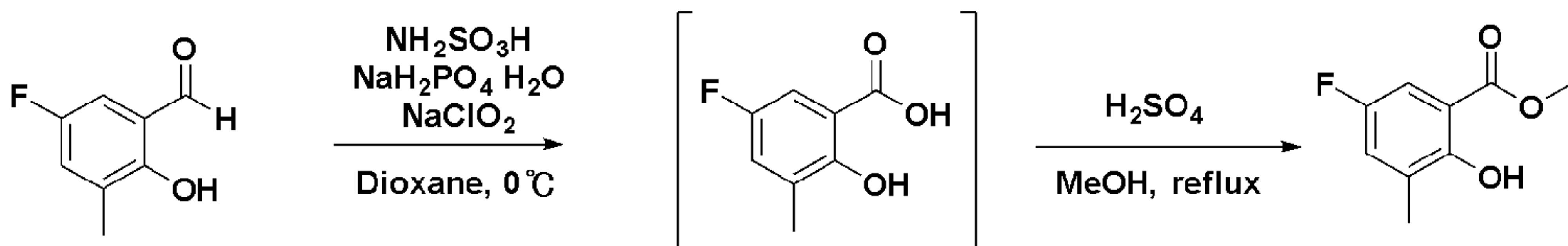
[586]



[587]

단계 1 : 메틸 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조에이트의 제조

[588]



[589]

5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤즈알데히드 (24 g, 155.7 mmol), 설팜산(sulfamic acid)(22.7 g, 622.8 mmol)을 디옥세인(dioxane)(1944 mL)에 녹인 후, 소듐 디히드로젠 포스페이트 모노히드레이트(sodium dihydrogen phosphate monohydrate) 수용액 (0.25M, 630 mL)을 천천히 적가하고 0°C에서 소듐 클로리트(sodium chlorite) 수용액 (2M, 80mL)를 적가하였다. 0°C에서 30분간 교반한 후, Na_2SO_3 를 적가하고 10분간 교반하였다. 반응액에 EtOAc 희석한 뒤, 1N HCl과 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 혼합액 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조익엑시드 (26g, 100%)을 얻었다. 혼합액을 메탄올 (1L)로 희석하고 황산 (60 mL)을 천천히 적가하고 15시간 동안 환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고, EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 목적화합물 메틸

5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조에이트 (31.28 g, 58%)을 수득하였다.

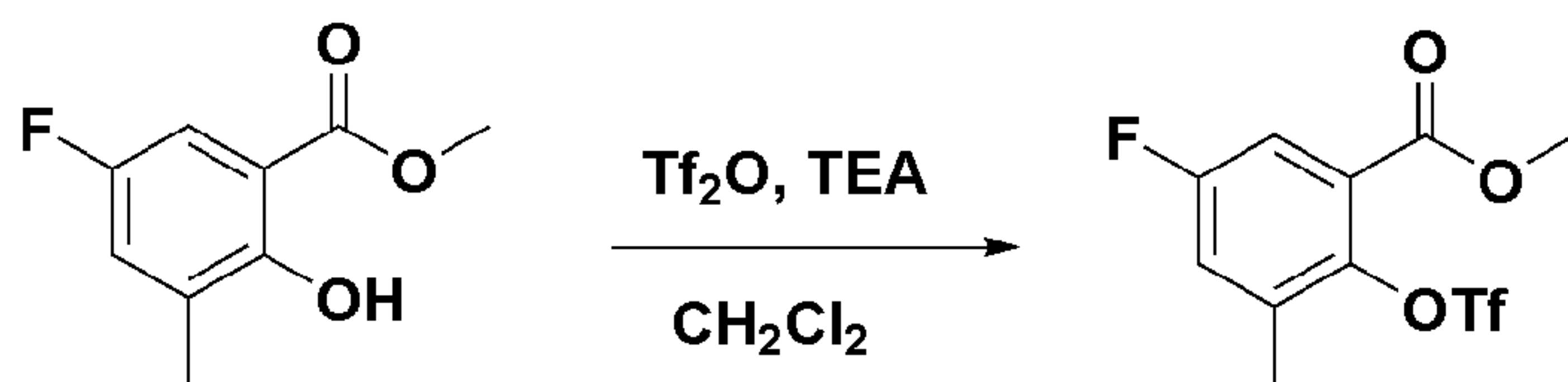
[590] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.78 (s, 1H) 7.35-7.33 (m, 1H) 7.09-7.06 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.26 (s, 3H)

[591]

[592] 단계 2 : 메틸

5-플루오로-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)벤조에이트의 제조

[593]



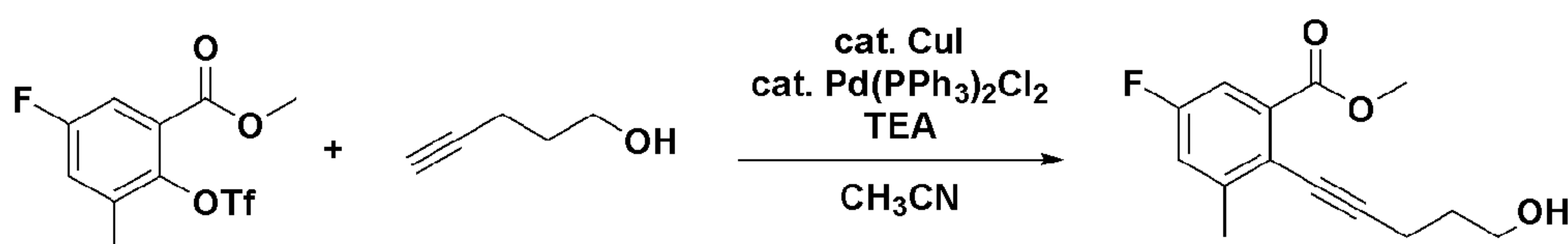
[594] 메틸 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조에이트 (1.0 g, 5.43 mmol) 를 CH_2Cl_2 (1L)에 넣고 Triflic anhydride (2.3 g, 8.15 mmol)을 적가하였다. 10분간 교반하고, TEA (1.1 g, 10.86 mmol)을 적가한 뒤, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 목적화합물 메틸 5-플루오로-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)벤조에이트 (1.5 g, 87%)를 수득하였다.

[595] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.52 (m, 1H) 7.20-7.17 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.43 (s, 3H)

[596]

[597] 단계 3 : 메틸 5-플루오로-2-(5-히드록시펜-1-틴-1-일)-3-메틸벤조에이트의 제조

[598]



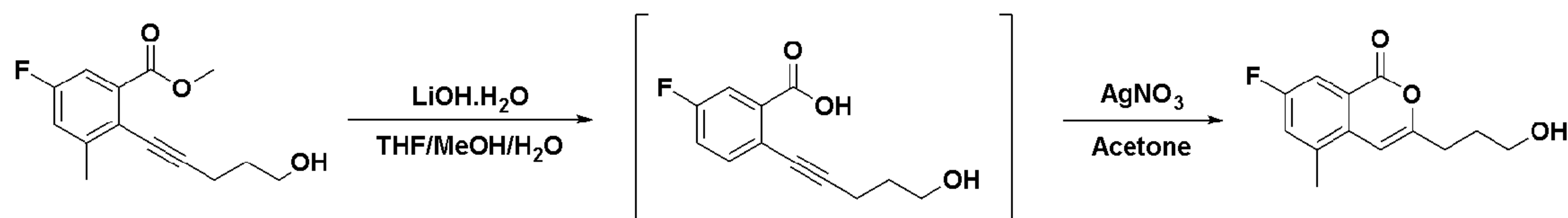
[599] 메틸 5-플루오로-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)벤조에이트 (52 g, 164.4 mmol)을 아세토니트릴 (822 mL)에 녹인 후, 펜-4-틴-1-올 (16.6 g, 197.28 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5.77 g, 8.22 mmol), CuI (1.57 g, 8.22 mmol)을 적가하였다. TEA (50.0 g, 493.2 mmol)을 적가한 후, 80°C 에서 15시간 동안 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 메틸 5-플루오로-2-(5-히드록시펜-1-틴-1-일)-3-메틸벤조에이트 (24.35 g, 59%)을 얻었다.

[600] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.91, (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[601]

[602] 단계 4 : 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온의 제조

[603]



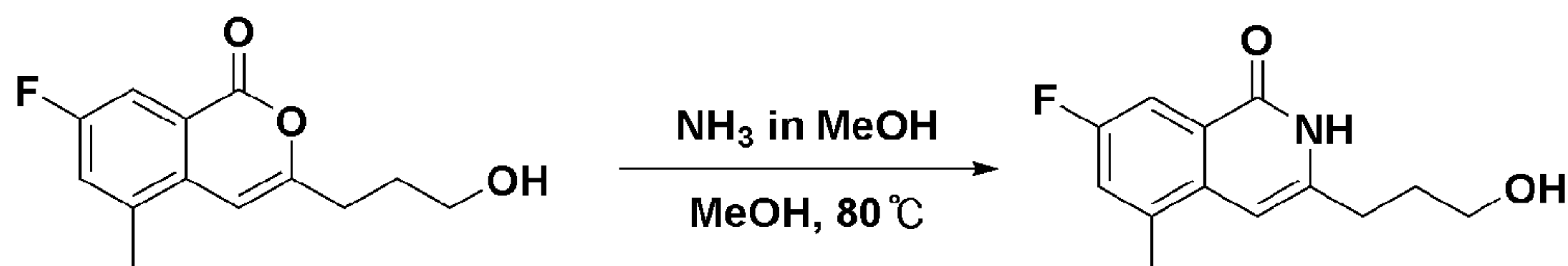
[604] 메틸 5-플루오로-2-(5-히드록시펜-1-인-1-일)-3-메틸벤조에이트 (24.35 g, 97.3 mmol)을 THF/MeOH/H₂O (320/80/80 mL)에 녹인 후, LiOH·H₂O (20.4 g, 486.5 mmol)을 적가하고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 농축한 후, EtOAc로 희석하고 6N HCl를 천천히 적가하여 pH를 1~2로 조절하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축하였다. 농축된 반응액을 아세톤 (486 mL)에 녹인 후, AgNO₃ (6.1 g, 19.46 mmol)을 적가하였다. 반응액을 상온에서 15시간 동안 교반한 후, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 (8.3 g, 36%)을 얻었다.

[605] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H).

[606]

[607] 단계 5 : 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[608]



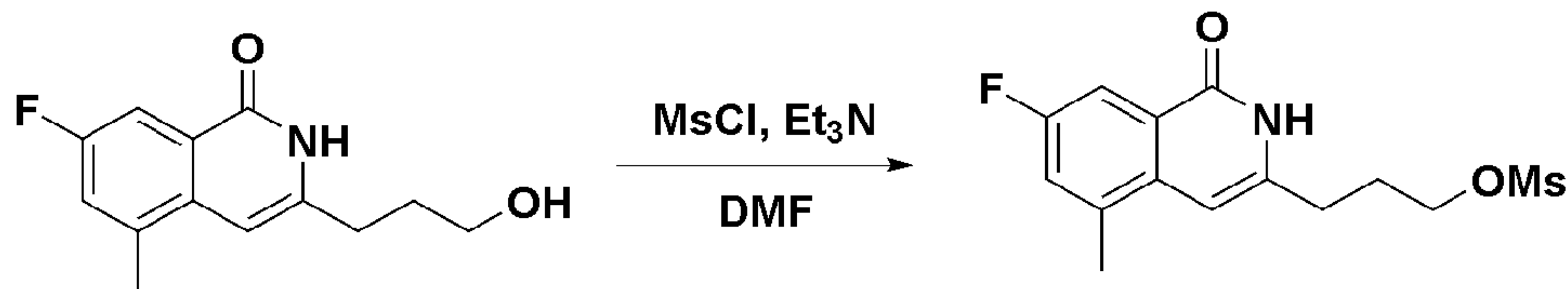
[609] 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 (5.5 g, 23.28 mmol)를 7N NH₃/ MeOH (33 mL)에 녹인 후, 80°C에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 (3.9 g, 71%)를 얻었다.

[610] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.06-3.05 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 5H), 1.71-1.64 (m, 2H).

[611]

[612] 단계 6 : 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트의 제조

[613]



[614] 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 (3.9 g, 16.58 mmol)를 DMF (83 mL)에 녹인 후, 0°C로 냉각하였다. MsCl (1.7 mL, 21.55 mmol), TEA (3.5 mL, 24.87 mmol)을 0°C하에서 천천히 적가한 후, 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고, NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트 (4.42 g, 85 %)을 얻었다.

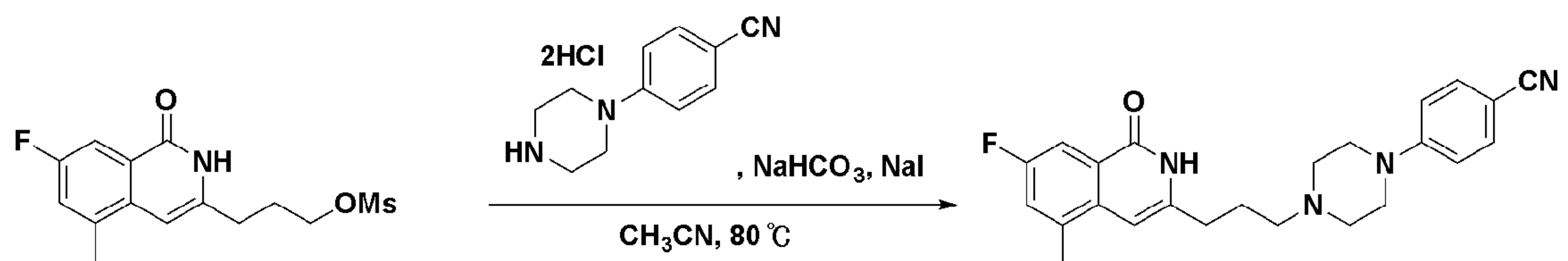
[615] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.63 (br, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (m, 2H).

[616]

[617] 단계 7:

4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[618]



[619] 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트 (200 mg, 0.64 mmol)에 아세토니트릴 (2 mL)에 녹인 후, 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl (249 mg, 0.96 mmol)을 25°C에서 적가하였다. DIPEA (0.56 mL, 3.2 mmol)을 적가한 후, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 Na₂S₂O₃ 수용액과 NH₄Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 (46 mg, 17 %)을 얻었다.

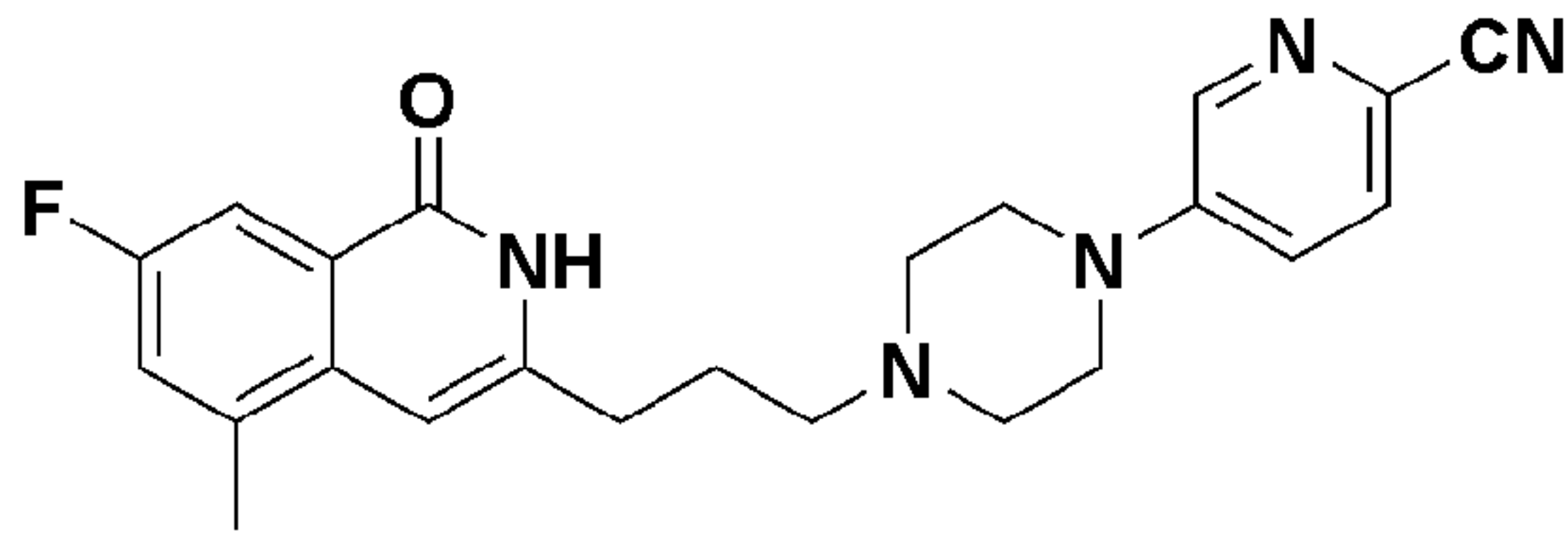
[620] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.65 (br, 1H) 7.81-7.80 (m, 1H) 7.51-7.42 (m, 2H) 7.25-7.24 (m, 1H) 6.90-6.87 (m, 2H) 6.34 (s, 1H) 3.56-3.55 (m, 4H) 2.71-2.70 (m, 6H) 2.51-2.50 (m, 2H) 1.93-1.92 (m, 2H).

[621]

[622] <실시예 35>

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[623]



[624]

상기 실시예 34의 단계 7에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 대신하여 5-(피페라진-1-일)피콜리노니트릴 2 HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[625]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.62 (br, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.80-7.78 (m, 1H) 7.53-7.50 (m, 1H) 7.26-7.25 (m, 1H) 7.13-7.12 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.64-3.63 (m, 4H) 2.74-2.71 (m, 6H) 2.56-2.55 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.94-1.93 (m, 2H).

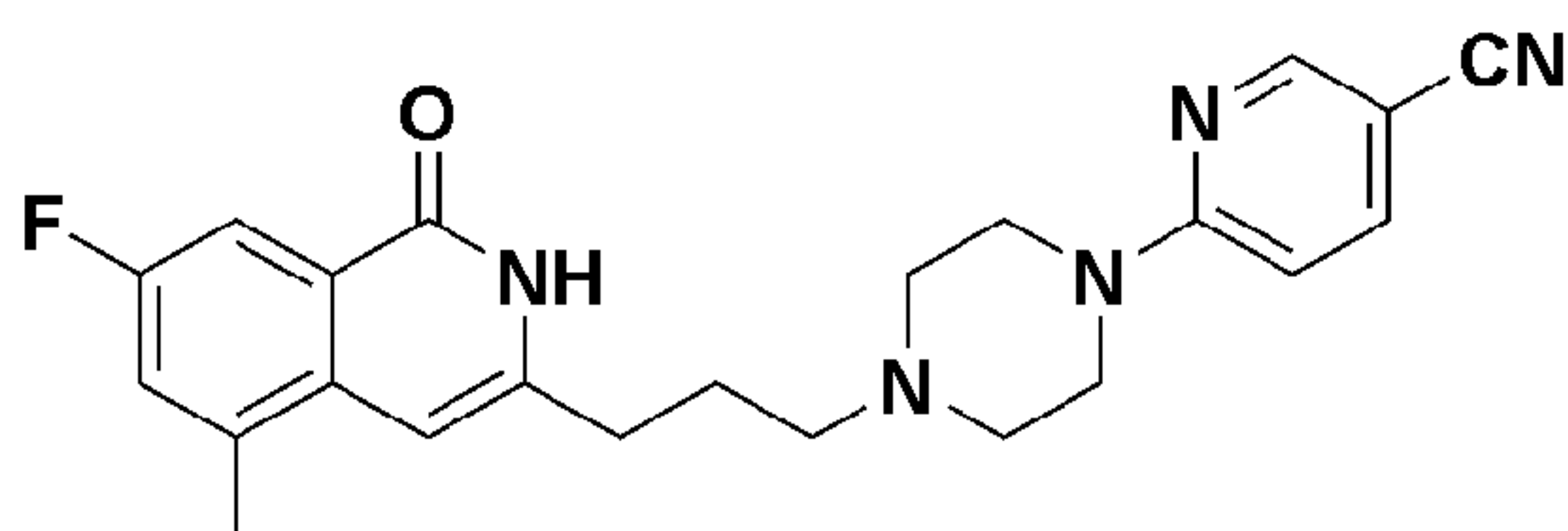
[626]

[627]

<실시예 36>

6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 제조

[628]



[629]

상기 실시예 34의 단계 7에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 대신하여 6-(피페라진-1-일)니코티노니트릴 2 HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[630]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H) 7.84-7.83 (m, 1H) 7.62-7.59 (m, 1H) 7.27-7.26 (m, 1H) 6.63-6.60 (m, 1H) 6.34 (s, 3H) 3.95-3.94 (m, 4H) 2.76-2.75 (m, 2H) 2.66-2.65 (m, 4H) 2.54-2.52 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.93-1.92 (m, 2H)

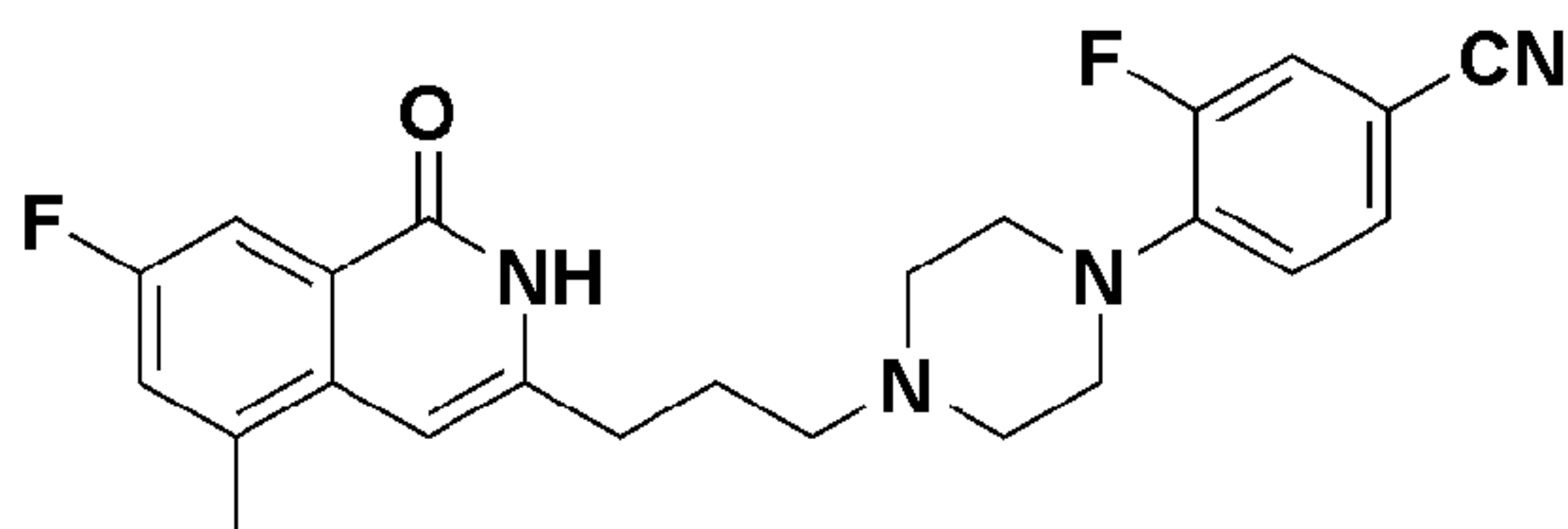
[631]

[632]

<실시예 37>

3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[633]



[634]

상기 실시예 34의 단계 7에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 대신하여 3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

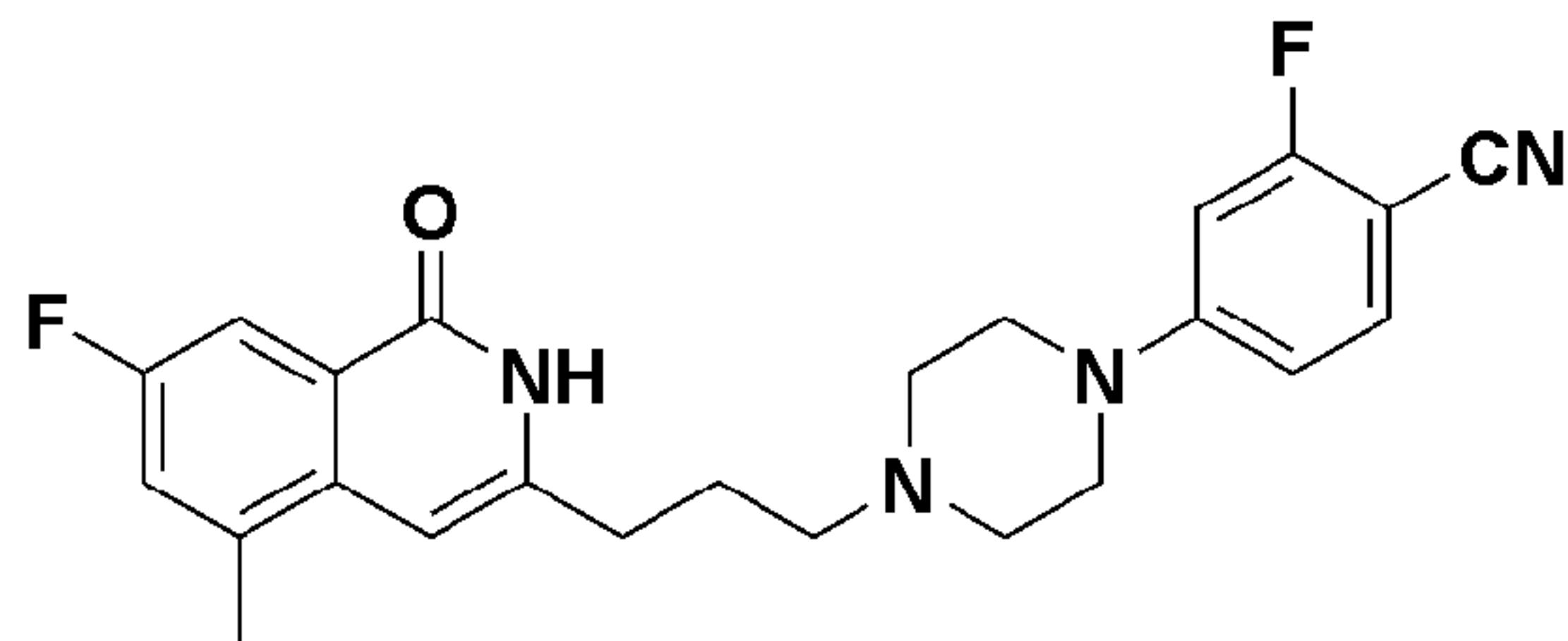
[635] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.81 (br, 1H) 7.84-7.81 (m, 1H) 7.39-7.36 (m, 1H) 7.29-7.21 (m, 2H) 7.18-7.05 (m, 1H) 7.02-6.99 (m, 1H) 6.33 (s, 1H) 3.49-3.47 (m, 4H) 2.76-2.75 (m, 6H) 2.57-2.55 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.93-1.91 (m, 2H).

[636]

[637] <실시예 38>

2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[638]



[639] 상기 실시예 34의 단계 7에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 대신하여 2-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

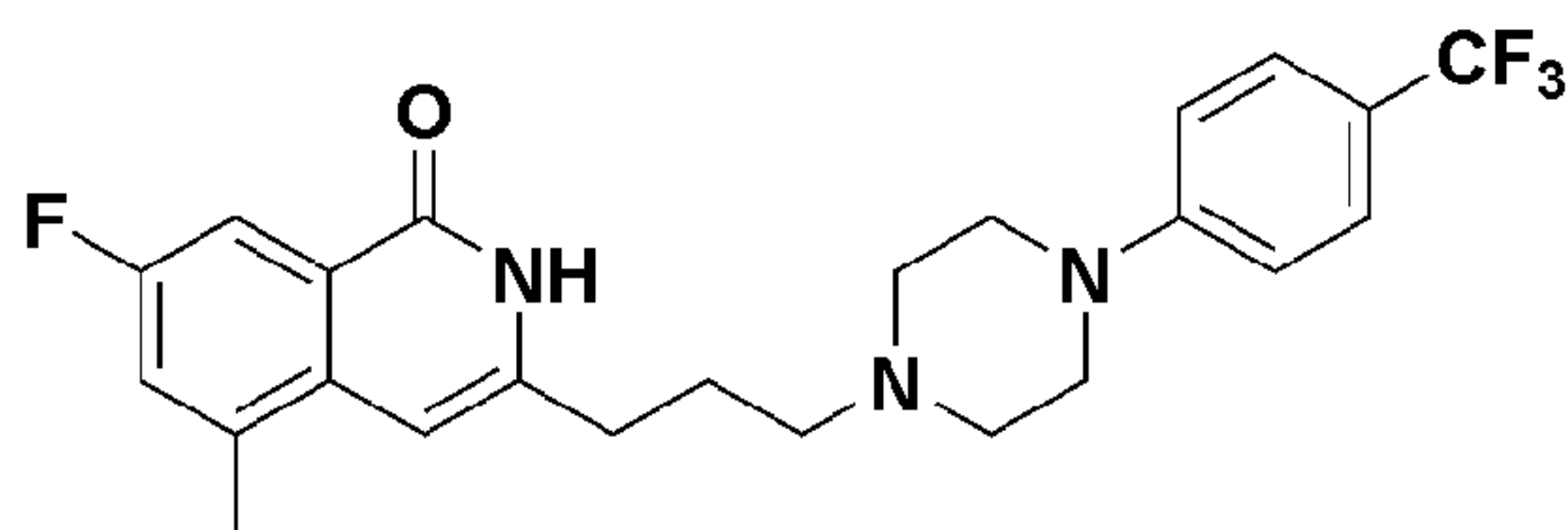
[640] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.83 (m, 1H) 7.40-7.37 (m, 1H) 7.20-7.19 (m, 1H) 6.66-6.63 (m, 1H) 6.56-6.55 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.59-3.58 (m, 4H) 2.70-2.69 (m, 6H) 2.55-2.53 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.94-1.93 (m, 2H).

[641]

[642] <실시예 39>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[643]



[644] 상기 실시예 34의 단계 7에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 대신하여 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진 2 HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

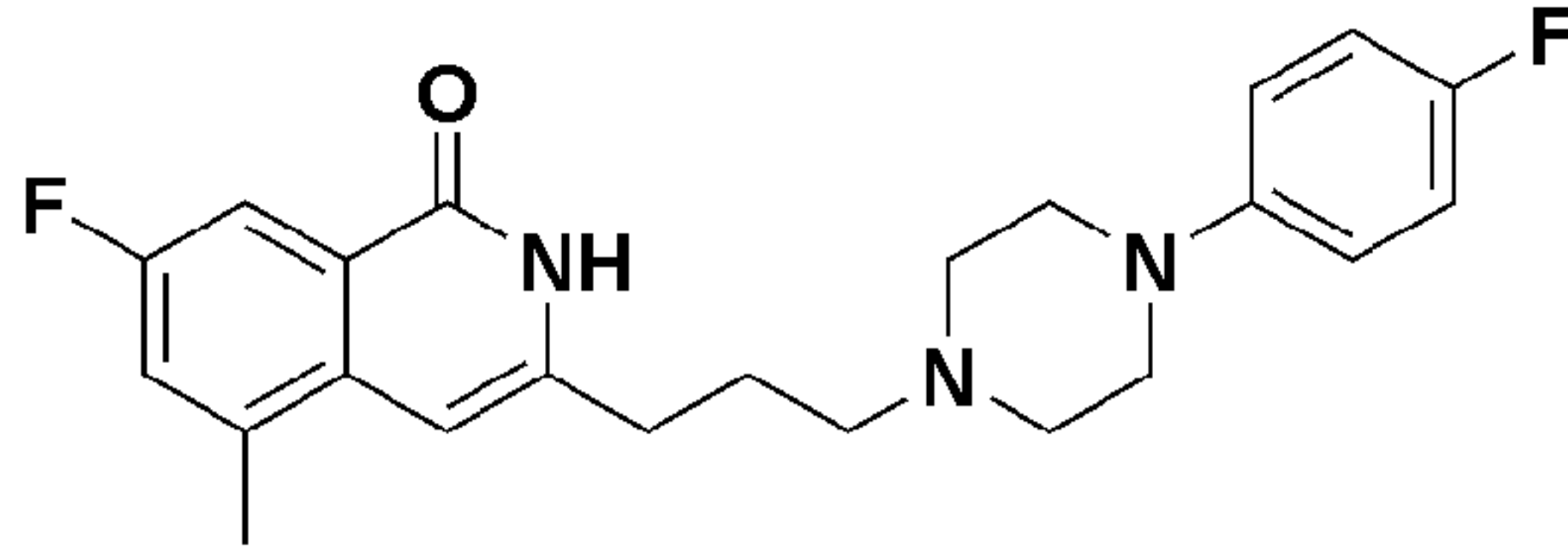
[645] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.83 (m, 1H) 7.40-7.37 (m, 1H) 7.20-7.19 (m, 1H) 6.66-6.63 (m, 1H) 6.56-6.55 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.59-3.58 (m, 4H) 2.70-2.69 (m, 6H) 2.55-2.53 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.94-1.93 (m, 2H).

[646]

[647] <실시예 40>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[648]



[649] 상기 실시예 34의 단계 7에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl을 대신하여 1-(4-플루오로페닐)피페라진 2 HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

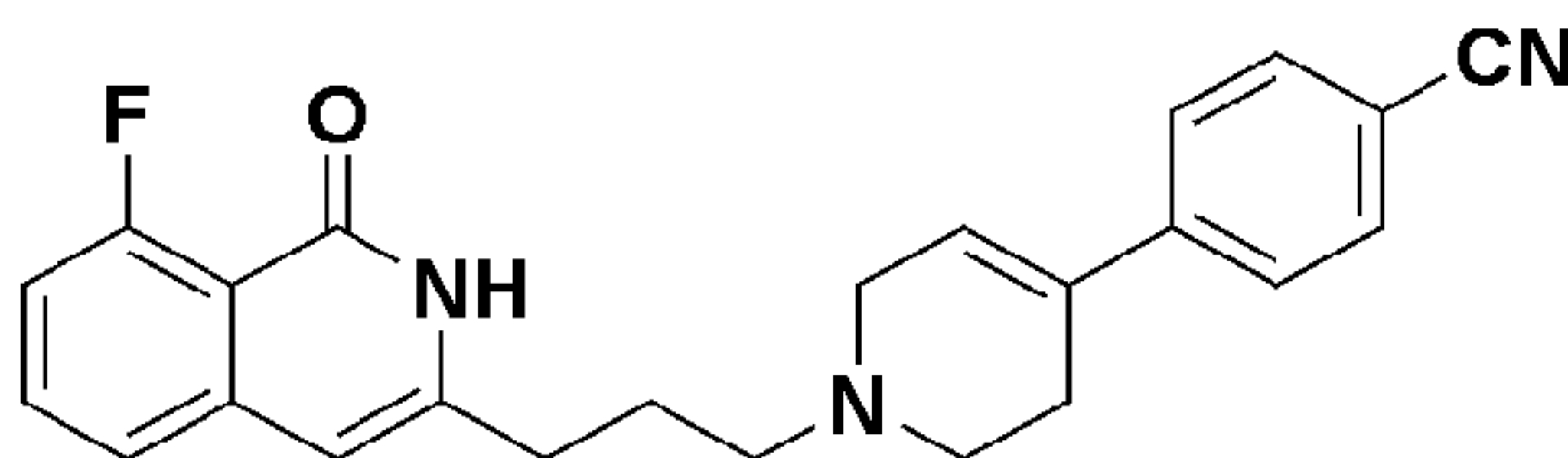
[650] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.82 (m, 1H) 7.20-7.18 (m, 1H) 6.97-6.94 (m, 4H) 6.32 (s, 1H) 3.35-3.34 (m, 4H) 2.72-2.71 (m, 6H) 2.53-2.52 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.93-1.91 (m, 2H).

[651]

[652] <실시예 41>

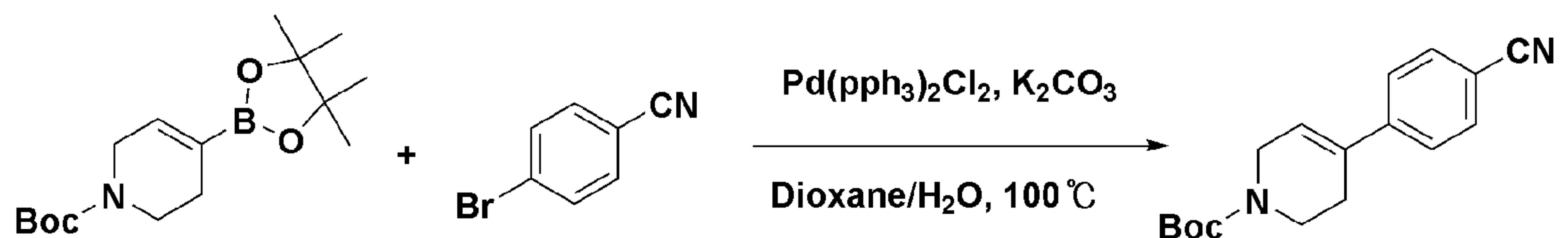
4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[653]



[654] 단계 1 : tert-부틸 4-(4-시아노페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카보실레이트의 제조

[655]



[656] tert-부틸

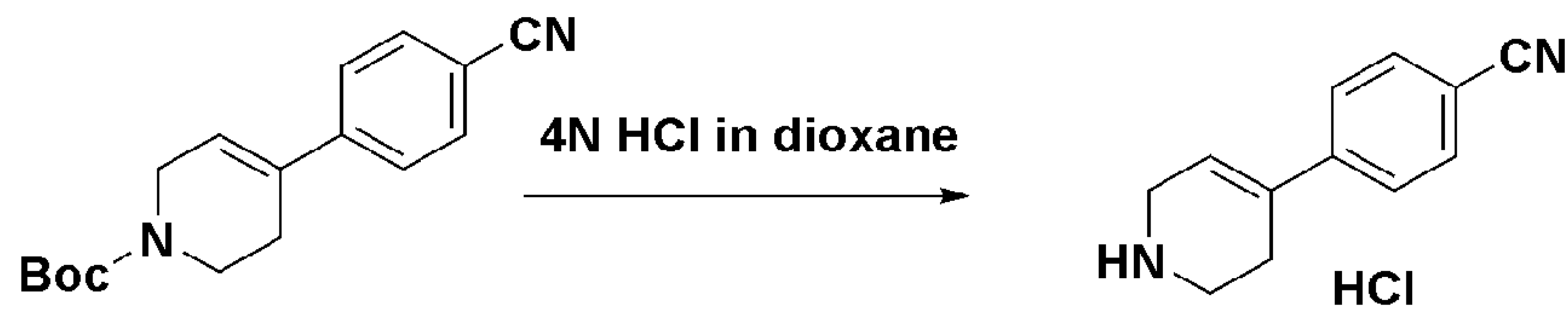
4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카보실레이트 (1.5 g, 4.85 mmol), 4-브로모벤조니트릴 (971.63 mg, 5.43 mmol)을 디옥세인(dioxane) (48 mL), H_2O (16 mL)에 녹인 후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170.25 mg, 0.242 mmol), K_2CO_3 (2.01 g, 14.55 mol)를 적가하였다. 100°C 에서 15시간동안 교반 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-부틸 4-(4-시아노페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카보실레이트 (1.2 g, 87%)을 얻었다.

[657] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.18 (br, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[658]

[659] 단계 2 : 4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 HCl의 제조

[660]



[661] *tert*-부틸 4-(4-시아노페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카보실레이트 (1.2 g, 2.22 mol) 에 4N HCl /디옥세인(dioxane) (15 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다.

반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물

4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 HCl (837 mg, 90%)을 얻었다.

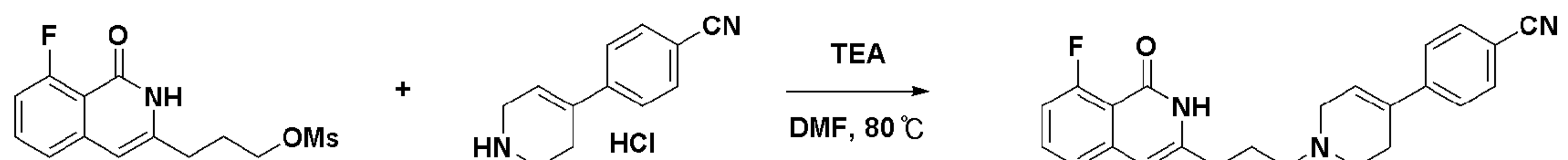
[662] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.50 (br, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.57 (br, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (m, 2H).

[663]

[664] 단계 3:

4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[665]



[666] 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트 (150 mg, 0.52 mmol)에 DMF (2 mL)에 녹인 후,

4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 HCl (221 mg, 0.79 mmol)을

25°C에서 적가하였다. TEA (340 mg, 2.62 mmol) 을 적가한 후, 80°C로 가열하여

17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NaS₂O₃ 수용액과 NH₄Cl

수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서

증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물

4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 (60 mg, 29 %)을 얻었다.

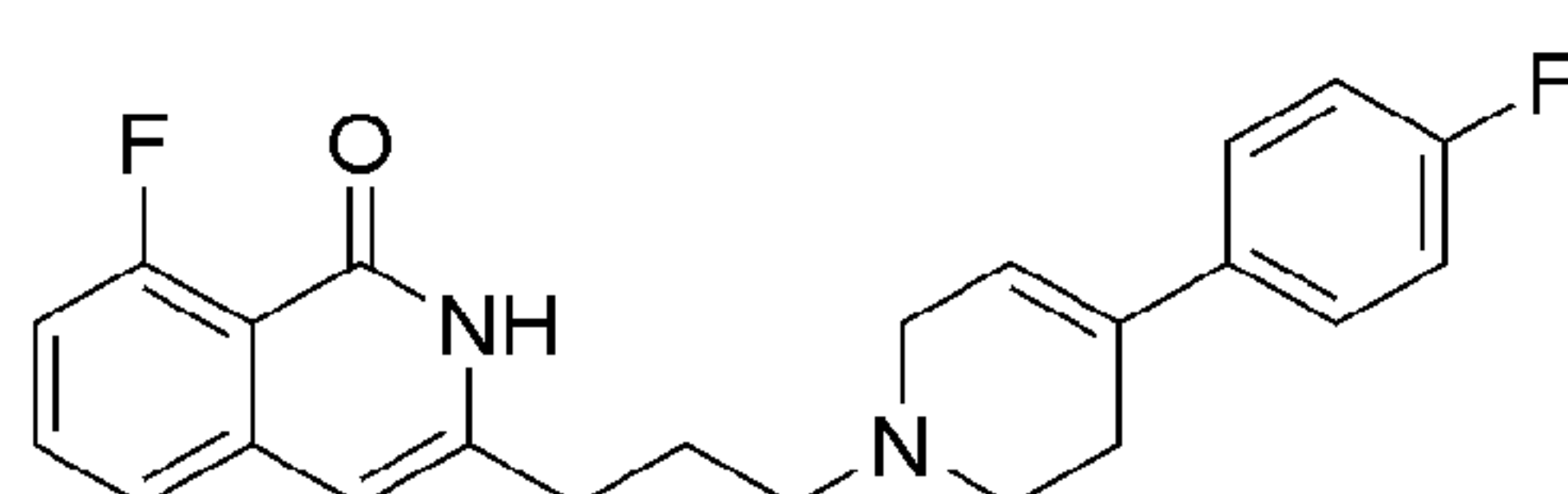
[667] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.63-7.60 (m, 2H) 7.55-7.47 (m, 3H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.02-6.98 (m, 1H) 6.24 (s, 1H) 6.22 (s, 1H) 3.30-3.28 (m, 2H) 2.84-2.82 (m, 4H) 2.68-2.64 (m, 2H) 2.60-2.56 (m, 2H) 1.96-1.92 (m, 2H)

[668]

[669] <실시예 42>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[670]



[671] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여

4-브로모플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

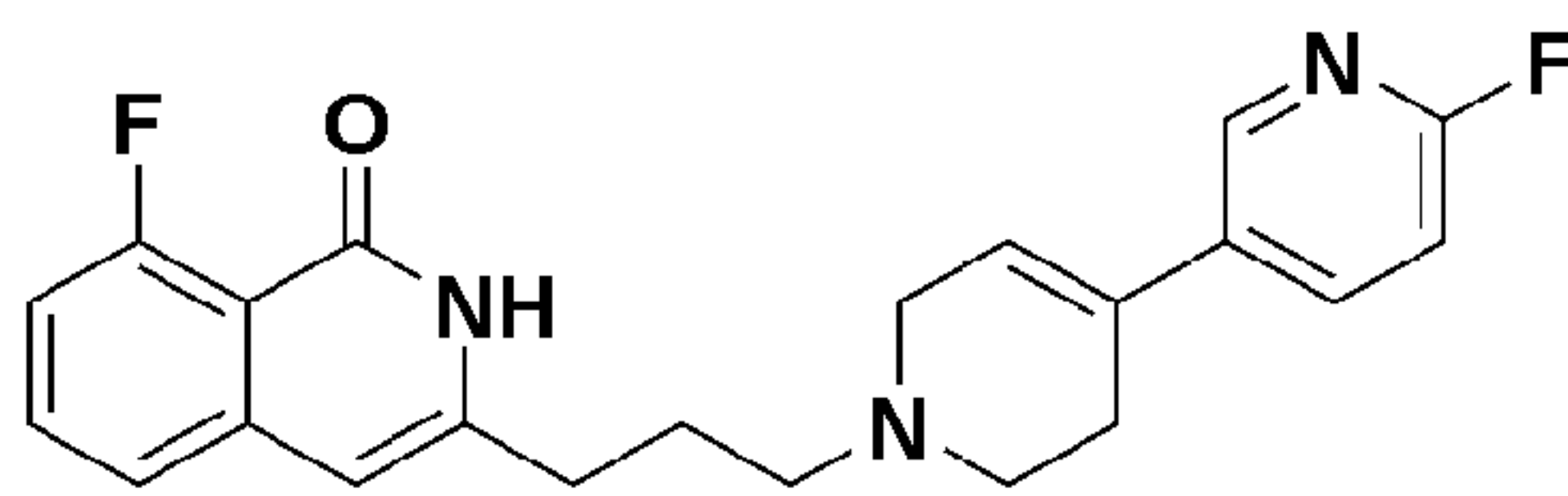
[672] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.00 (br, 1H) 7.54-7.46 (m, 1H) 7.42-7.38 (m, 2H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.04-6.98 (m, 3H) 6.22 (s, 1H) 6.047 (s, 1H) 3.23-3.21 (m, 2H) 2.81-2.75 (m, 4H) 2.68-2.64 (m, 2H) 2.58-2.54 (m, 2H) 1.96-1.92 (m, 2H)

[673]

[674] <실시예 43>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[675]



[676] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 5-브로모-2-플루오로피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

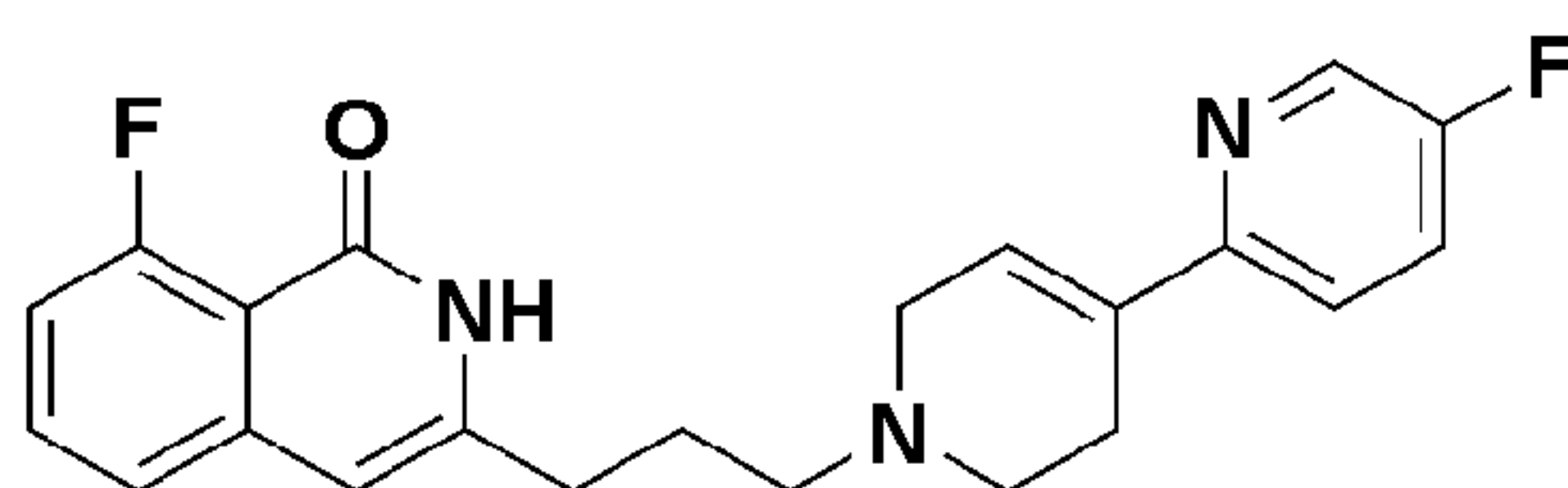
[677] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.05 (br, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.87-7.82 (M, 1H) 7.54-7.48 (m, 1H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.04-6.98 (m, 1H) 6.91-6.88 (m, 1H) 6.23 (s, 1H) 6.10 (s, 1H) 3.25-3.23 (m, 2H) 2.83-2.81 (m, 2H) 2.76-2.75 (m, 2H) 2.69-2.64 (m, 2H) 2.60-2.55 (m, 2H) 1.96-1.92 (m, 2H).

[678]

[679] <실시예 44>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[680]



[681] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-플루오로피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

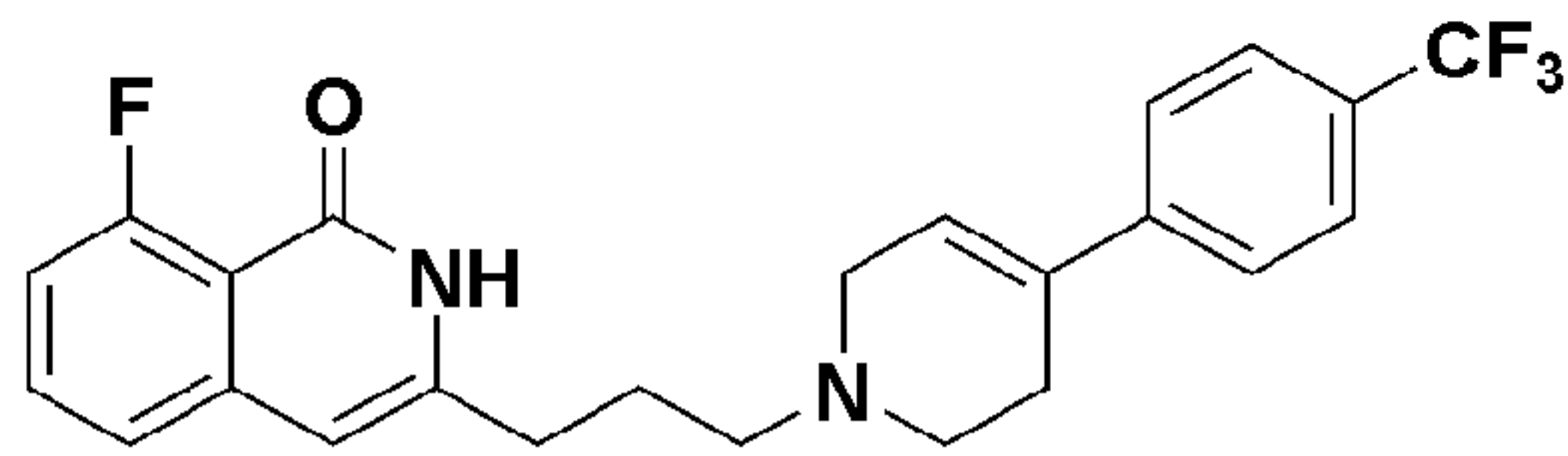
[682] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.00 (br, 1H) 8.41-8.40 (m, 1H) 7.54-7.36 (m, 3H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.03-6.97 (m, 1H) 6.62 (s, 1H) 6.22 (s, 1H) 3.31-3.29 (m, 2H) 2.86-2.84 (m, 4H) 2.68-2.63 (m, 2H) 2.61-2.59 (m, 2H) 1.97-1.93 (m, 2H).

[683]

[684] <실시예 45>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[685]



[686]

상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모벤조트리플루오라이드 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[687]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.93 (br, 1H) 7.59-7.46 (m, 5H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.04-6.98 (m, 1H) 6.22 (s, 1H) 6.19 (s, 1H) 3.26-3.25 (m, 2H) 2.83-2.82 (m, 4H) 2.69-2.64 (m, 2H) 2.59-2.55 (m, 2H) 1.96-1.92 (m, 2H).

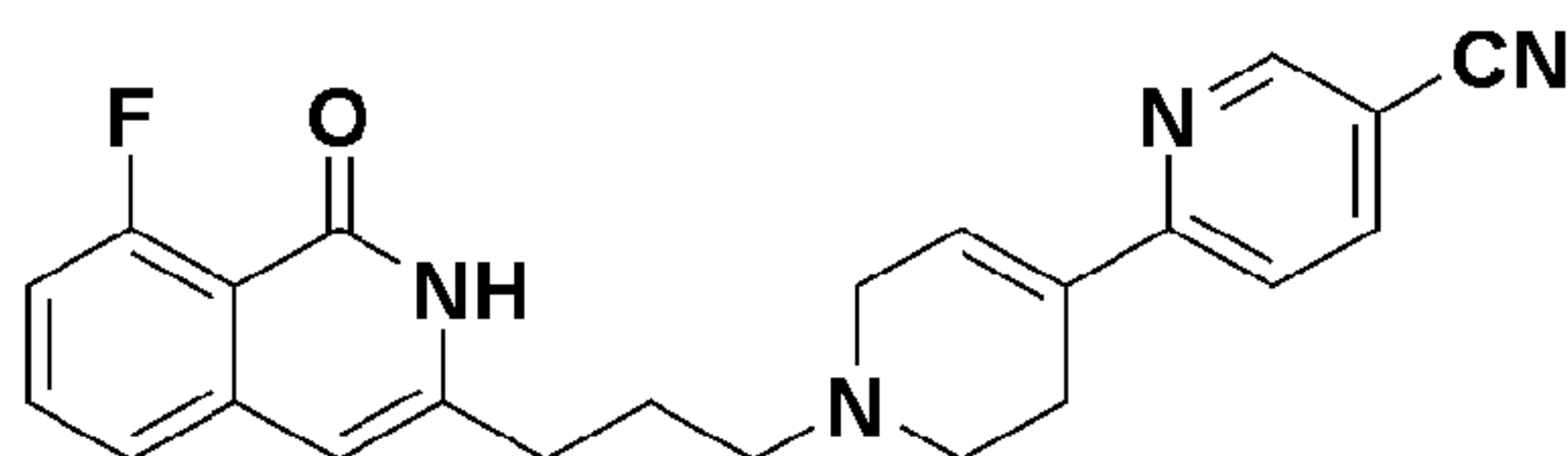
[688]

[689]

<실시예 46>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[690]



[691]

상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[692]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.02 (br, 1H) 8.80 (s, 1H) 7.93-7.89 (m, 1H) 7.54-7.46 (m, 2H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.01-6.97 (m, 1H) 6.92 (s, 1H) 6.22 (s, 1H) 3.34-3.33 (m, 2H) 2.86-2.85 (m, 4H) 2.68-2.64 (m, 2H) 2.62-2.57 (m, 2H) 1.97-1.93 (m, 2H).

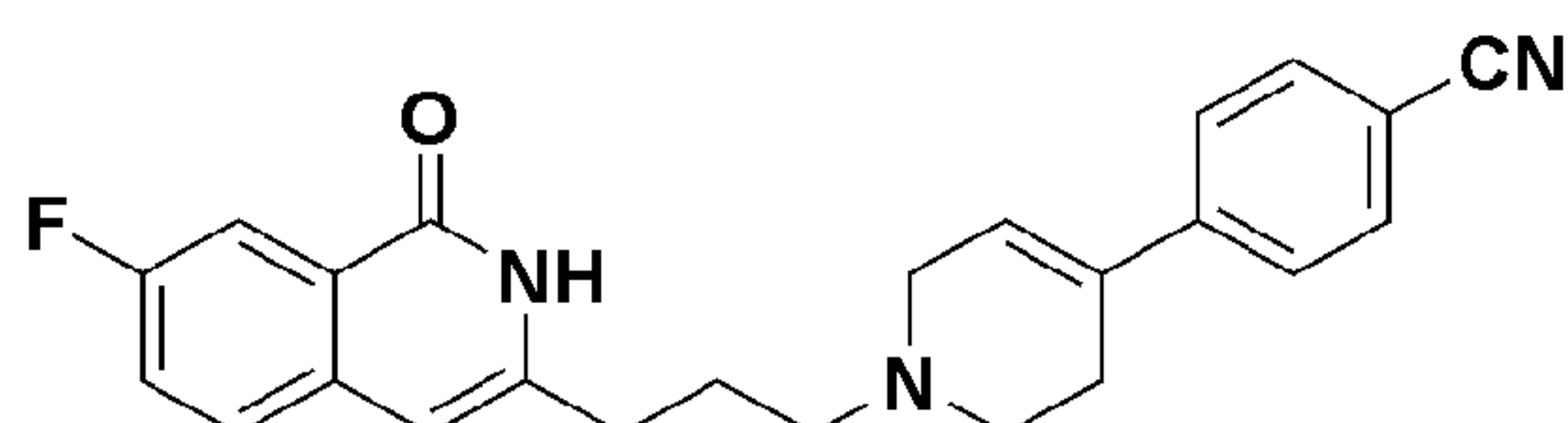
[693]

[694]

<실시예 47>

4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[695]



[696]

상기 실시예 41의 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[697]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.22 (br, 1H) 7.98-7.94 (m, 1H) 7.64-7.61 (m, 2H) 7.55-7.52 (m, 2H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.36-7.30 (m, 1H) 6.28-6.25 (m, 2H) 3.29-3.27

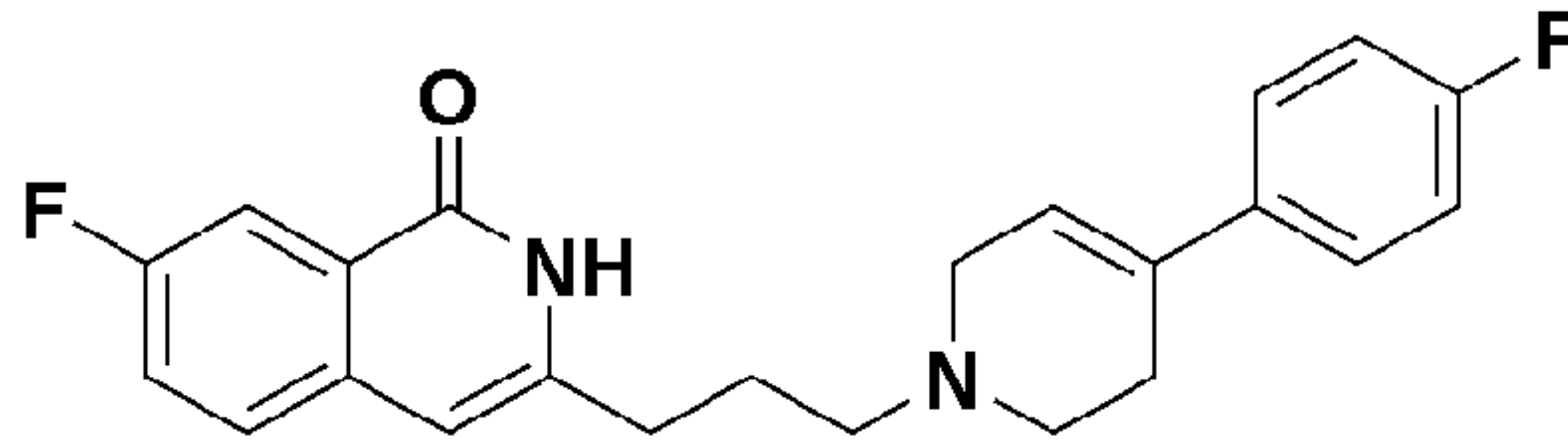
(m, 2H) 2.84-2.80 (m, 4H) 2.72-2.67 (m, 2H) 2.61-2.57 (m, 2H) 1.96-1.94 (m, 2H).

[698]

[699] <실시예 48>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[700]



[701]

상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모플루오로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[702]

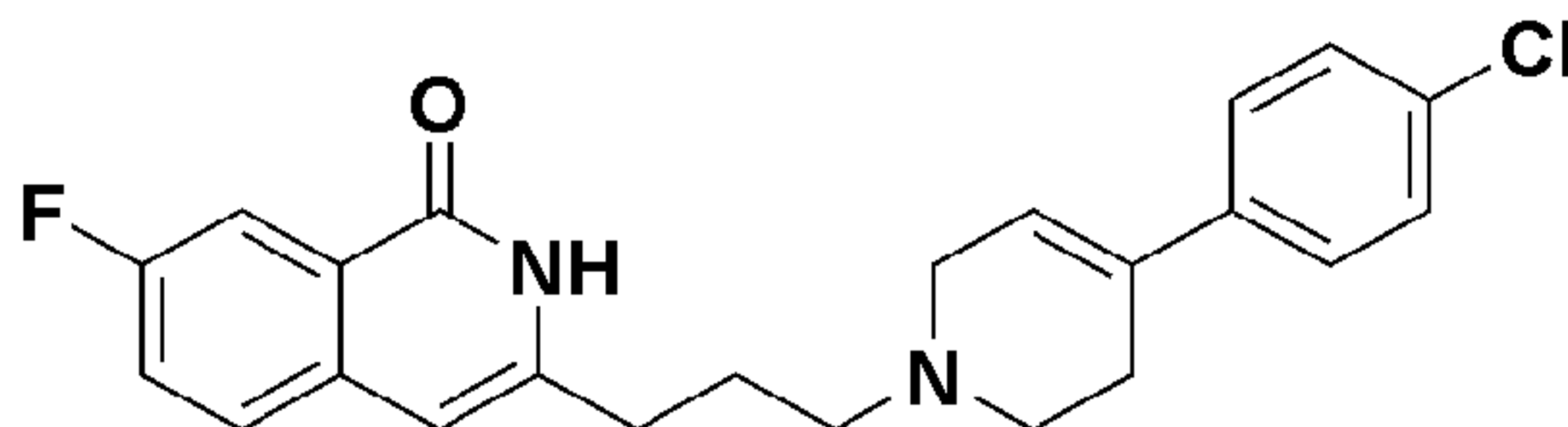
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (br, 1H) 7.79-7.75 (m, 1H) 7.69-7.64 (m, 1H) 7.58-7.52 (m, 1H) 7.48-7.44 (m, 2H) 7.18-7.12 (m, 2H) 6.42 (s, 1H) 6.12 (s, 1H) 3.07-3.06 (m, 2H) 2.62-2.61 (m, 2H) 2.56-2.50 (m, 6H) 1.84-1.82 (m, 2H).

[703]

[704] <실시예 49>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[705]



[706]

상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 1-브로모-4-클로로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[707]

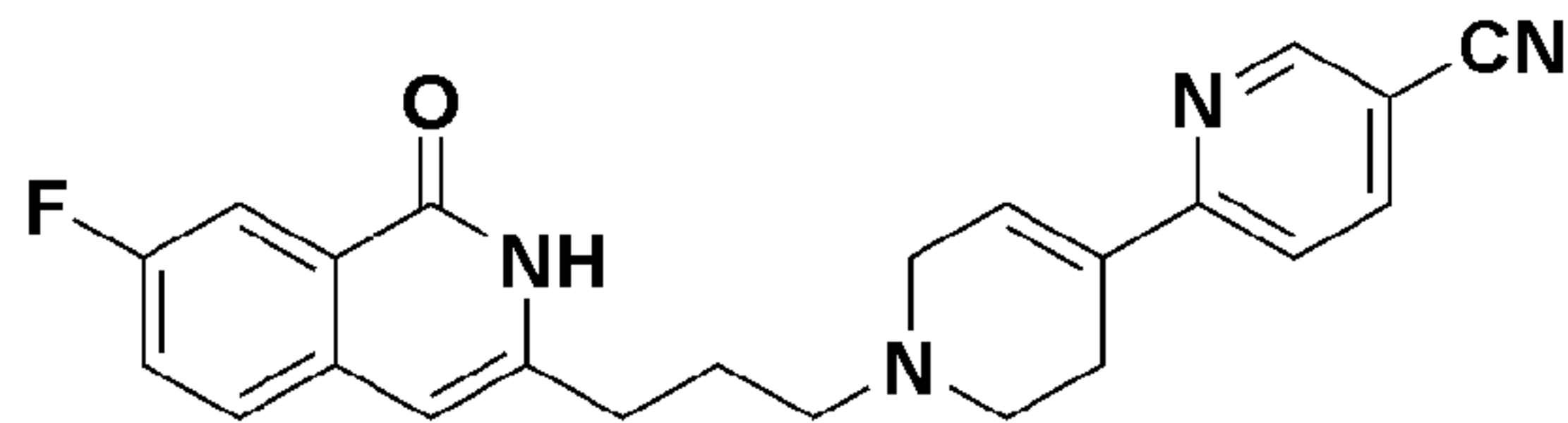
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.13 (br, 1H) 7.96-7.94 (m, 1H) 7.47-7.27 (m, 6H) 6.26 (s, 1H) 6.10 (s, 1H) 3.26-3.24 (m, 2H) 2.82-2.67 (m, 6H) 2.57-2.55 (m, 2H) 1.96-1.94 (m, 2H).

[708]

[709] <실시예 50>

1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[710]



[711] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

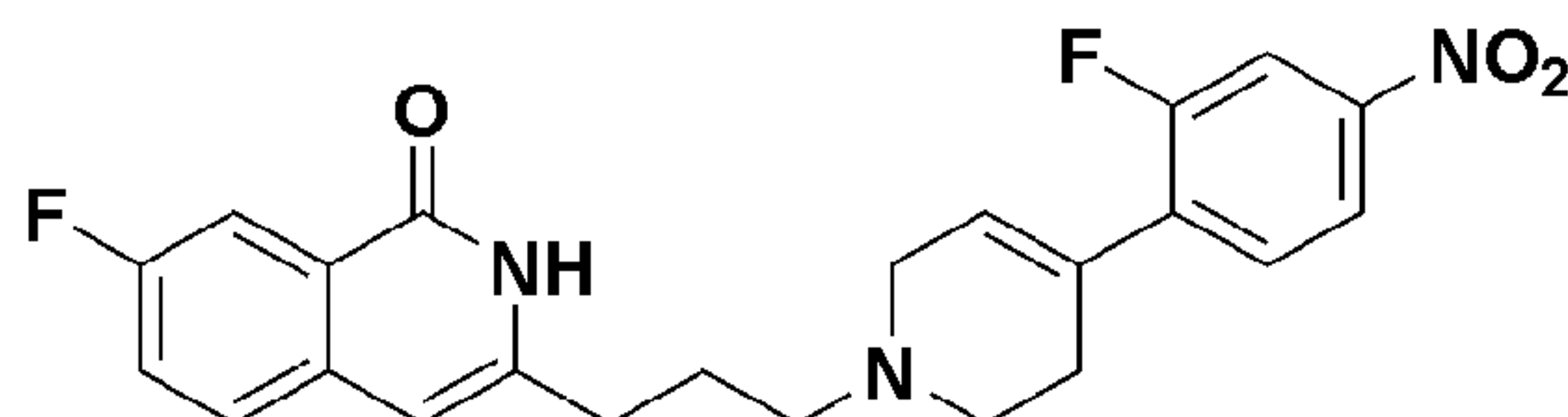
[712] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.20 (m, 1H) 8.81 (s, 1H) 7.96-7.91 (m, 2H) 7.55-7.52 (m, 1H) 7.47-7.44 (m, 1H) 7.36-7.31 (m, 1H) 6.92 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 3.56-3.54 (m, 2H) 2.87-2.85 (m, 4H) 2.72-2.68 (m, 2H) 2.63-2.59 (m, 2H) 1.98-1.94 (m, 2H)

[713]

[714] <실시예 51>

7-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[715]



[716] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-3-플루오로-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

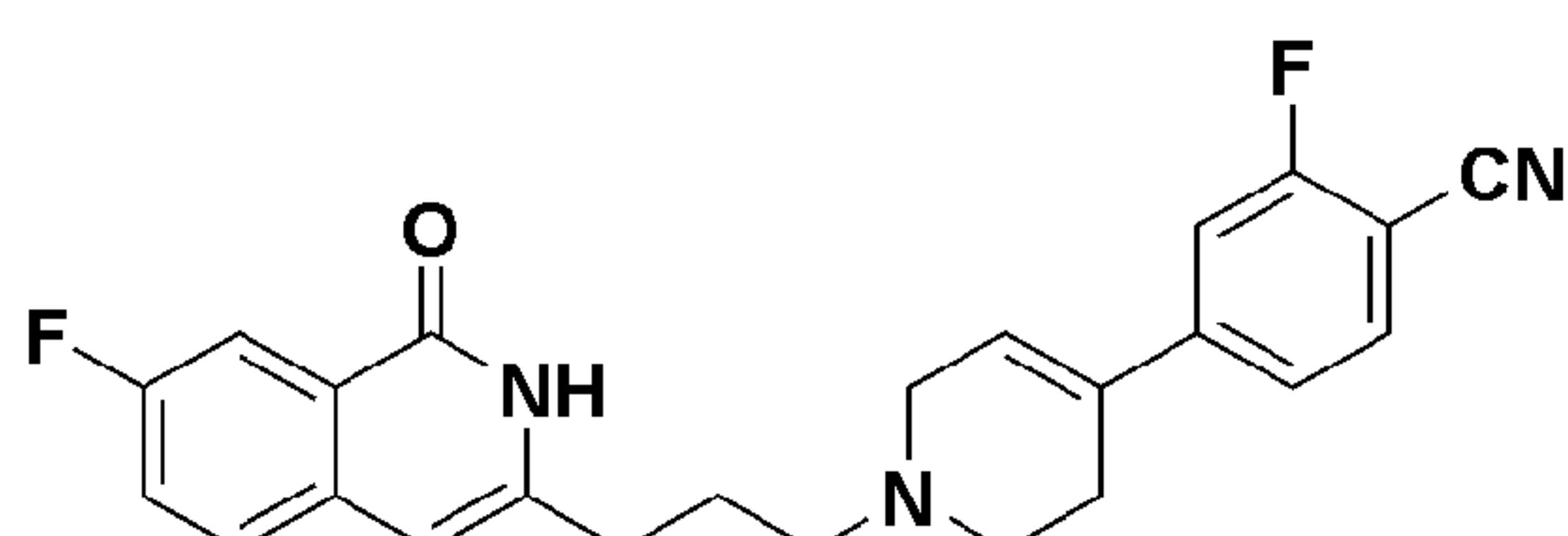
[717] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.27 (br, 1H) 8.04-7.92 (m, 3H) 7.62-7.57 (m, 1H) 7.47-7.43 (m, 1H) 7.37-7.31 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 6.22 (s, 1H) 3.31-3.29 (m, 2H) 2.85-2.80 (m, 4H) 2.73-2.71 (m, 2H) 2.69-2.58 (m, 2H) 2.05-1.61 (m, 2H)

[718]

[719] <실시예 52>

2-플루오로-4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[720]



[721] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

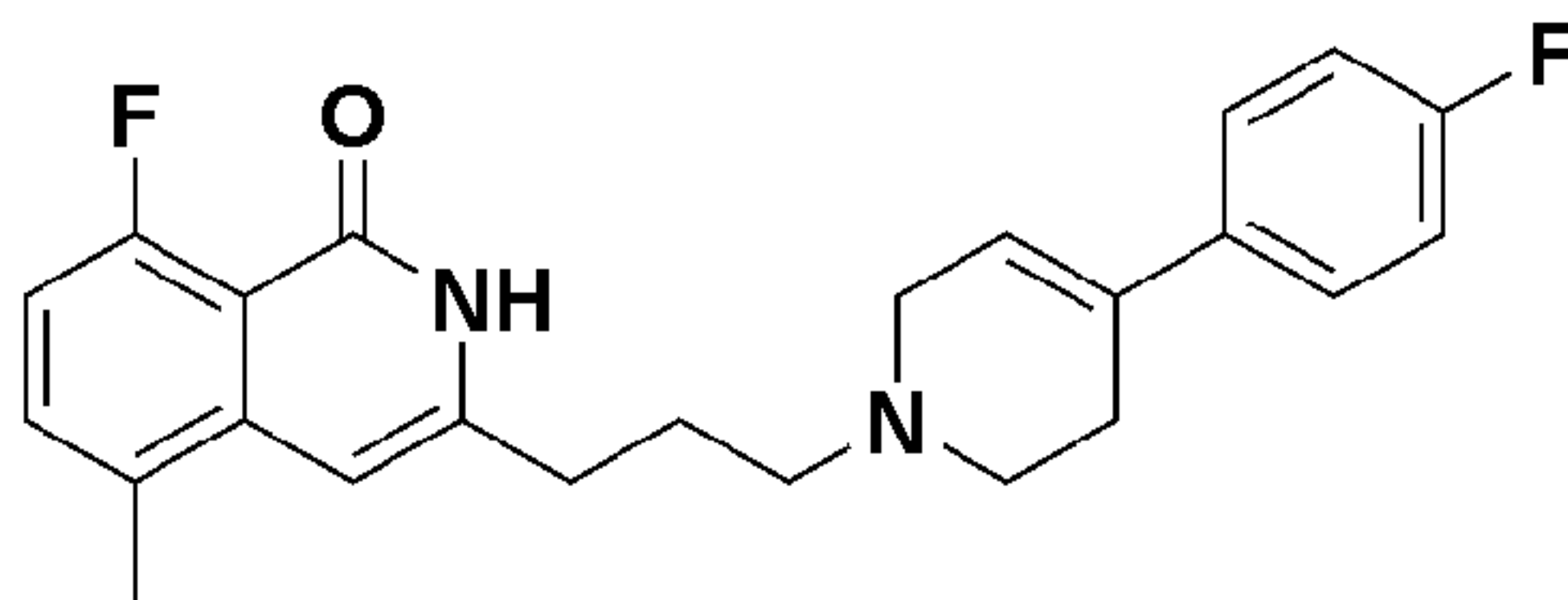
[722] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.16 (br, 1H) 7.98-7.95 (m, 1H) 7.61-7.56 (m, 1H) 7.47-7.44 (m, 1H) 7.36-7.26 (m, 3H) 6.29 (s, 1H) 6.26 (s, 1H) 3.30-3.29 (m, 2H) 2.84-2.82 (m, 2H) 2.78-2.76 (m, 2H) 2.72-2.67 (m, 2H) 2.61-2.57 (m, 2H) 1.96-1.92 (m, 2H)

[723]

[724] <실시예 53>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[725]



[726] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-1-플루오로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

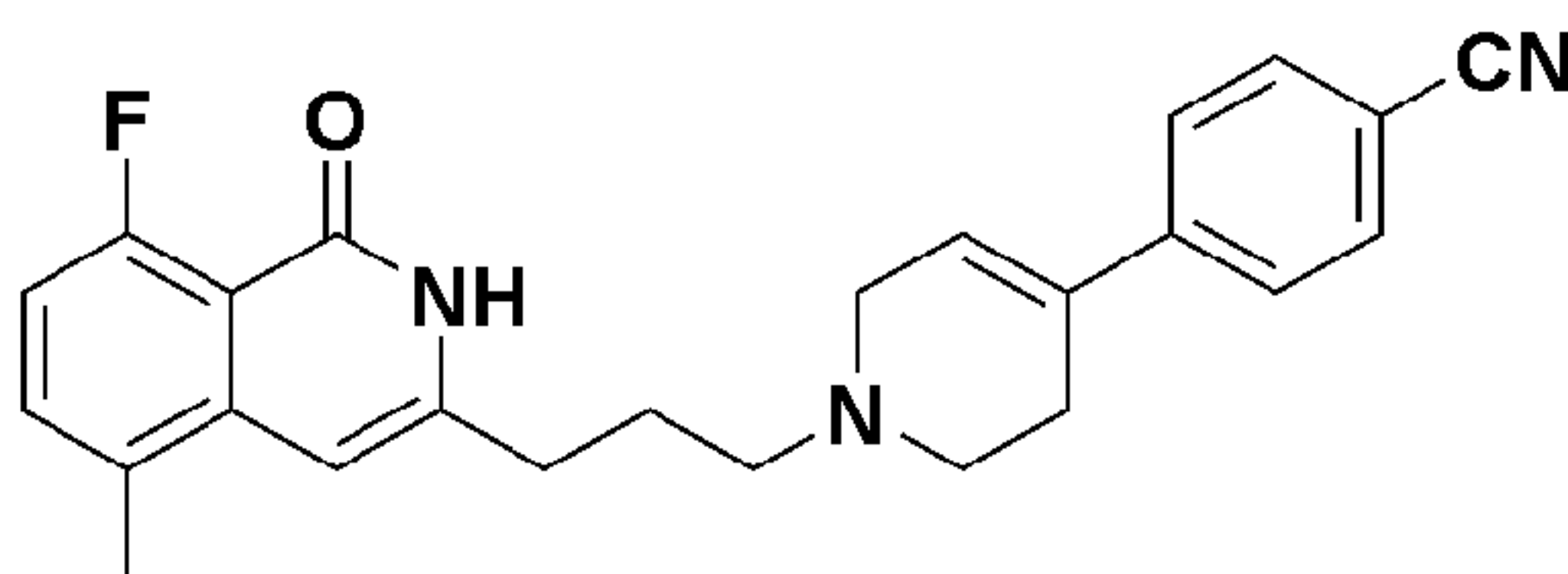
[727] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.07 (br, 1H) 7.42-7.32 (m, 3H) 7.03-6.88 (m, 3H) 6.27 (s, 1H) 6.04 (s, 1H) 3.23-3.22 (m, 2H) 2.81-2.67 (m, 6H) 2.58-2.54 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.97-1.93 (m, 2H).

[728]

[729] <실시예 54>

4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[730]



[731] 상기 실시예 41의 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트

를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

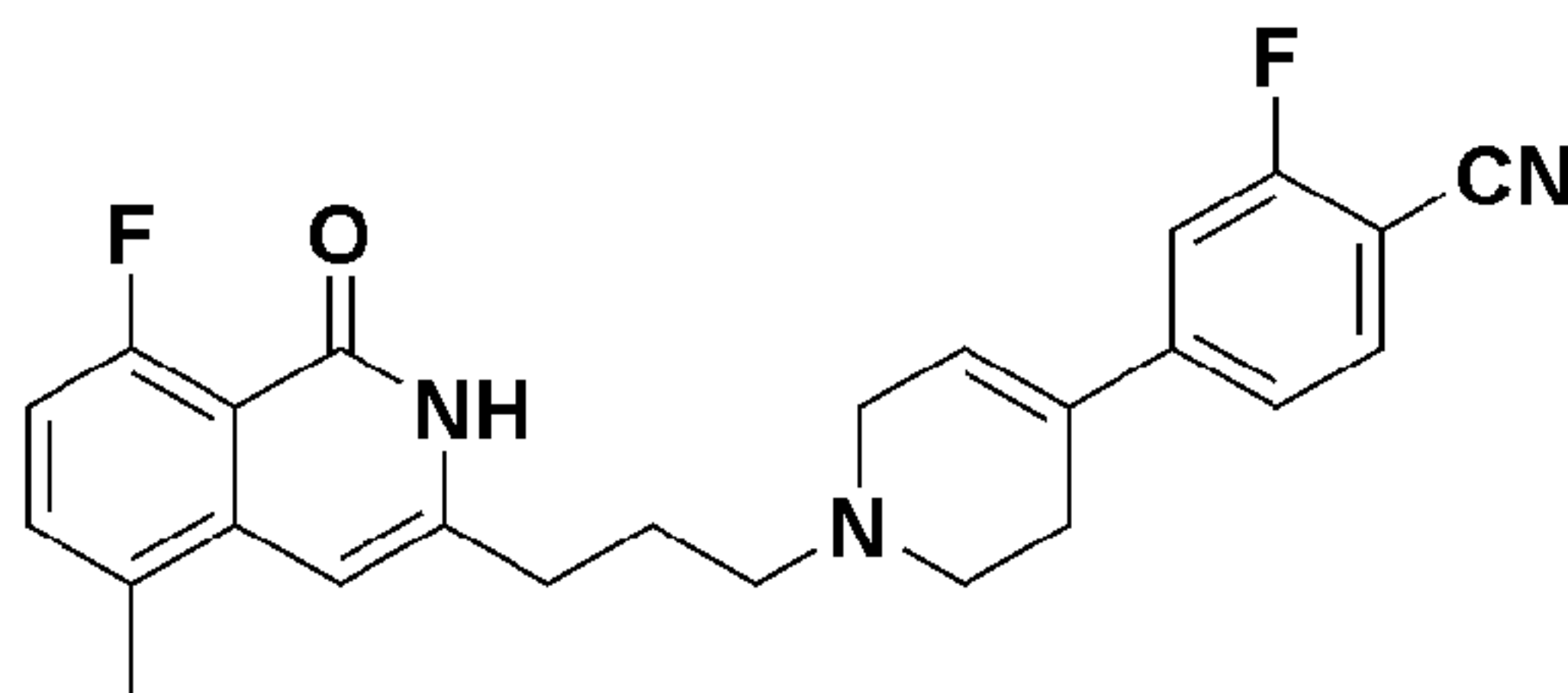
[732] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.03 (br, 1H) 7.63-7.60 (m, 2H) 7.54-7.51 (m, 1H) 7.36-7.32 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 6.24 (s, 1H) 3.28-3.27 (m, 2H) 2.82-2.81 (m, 4H) 2.72-2.67 (m, 2H) 2.60-2.56 (m, 2H) 2.58-2.56 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.97-1.93 (m, 2H).

[733]

[734] <실시예 55>

2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[735]



[736] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

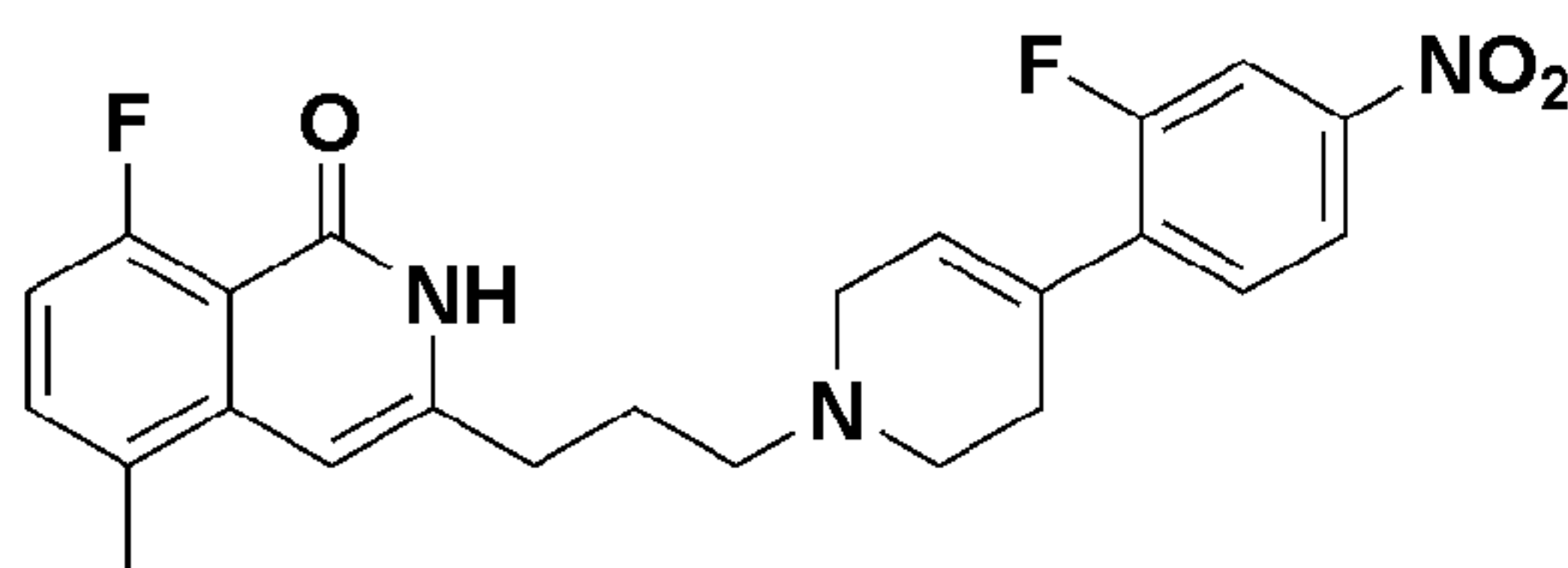
[737] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.99 (br, 1H) 7.59-7.55 (m, 1H) 7.37-7.32 (m, 2H) 7.28-7.26 (m, 1H) 6.95-6.89 (m, 1H) 6.28-6.27 (m, 2H) 3.28-3.27 (m, 2H) 2.83-2.78 (m, 4H) 2.72-2.67 (m, 2H) 2.60-2.56 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.97-1.93 (m, 2H).

[738]

[739] <실시예 56>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[740]



[741] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-3-플루오로-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필

메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

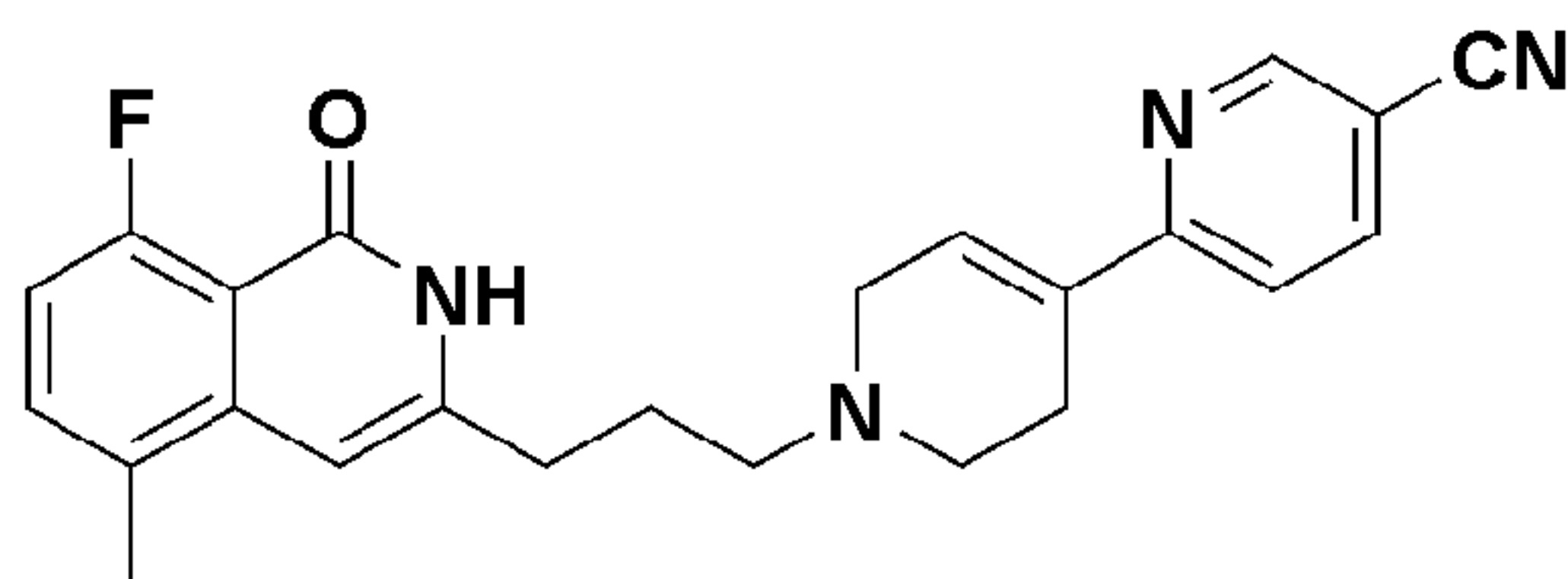
[742] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.22 (br, 1H) 8.03-8.02 (m, 1H) 8.00-7.89 (m, 1H) 7.59-7.54 (m, 1H) 7.37-7.33 (m, 1H) 6.95-6.89 (m, 1H) 6.29 (s, 1H) 6.21 (s, 1H) 3.29-3.28 (m, 2H) 2.83-2.69 (m, 6H) 2.62-2.57 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 2.04-1.95 (m, 2H)

[743]

[744] <실시예 57>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[745]



[746] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

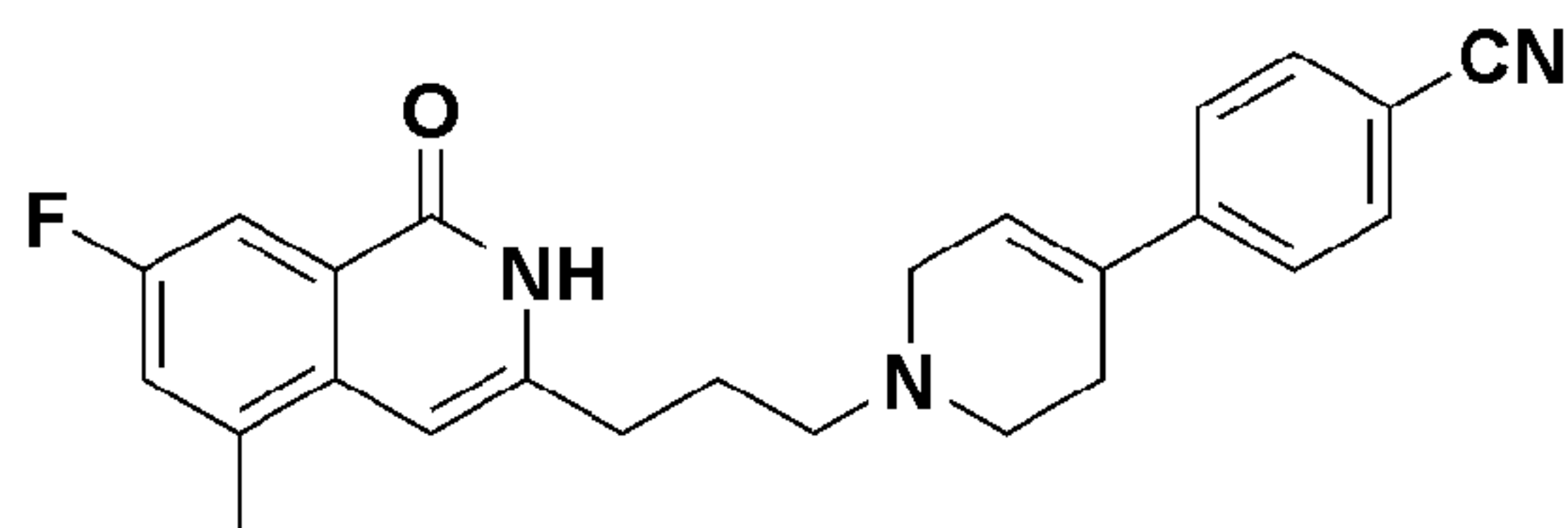
[747] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.03 (br, 1H) 8.81 (s, 1H) 7.93-7.90 (m, 1H) 7.54-7.51 (m, 1H) 7.36-7.32 (m, 1H) 6.94-6.92 (m, 2H) 6.28 (s, 1H) 3.36-3.35 (m, 2H) 2.87-2.86 (m, 4H) 2.72-2.68 (m, 2H) 2.62-2.58 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 1.98-1.94 (m, 2H).

[748]

[749] <실시예 58>

4-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[750]



[751] 상기 실시예 41의 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[752] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.27 (br, 1H) 7.85-7.82 (m, 1H) 7.63-7.60 (m, 2H) 7.51-7.52 (m, 2H) 7.20-7.18 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 6.24 (s, 1H) 3.28-3.27 (m, 2H)

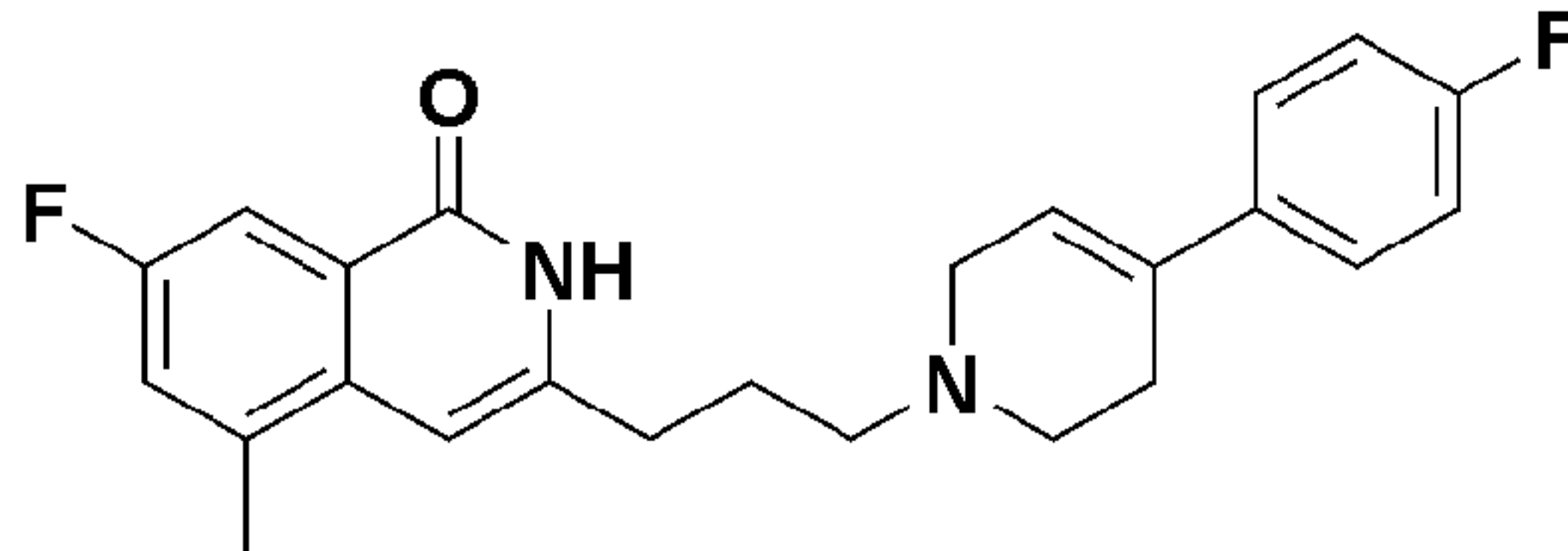
2.83-2.70 (m, 6H) 2.61-2.57 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.98-1.94 (m, 2H).

[753]

[754] <실시예 59>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[755]



[756] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모-1-플루오로벤젠을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

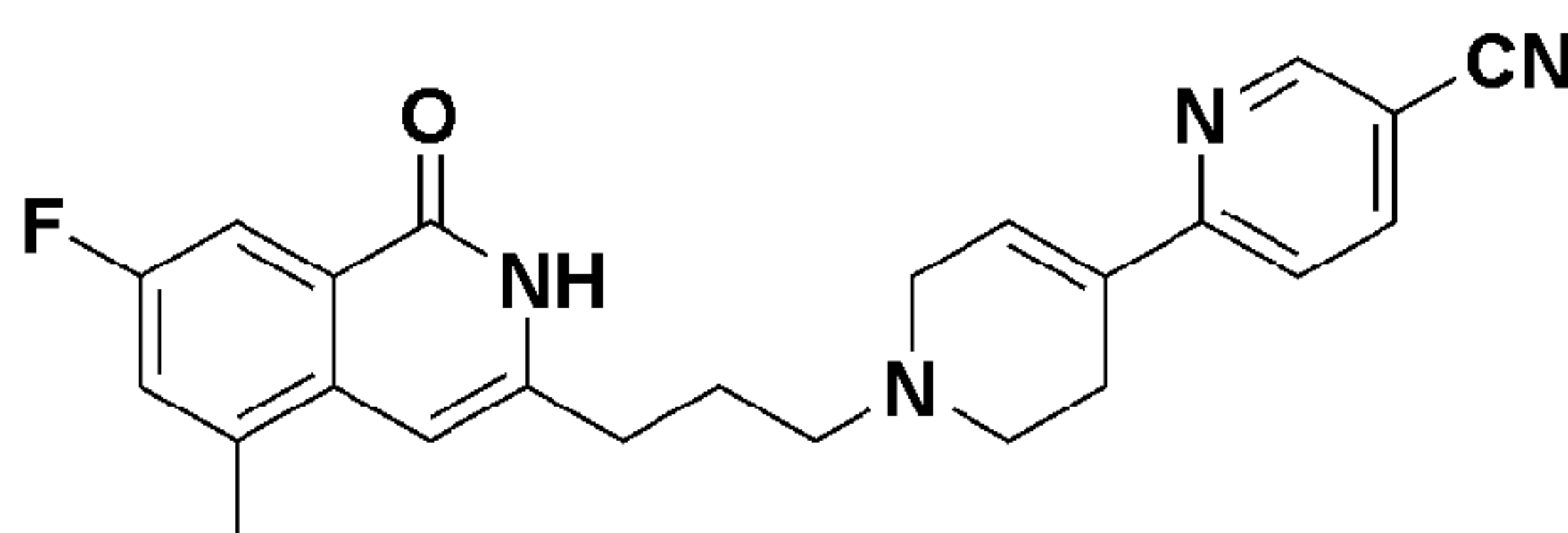
[757] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.14 (br, 1H) 7.87-7.85 (m, 1H) 7.44-7.39 (m, 2H) 7.21-7.18 (m, 1H) 7.04-7.02 (m, 2H) 6.33 (s, 1H) 6.05 (s, 1H) 3.25-3.24 (m, 2H) 2.82-2.69 (m, 6H) 2.59-2.55 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 1.97-1.93 (m, 2H).

[758]

[759] <실시예 60>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[760]



[761] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

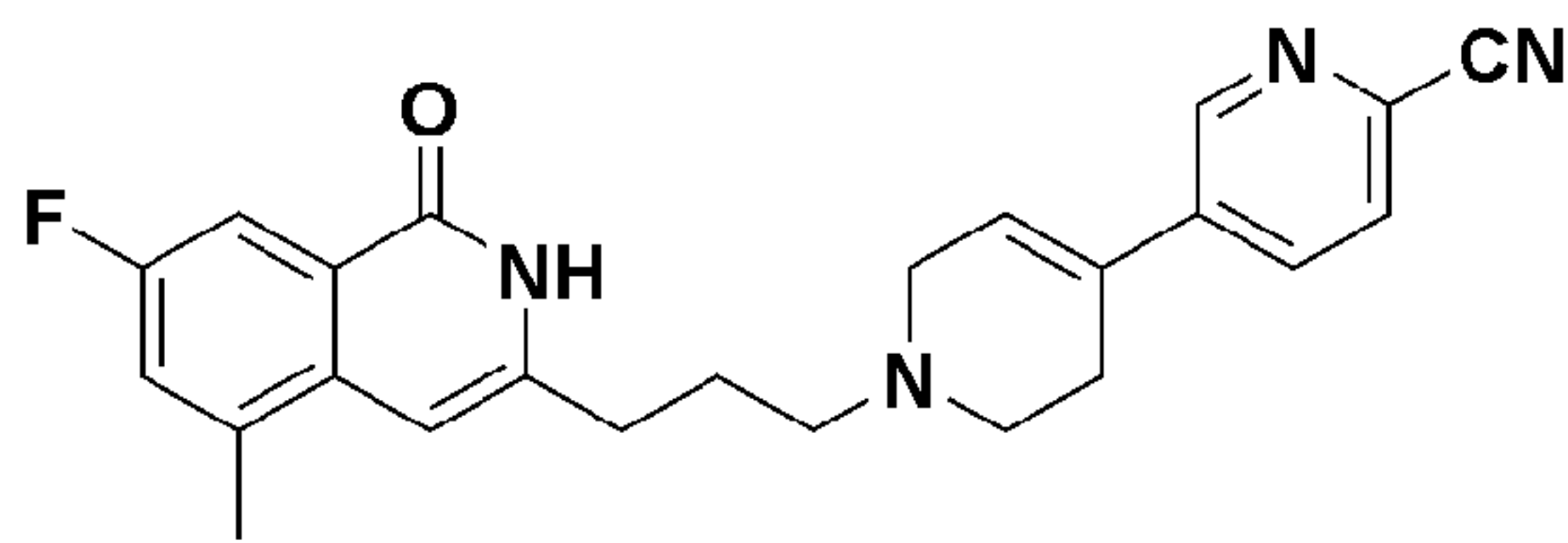
[762] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.06 (br, 1H) 8.82 (s, 1H) 7.94-7.91 (m, 1H) 7.85-7.81 (m, 1H) 7.56-7.53 (m, 1H) 7.21-7.18 (m, 1H) 6.93 (s, 1H) 6.33 (s, 1H) 3.37-3.36 (m, 2H) 2.87-2.86 (m, 4H) 2.74-2.70 (m, 2H) 2.62-2.60 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 2.17-1.96 (m, 2H)

[763]

[764] <실시예 61>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴의 제조

[765]



[766] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 5-브로모-2-시아노피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

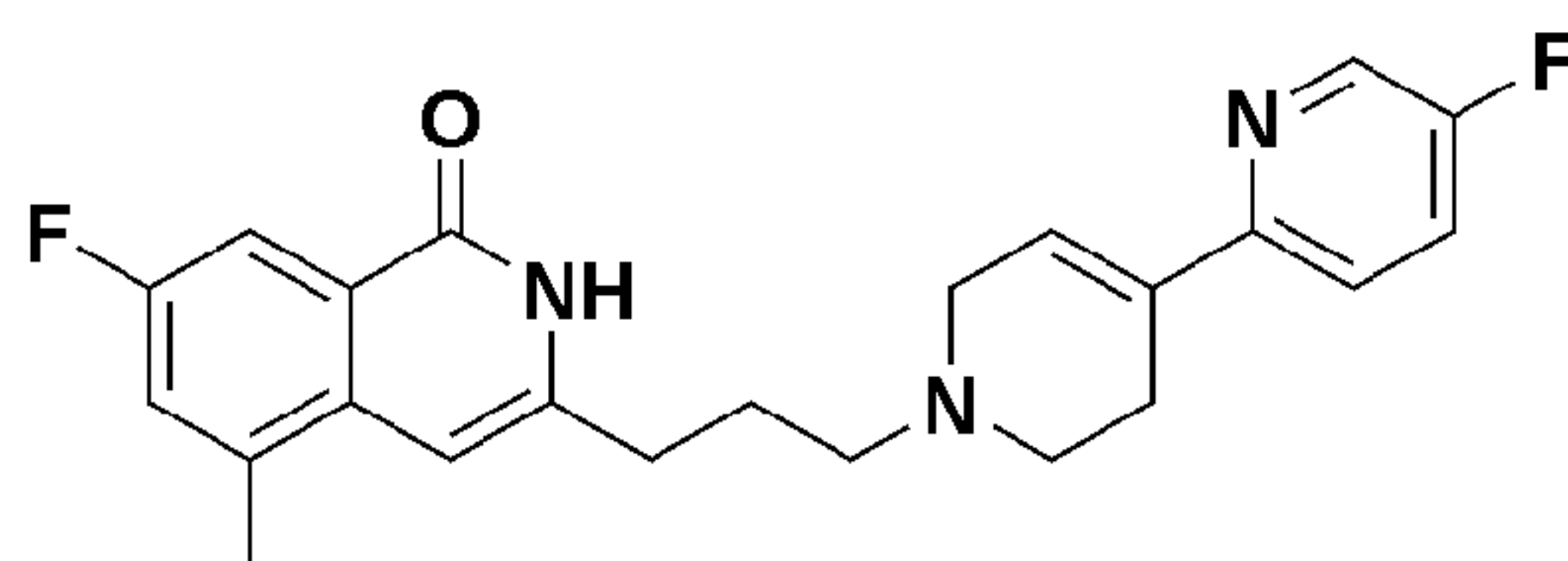
[767] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.25 (br, 1H) 8.23 (s, 1H) 7.89-7.83 (m, 2H) 7.70-7.67 (m, 1H) 7.22-7.19 (m, 1H) 6.35-6.34 (m, 2H) 3.33-3.32 (m, 2H) 2.87-2.83 (m, 4H) 2.76-2.72 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 1.99-1.97 (m, 2H)

[768]

[769] <실시예 62>

7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[770]



[771] 상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 2-브로모-5-플루오로피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

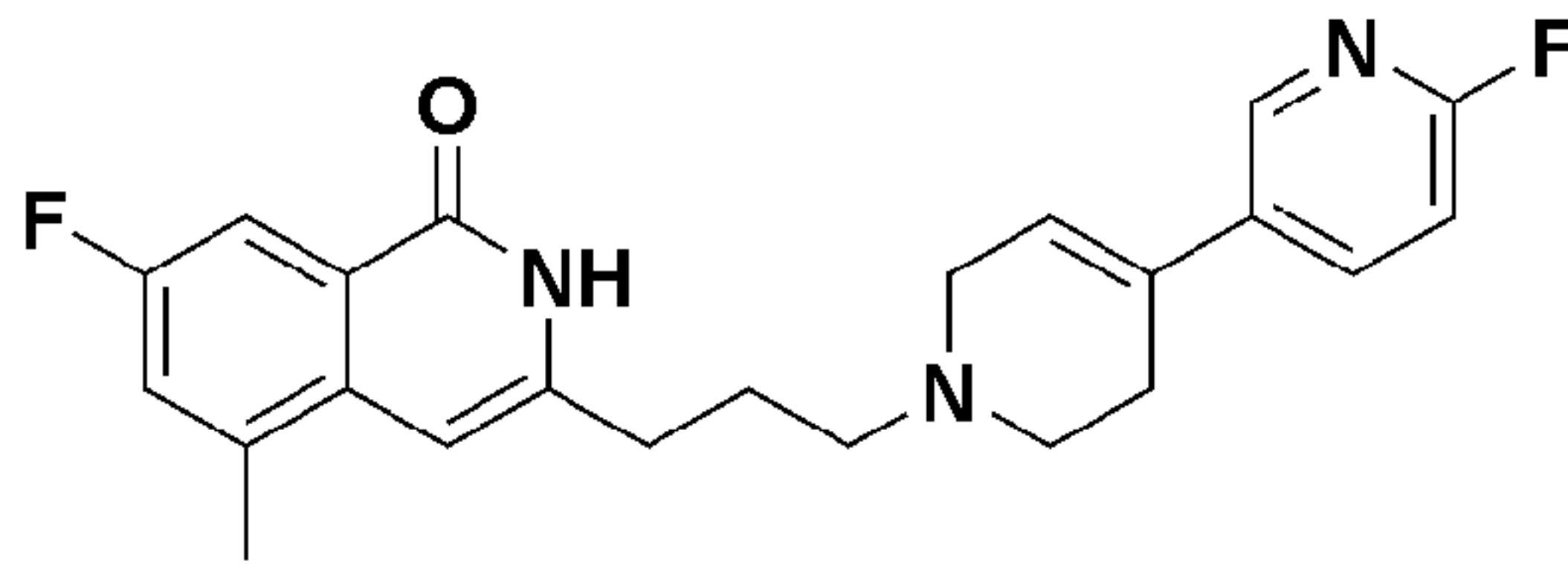
[772] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.14 (br, 1H) 8.41 (s, 1H) 7.86-7.82 (m, 1H) 7.47-7.34 (m, 2H) 7.20-7.17 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 6.33 (s, 1H) 3.30-3.28 (m, 2H) 2.85-2.84 (m, 4H) 2.73-2.69 (m, 2H) 2.60-2.56 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.99-1.91 (m, 2H).

[773]

[774] <실시예 63>

7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[775]



[776]

상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 5-브로모-2-플루오로피리딘을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[777]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.28 (br, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.89-7.83 (m, 2H) 7.20-7.18 (m, 1H) 6.91-6.88 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 6.10 (s, 1H) 3.27-3.26 (m, 2H) 2.85-2.81 (m, 2H) 2.75-2.70 (m, 4H) 2.61-2.56 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 2.04-1.94 (m, 2H)

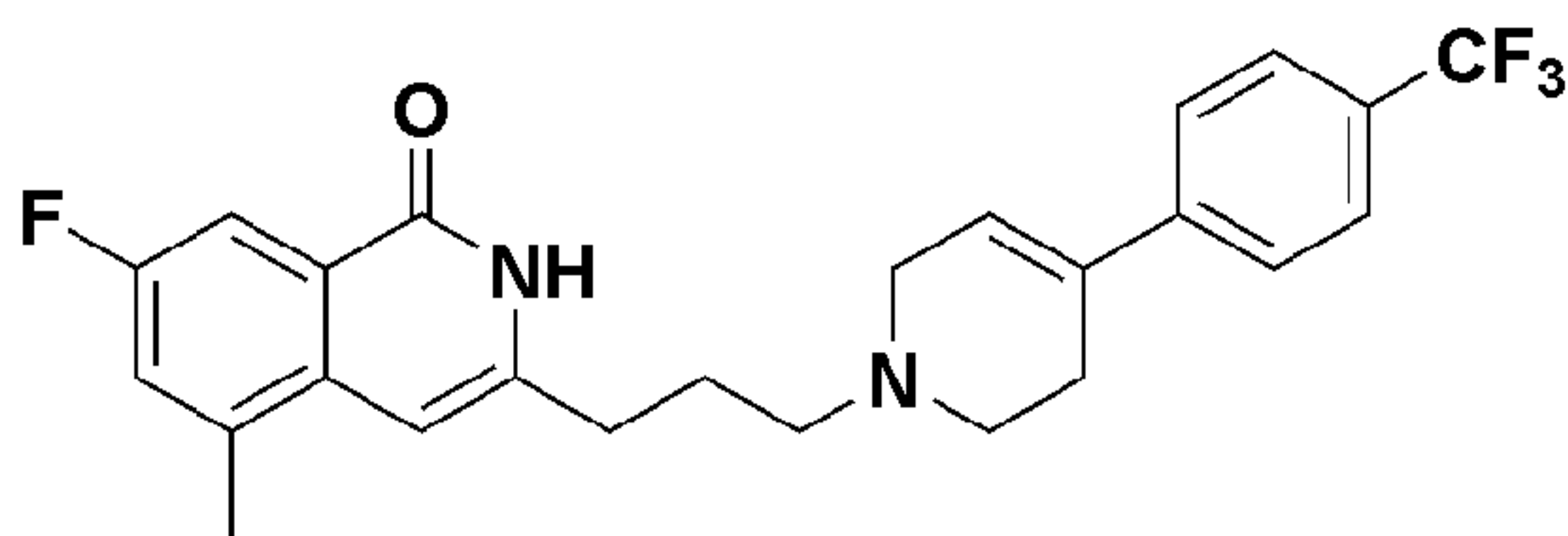
[778]

[779]

<실시예 64>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[780]



[781]

상기 실시예 41의 단계 1에서 사용한 4-브로모벤조니트릴을 대신하여 4-브로모벤조트리플루오라이드를 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 41에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[782]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.17 (br, 1H) 7.87-7.83 (m, 2H) 7.60-7.52 (m, 4H) 7.21-7.18 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 6.20 (s, 1H) 3.28-3.27 (m, 2H) 2.83-2.80 (m, 4H) 2.74-2.70 (m, 2H) 2.60-2.56 (m, 2H) 2.50 (s, 3H) 1.98-1.94 (m, 2H)

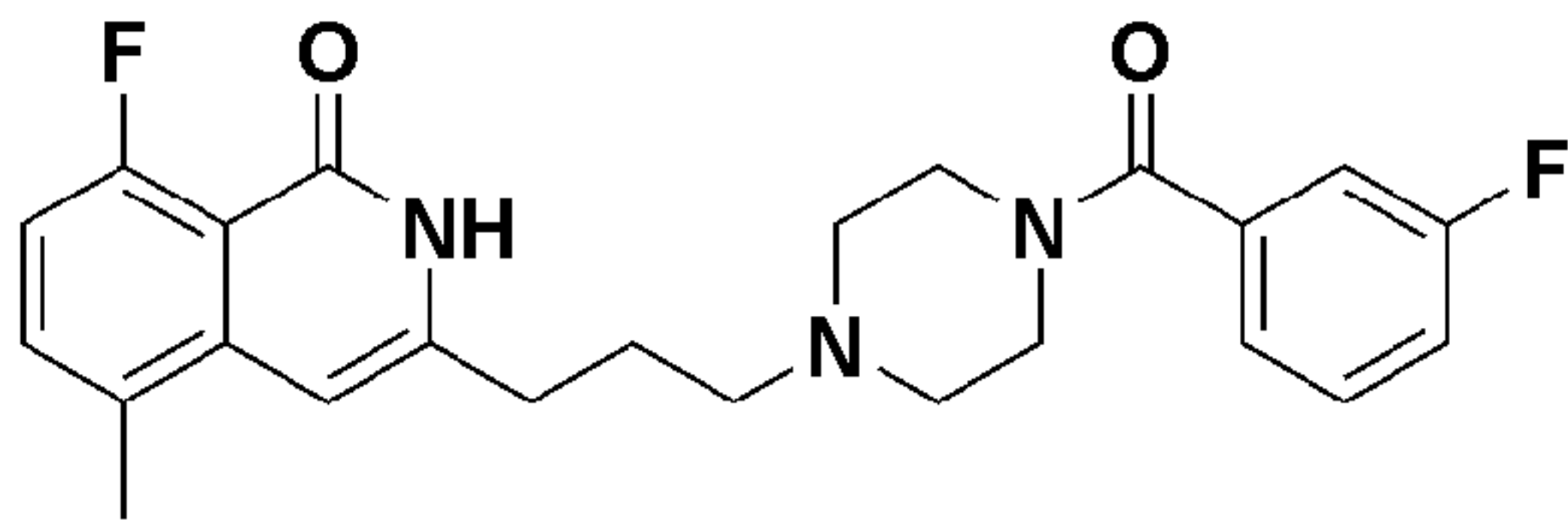
[783]

[784]

<실시예 65>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

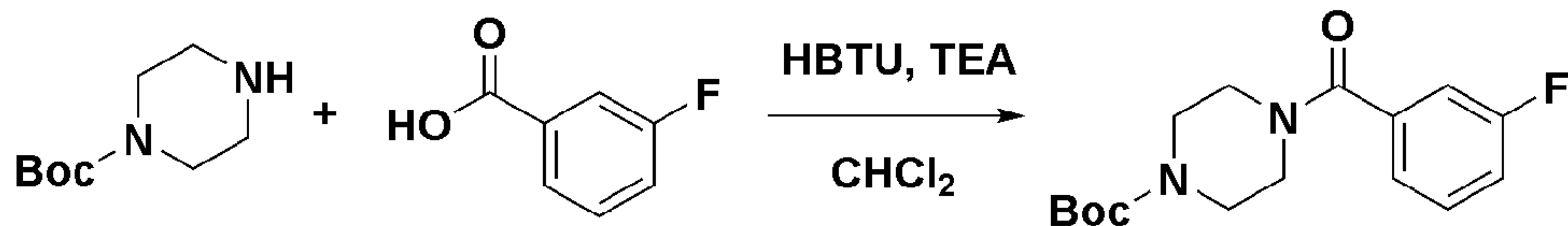
[785]



[786]

단계 1 : tert-부틸 4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-카보실레이트의 제조

[787]



[788]

1-Boc-피페라진 (1.0 g, 5.37 mmol)을 CH_2Cl_2 (54 mL)에 녹인 후, 3-플루오로벤조익엑시드 (902 mg, 6.443 mmol), HBTU (2.44 g, 6.44 mmol), Et₃N (2.24 mL, 16.10 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-부틸 4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-카보실레이트 (1.6 g, 99%)을 얻었다.

[789]

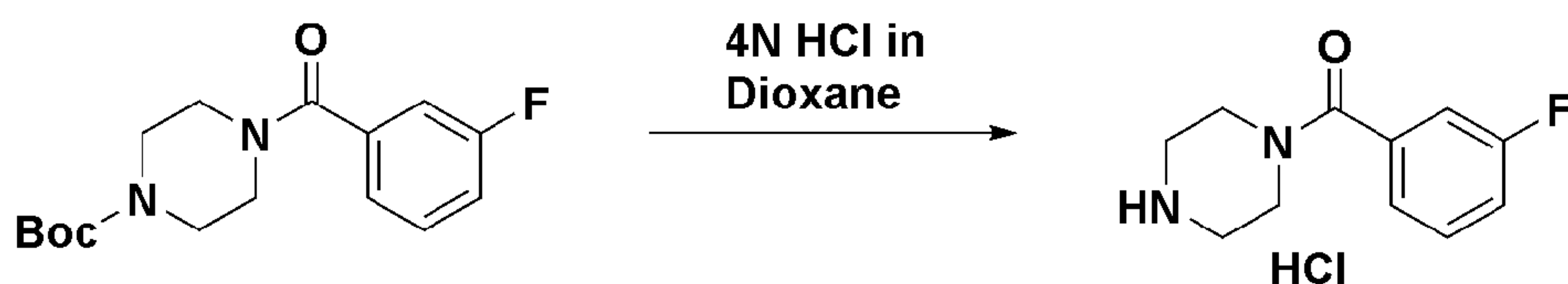
¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 3.72-3.41 (m, 8H), 1.47 (s, 9H).

[790]

[791]

단계 2 : (3-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메탄올 HCl의 제조

[792]



[793]

tert-부틸 4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-카보실레이트 (1.6 g, 5.19 mmol)에 4N HCl (50 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물 (3-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메탄올 HCl (1.28 g, 100%)을 얻었다.

[794]

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 3.67 (br, 4H), 3.14 (br, 4H).

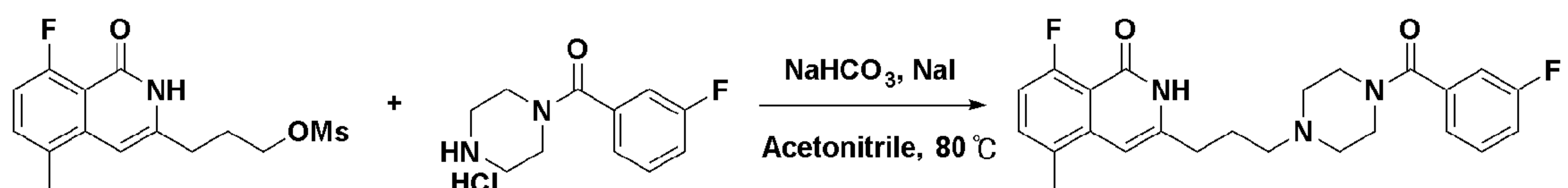
[795]

[796]

단계 3 :

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[797]



[798]

3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필

메테인설포네이트 (200 mg, 0.64 mmol)에 아세토니트릴 (3 mL)에 녹인 후, (3-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메탄올 HCl (234 mg, 0.96 mmol)을 25°C에서 적가하였다. NaHCO₃ (268 mg, 3.19 mmol), NaI (191 mg, 1.27 mmol)을 적가한 후, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NaS₂O₃ 수용액과 NH₄Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 (2.4 g, 77 %)을 얻었다.

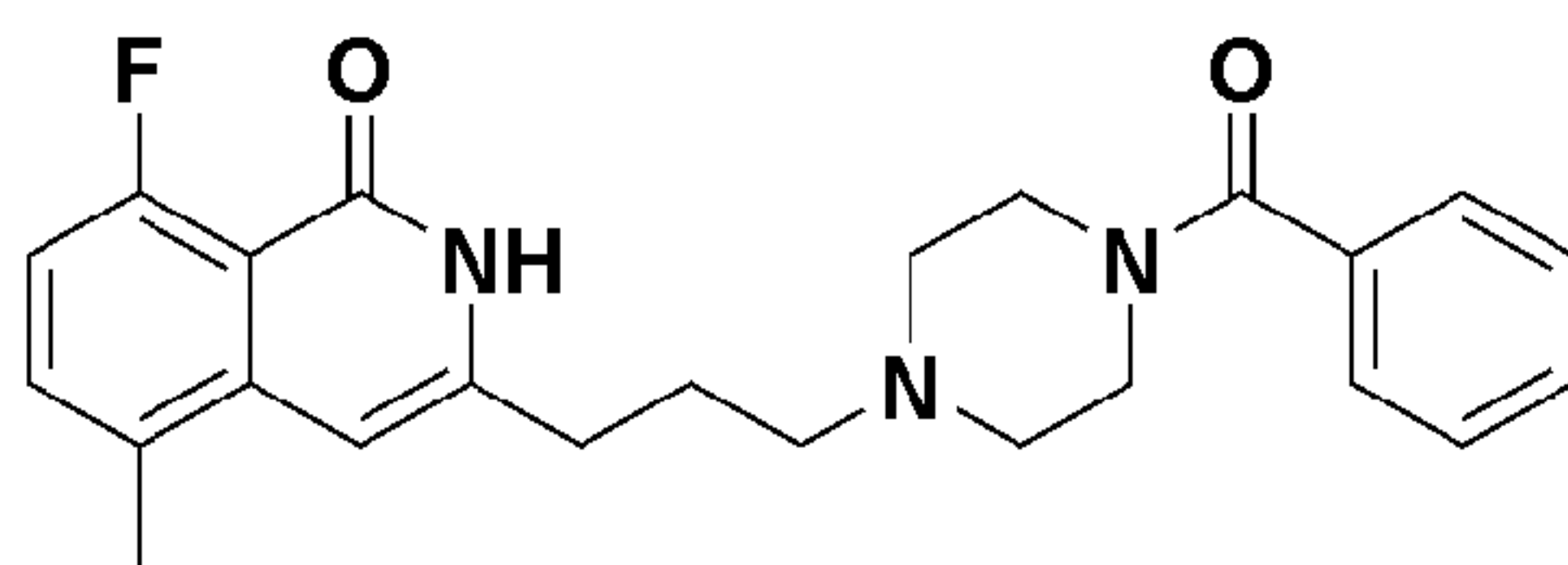
[799] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.41-7.33 (m, 2H) 7.21-7.19 (m, 1H) 7.15-7.11 (m, 2H) 6.95-6.88 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 4.10-4.04 (m, 2H) 3.74-3.72 (m, 2H) 2.76-2.68 (m, 4H) 2.56-2.52 (m, 4H) 2.42 (s, 3H) 1.91-1.90 (m, 2H)

[800]

[801] <실시예 66>

3-(3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[802]



[803] 상기 실시예 65의 단계 1에서 사용한 3-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 65에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

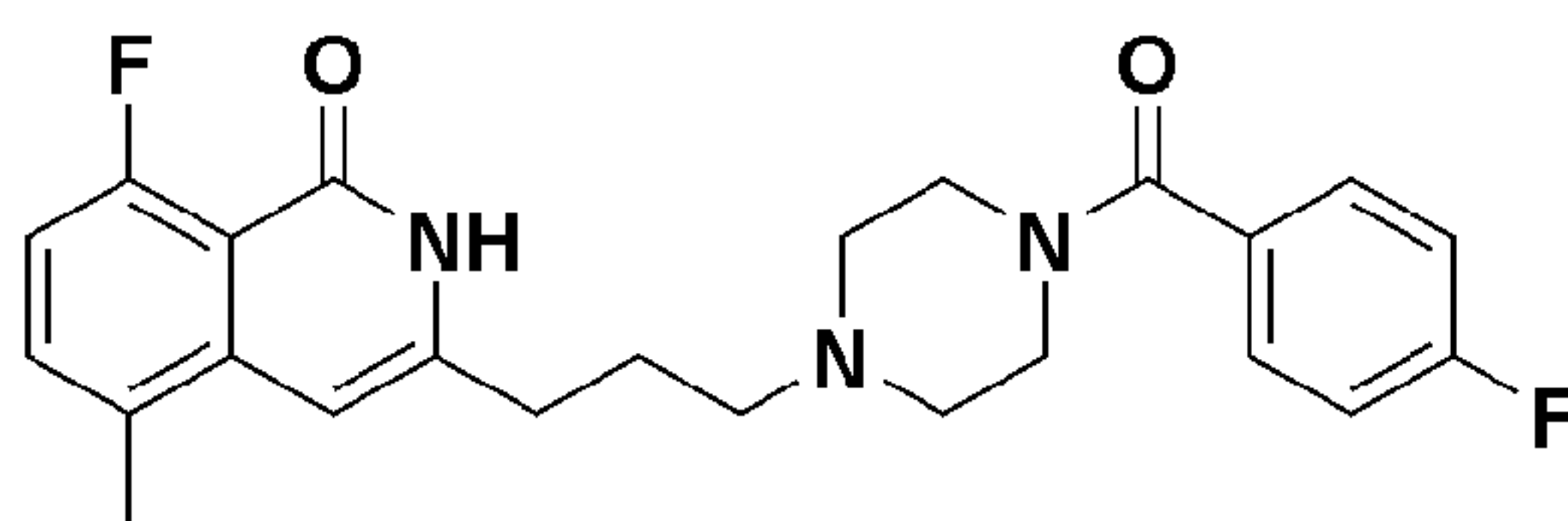
[804] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.41-7.32 (m, 6H) 6.93-6.89 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 4.06-4.05 (m, 2H) 3.77-3.76 (m, 2H) 2.75-2.71 (m, 4H) 2.55-2.54 (m, 4H) 2.42 (s, 3H) 1.91-1.90 (m, 2H)

[805]

[806] <실시예 67>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[807]



[808] 상기 실시예 65의 단계 1에서 사용한 3-플루오로벤조익엑시드를 대신하여 4-플루오로벤조익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 65에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다

[809] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.47-7.42 (m, 2H) 7.37-7.32 (m, 1H) 7.11-7.06 (m, 2H) 6.95-6.89 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 4.05-4.03 (m, 2H) 3.78-3.77 (m, 2H) 2.75-2.72 (m, 2H)

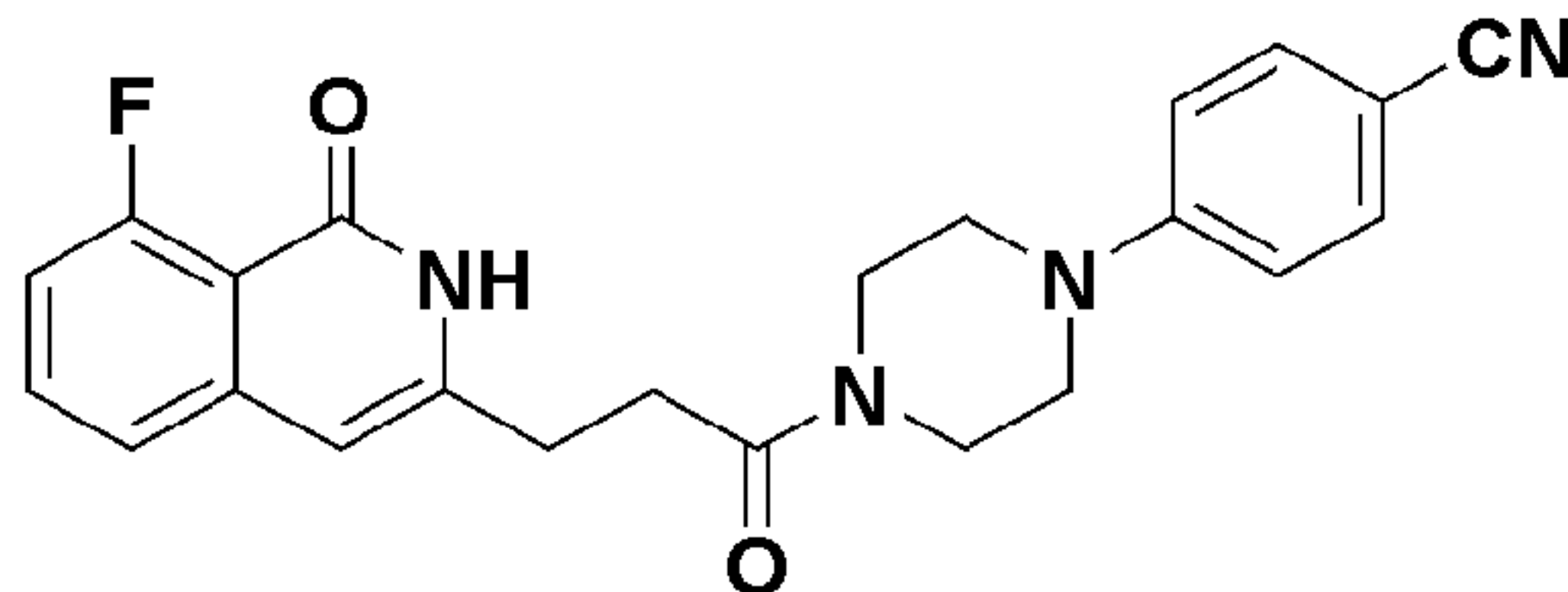
2.67-2.65 (m, 2H) 2.55-2.52 (m, 4H) 2.42 (s, 3H) 1.91-1.90 (m, 2H)

[810]

[811] <실시예 68>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

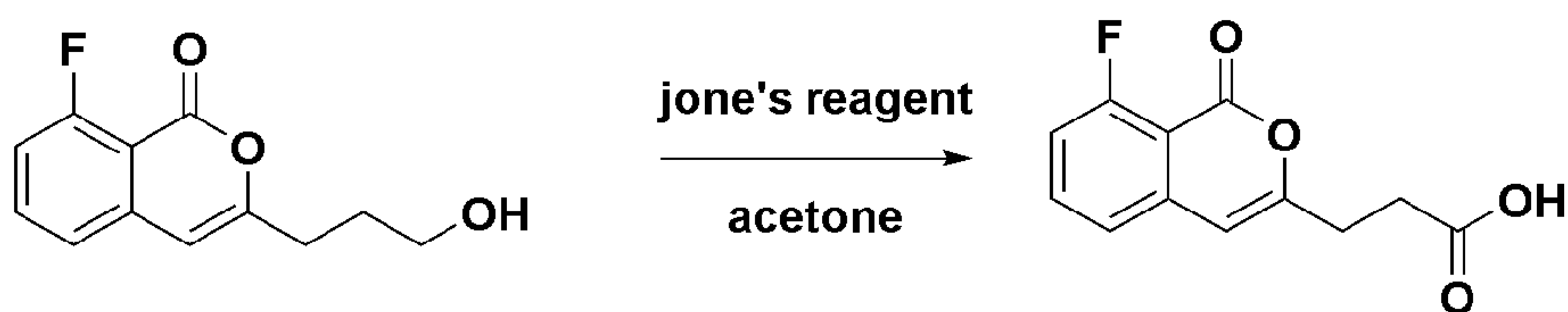
[812]



[813]

단계 1 : 3-(8-플루오로-1-옥소-1H-이소크로멘-3-일)프로파노익엑시드의 제조

[814]



[815]

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 (10.0 g, 42.33 mmol)을 아세톤 (420 mL)에 녹인 후, 0°C에서 2.5M Jones' reagent (68 mL)를 천천히 적가하였다. 반응액을 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 감압하에서 증발 농축한 후, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 메탄올로 재결정하여 목적화합물 3-(8-플루오로-1-옥소-1H-이소크로멘-3-일)프로파노익엑시드(6.4 g, 61%)을 얻었다.

[816]

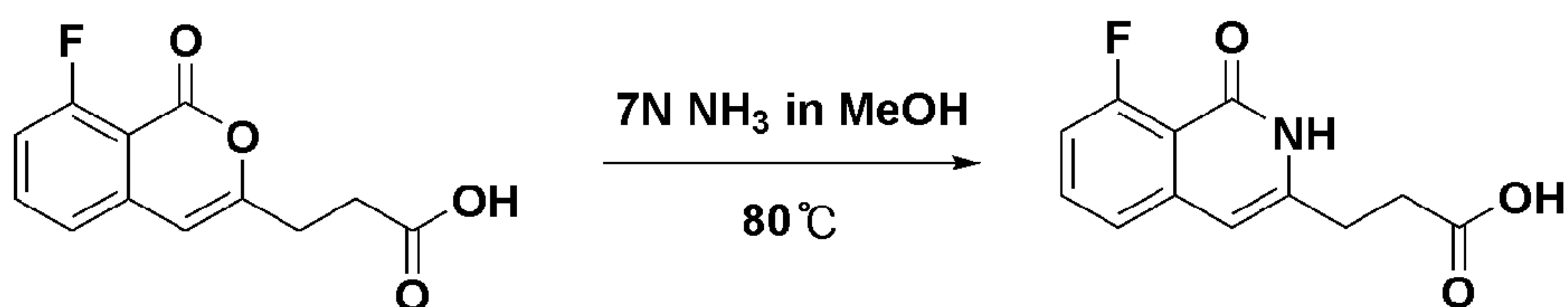
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.72 (m, 2H) 7.60-7.55 (m, 1H) 7.39-7.29 (m, 1H) 6.63 (s, 1H) 2.77-2.73 (m, 2H) 2.63-2.61 (m, 2H)

[817]

[818] 단계 2 :

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드의 제조

[819]



[820]

3-(8-플루오로-1-옥소-1H-이소크로멘-3-일)프로파노익엑시드(1.0 g, 4.23 mmol)를 7N NH_3/MeOH (20 mL)에 녹인 후, 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드(840 g, 84%)를 얻었다.

[821]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.54 (m, 1H) 7.32-7.30 (m, 1H) 7.09-7.03 (m,

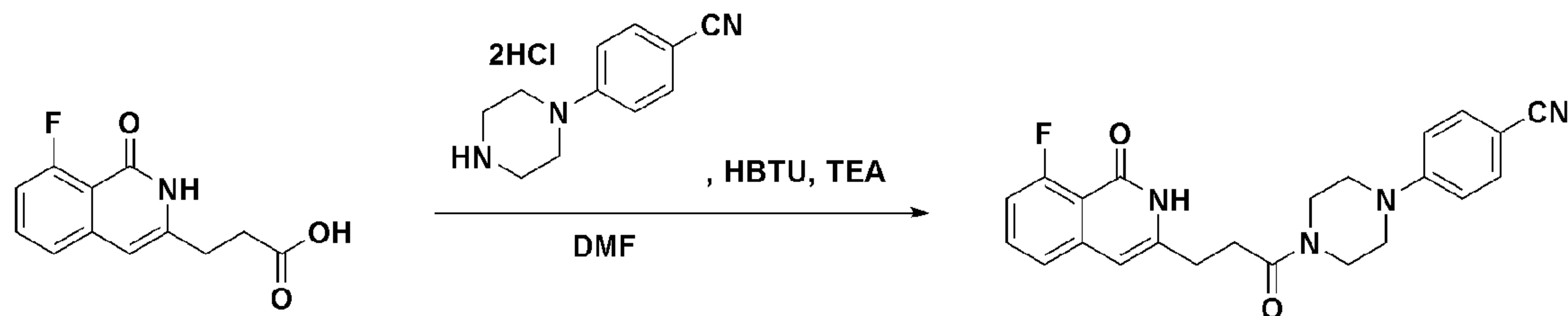
1H) 6.30 (s, 1H) 2.65-2.61 (m, 2H) 2.40-2.35 (m, 2H)

[822]

[823] 단계 3 :

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[824]



[825] 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드(80 mg, 0.34 mmol), 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl (106 mg, 0.41 mmol)를 DMF (25 mL)에 녹인 후, HBTU (193 mg, 0.51 mmol)를 적가하였다. TEA (172 mg, 1.7 mmol)을 적가하고 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 물로 세척하고, 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴 (24 mg, 18%)을 얻었다.

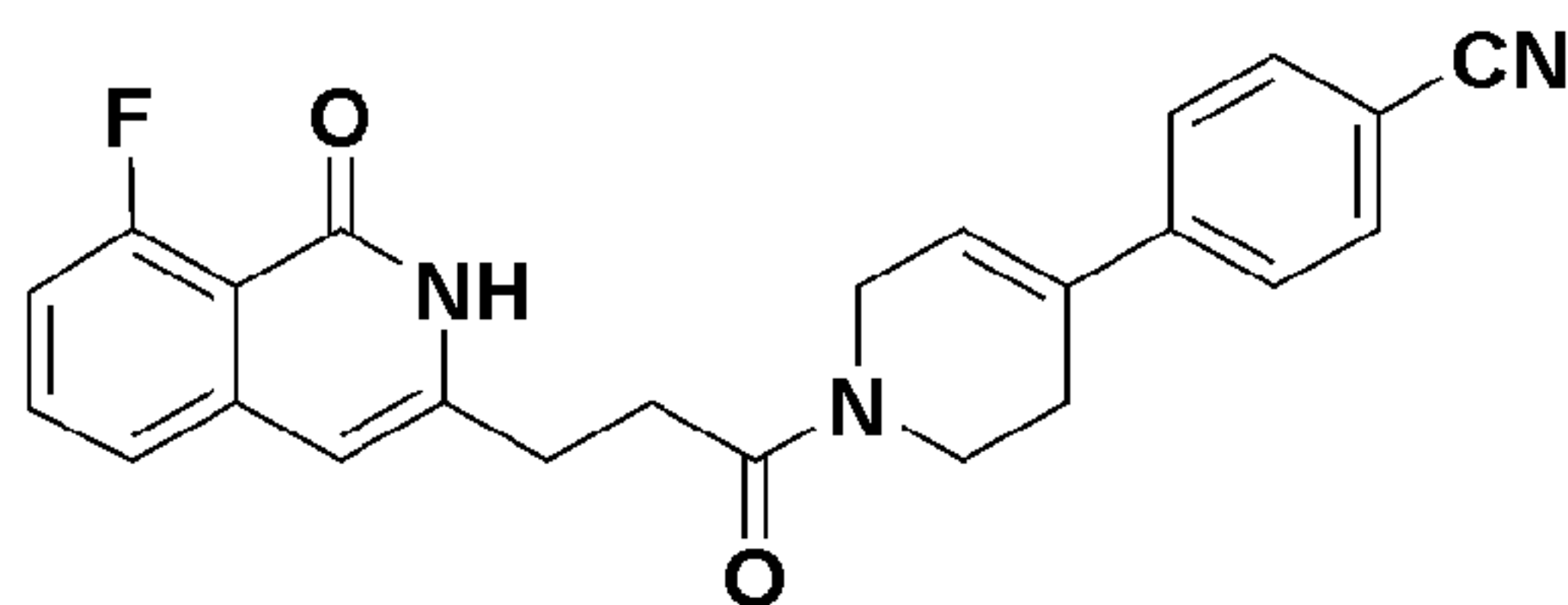
[826] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.36 (br, 1H) 7.53-7.50 (m, 3H) 7.22-7.19 (m, 1H) 7.03-6.97 (m, 1H) 6.85-6.82 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 3.84-3.83 (m, 2H) 3.64-3.63 (m, 2H) 3.34-3.33 (m, 4H) 2.93-2.92 (m, 2H) 2.83-2.80 (m, 2H).

[827]

[828] <실시예 69>

4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[829]



[830] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

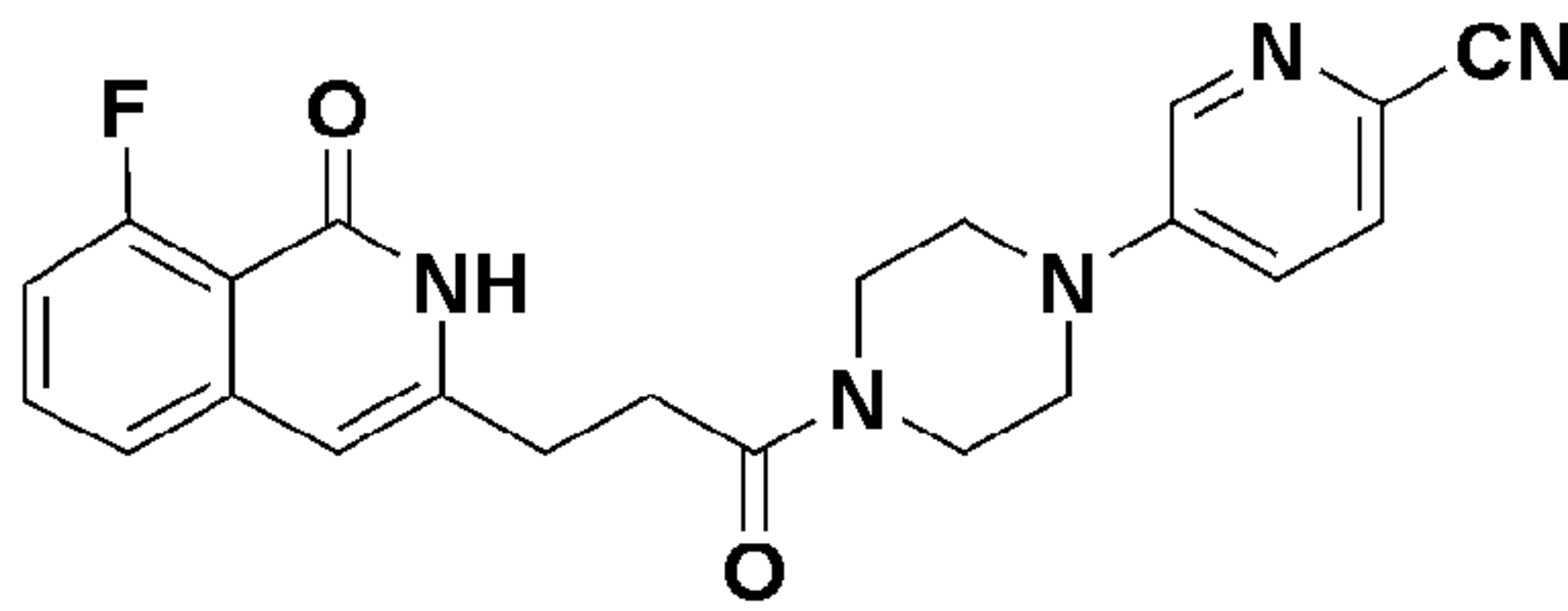
[831] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.22 (br, 1H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.49-7.41(m, 3H), 7.20-7.18(m, 1H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.24-6.09(m, 2H), 4.35(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.68(m, 1H), 2.94(m, 2H), 2.83-2.80(m, 2H), 2.55(m, 2H).

[832]

[833] <실시예 70>

5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[834]



[835] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 5-(피페라진-1-일)피콜리노니트릴히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

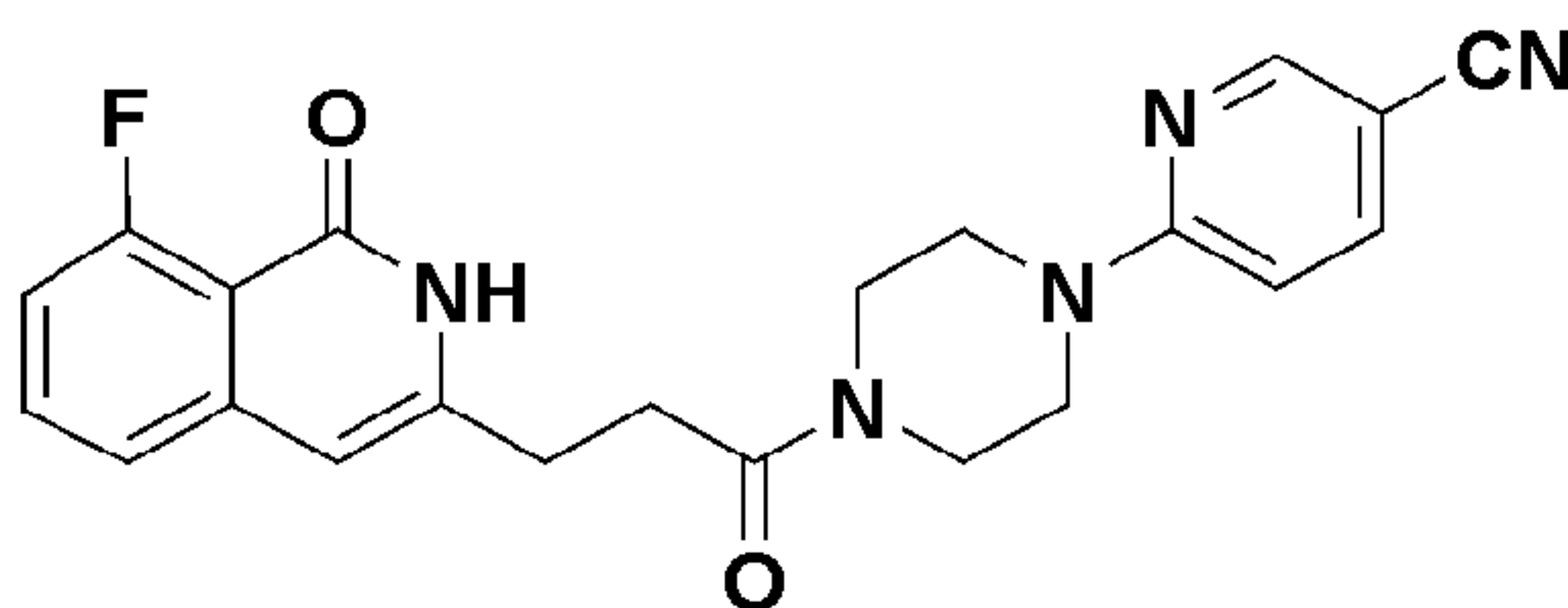
[836] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.57(br, 1H), 8.30(s, 1H), 7.56-7.53(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.11-6.97(m, 2H), 6.30(s, 1H), 3.88(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.50-3.41(m, 4H), 2.97(m, 2H), 2.86(m, 2H)

[837]

[838] <실시예 71>

6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 제조

[839]



[840] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 6-(피페라진-1-일)니코티노니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

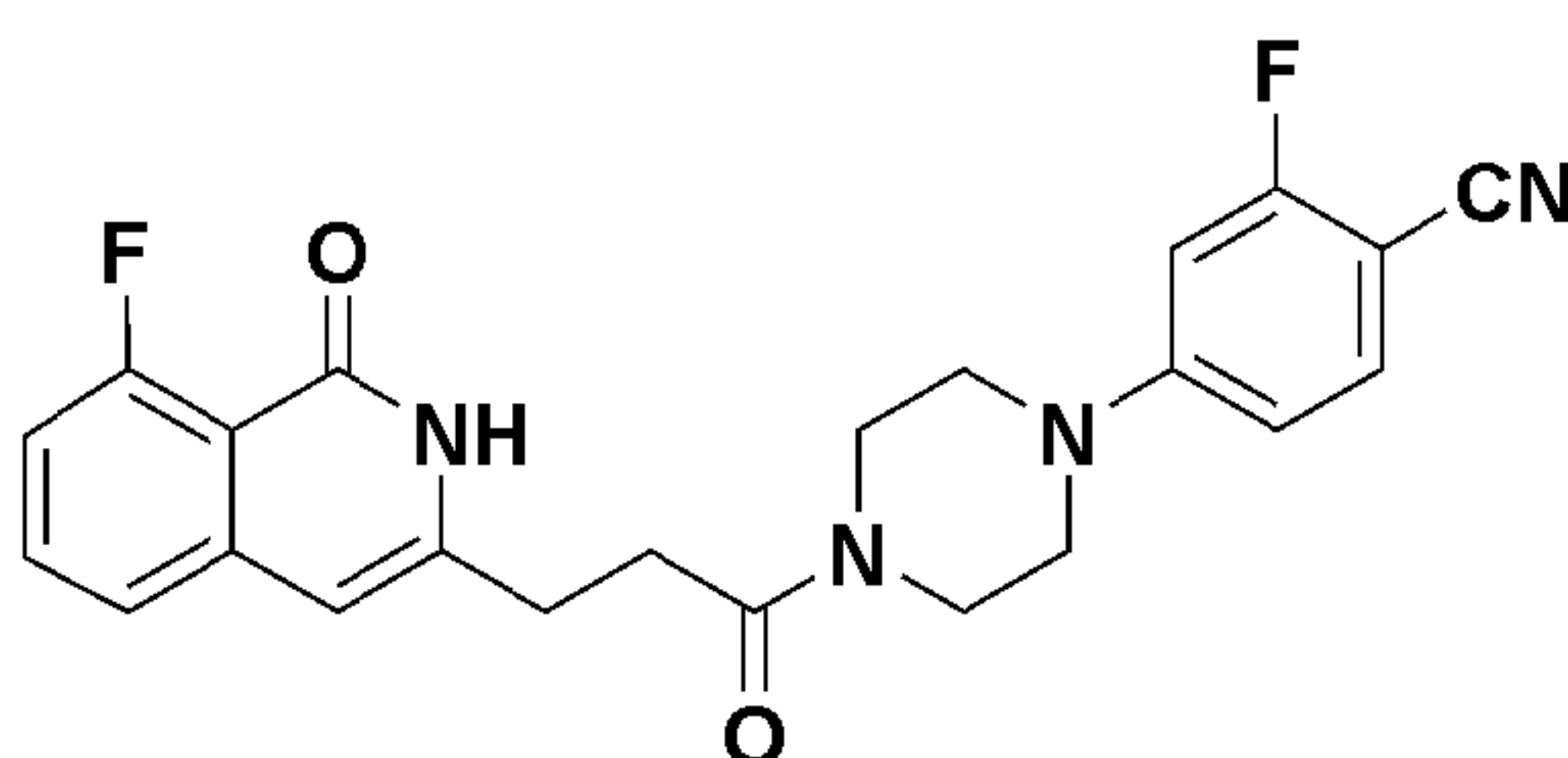
[841] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.44(br, 1H), 8.42(s, 1H), 7.66(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.56-7.49(m, 1H), 7.22(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.04-6.98(m, 1H), 6.60(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 6.28(s, 1H), 3.81-3.78(m, 4H), 3.68-3.61(m, 4H), 2.97-2.93(m, 2H), 2.85-2.83(m, 2H).

[842]

[843] <실시예 72>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[844]



[845] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

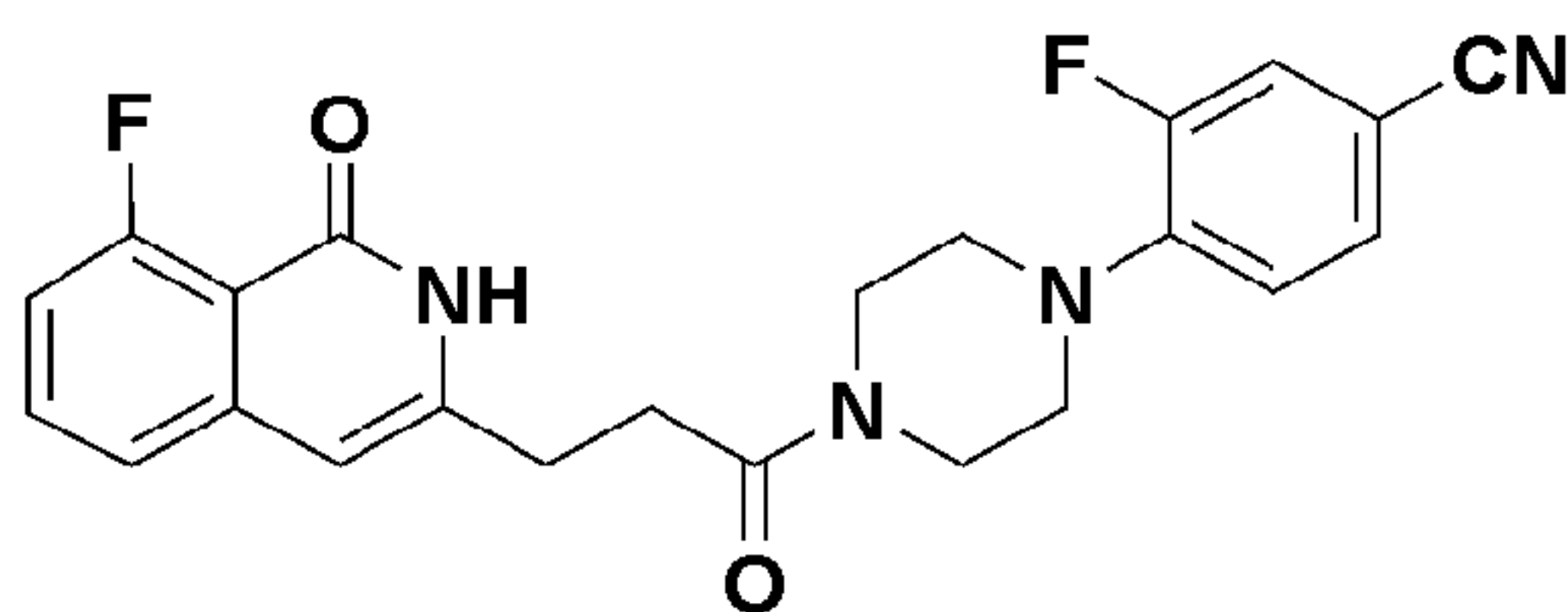
[846] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.43 (br, 1H), 7.56-7.49(m, 1H), 7.46-7.41(m, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.04-6.98(m, 1H), 6.61(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.53(d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 6.28(s, 1H), 3.85(t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.67(t, 2H, $J = 4.9$ Hz), 3.39(m, 4H), 2.95(t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.82(t, 2H, $J = 5.7$ Hz).

[847]

[848] <실시예 73>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[849]



[850] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

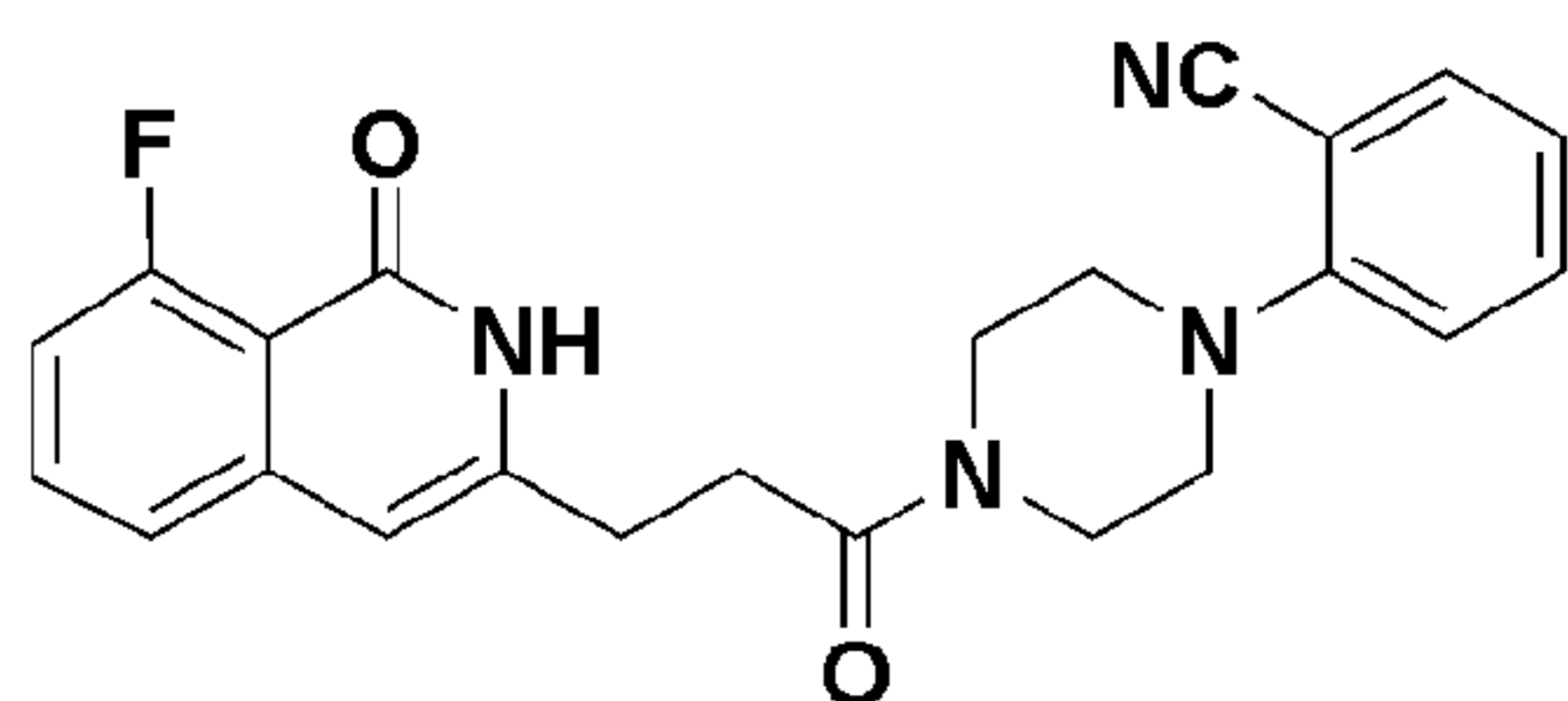
[851] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.54 (br, 1H), 7.56-7.49(m, 1H), 7.38(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.33-7.29(m, 1H), 7.22(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.05-6.98(m, 1H), 6.89(t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.29(s, 1H), 3.86(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.66(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.20-3.17(m, 4H), 2.95(t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.83(t, 2H, $J = 5.9$ Hz).

[852]

[853] <실시예 74>

2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[854]



[855] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

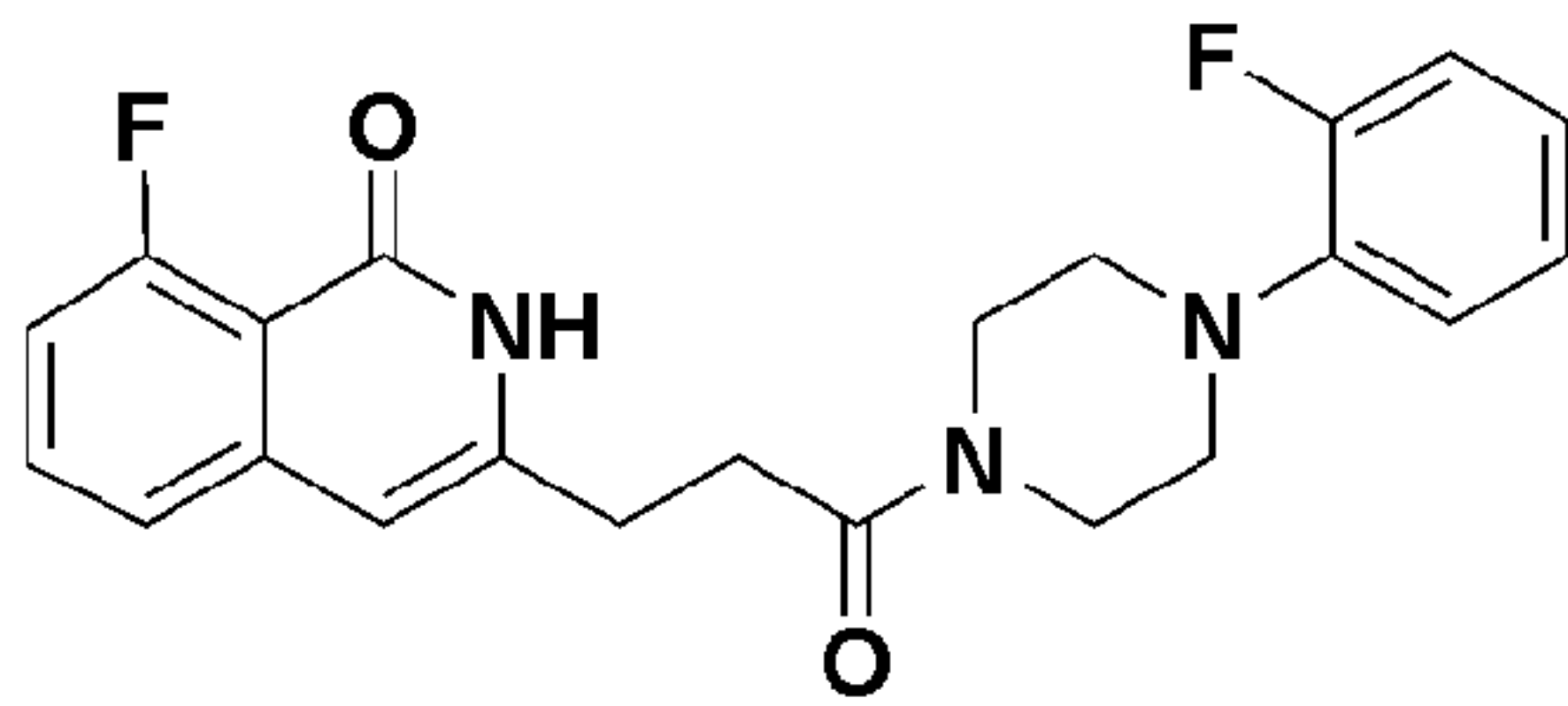
[856] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.32 (br, 1H), 7.60(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.52-7.49(m, 2H), 7.21(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.11-6.97(m, 3H), 6.26(s, 1H), 3.90(m, 2H), 3.69(m, 2H), 3.19(m, 4H), 2.94-2.93(m, 2H), 2.82-2.80(m, 2H)

[857]

[858] <실시예 75>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[859]



[860] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 1-(2-플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

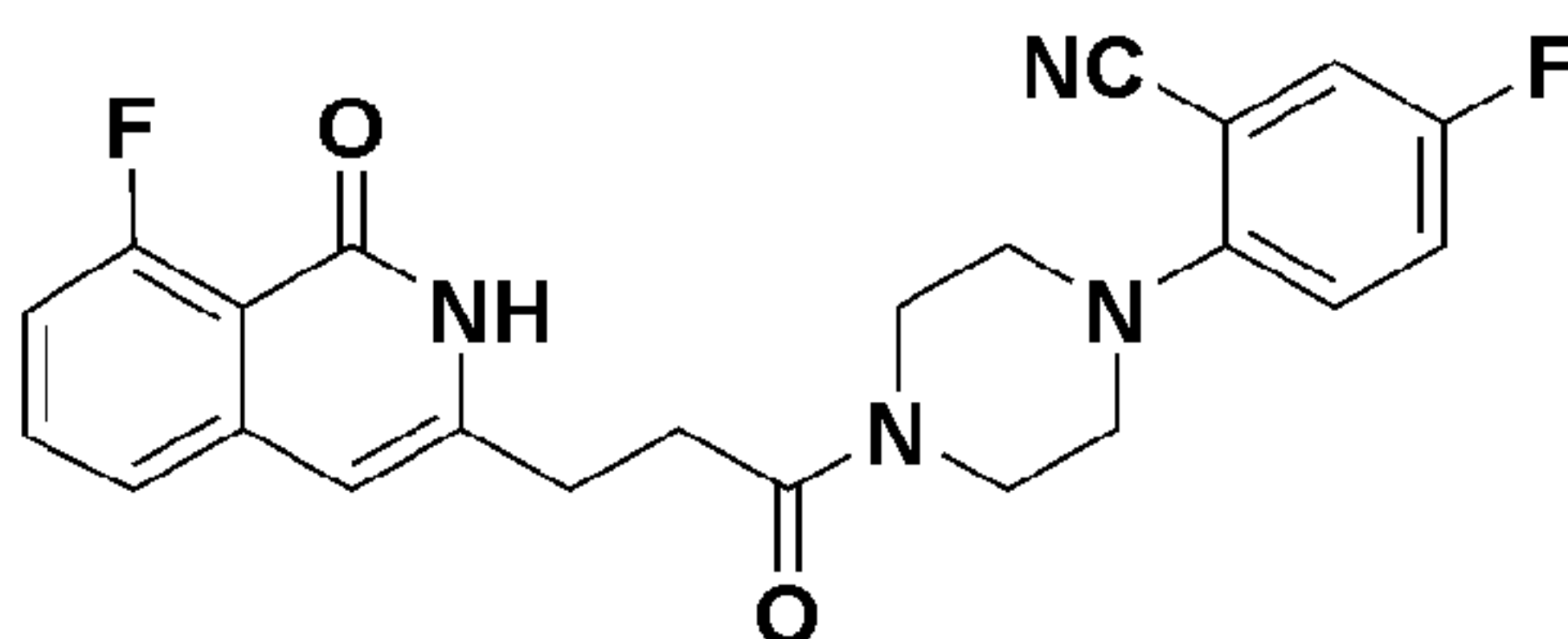
[861] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.42 (br, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.21(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.07-6.98(m, 4H), 6.90(t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.26(s, 1H), 3.86(t, 2H, $J = 4.7$ Hz), 3.64(t, 2H, $J = 4.7$ Hz), 3.07-3.05(m, 4H), 2.94(t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.81(t, 2H, $J = 5.9$ Hz)

[862]

[863] <실시예 76>

5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[864]



[865] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

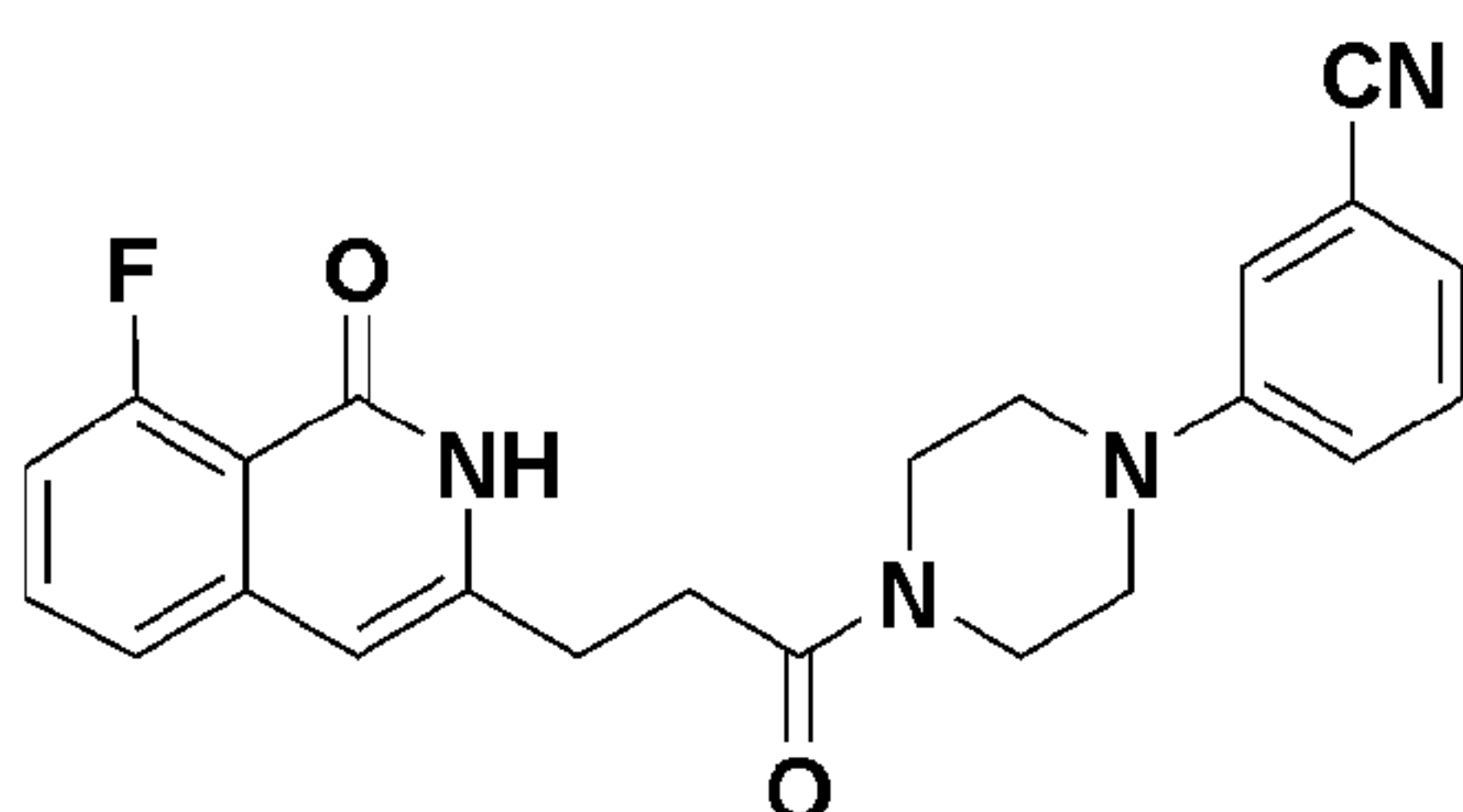
[866] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.38 (br, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 7.32-7.20(m, 3H), 7.06-6.95(m, 2H), 6.27(s, 1H), 3.89(t, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.69(t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 3.10(m, 4H), 2.94(t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.81(t, 2H, $J = 5.6$ Hz).

[867]

[868] <실시예 77>

3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[869]



[870] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 3-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

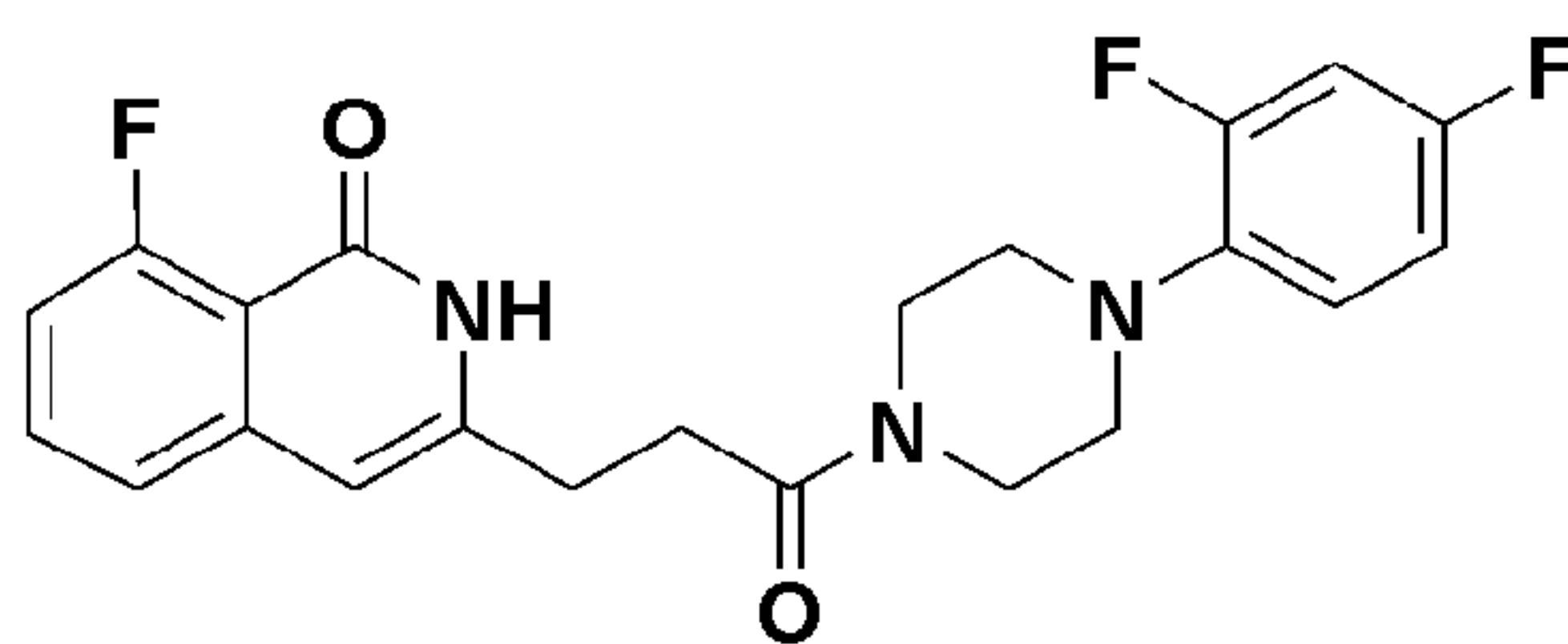
[871] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (br, 1H), 7.56-7.49(m, 1H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.23-7.21(m, 1H), 7.17-7.08(m, 3H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.28(s, 1H), 3.85(t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.65(t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.24-3.21(m, 4H), 2.95(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.83(t, 2H, $J = 6.0$ Hz)

[872]

[873] <실시예 78>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[874]



[875] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

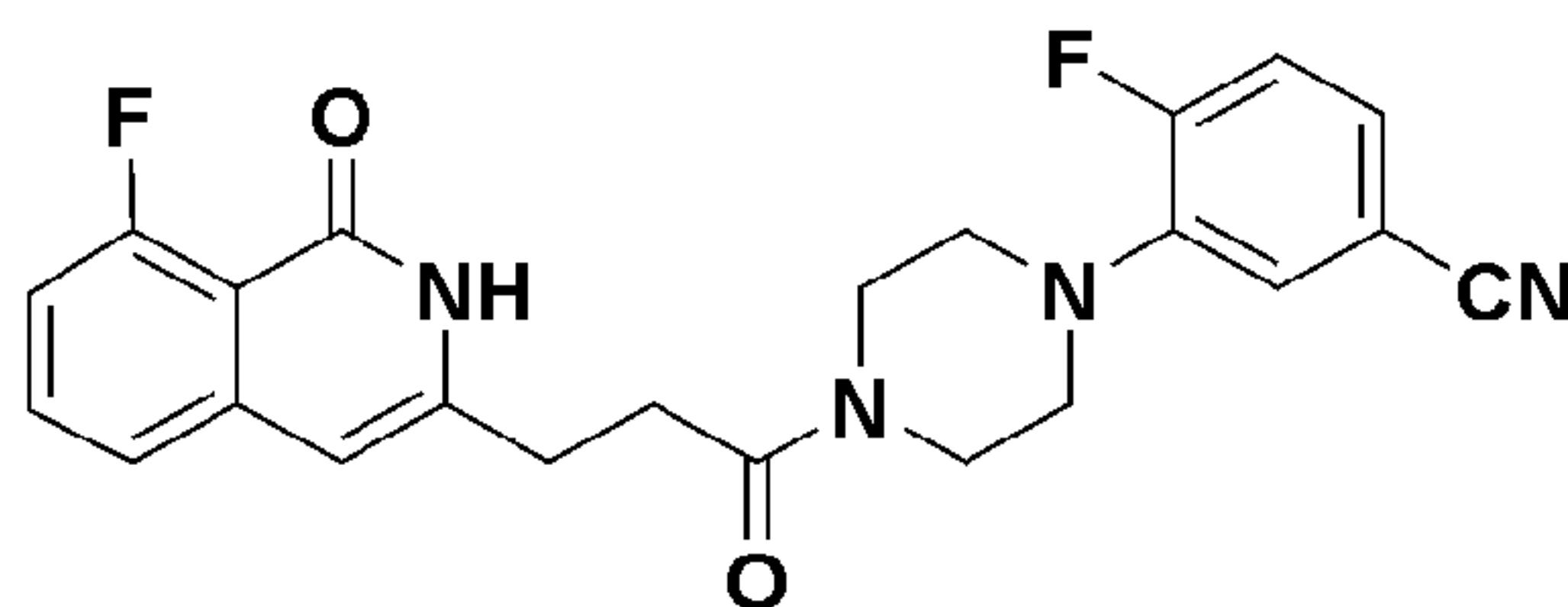
[876] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.08 (br, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.20(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.05-6.99(m, 1H), 6.91-6.80(m, 3H), 6.23(s, 1H), 3.85(t, 2H, $J = 4.7$ Hz), 3.61(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.00-2.99(m, 4H), 2.92(t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.76(t, 2H, $J = 5.9$ Hz)

[877]

[878] <실시예 79>

4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[879]



[880] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 4-플루오로-3-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

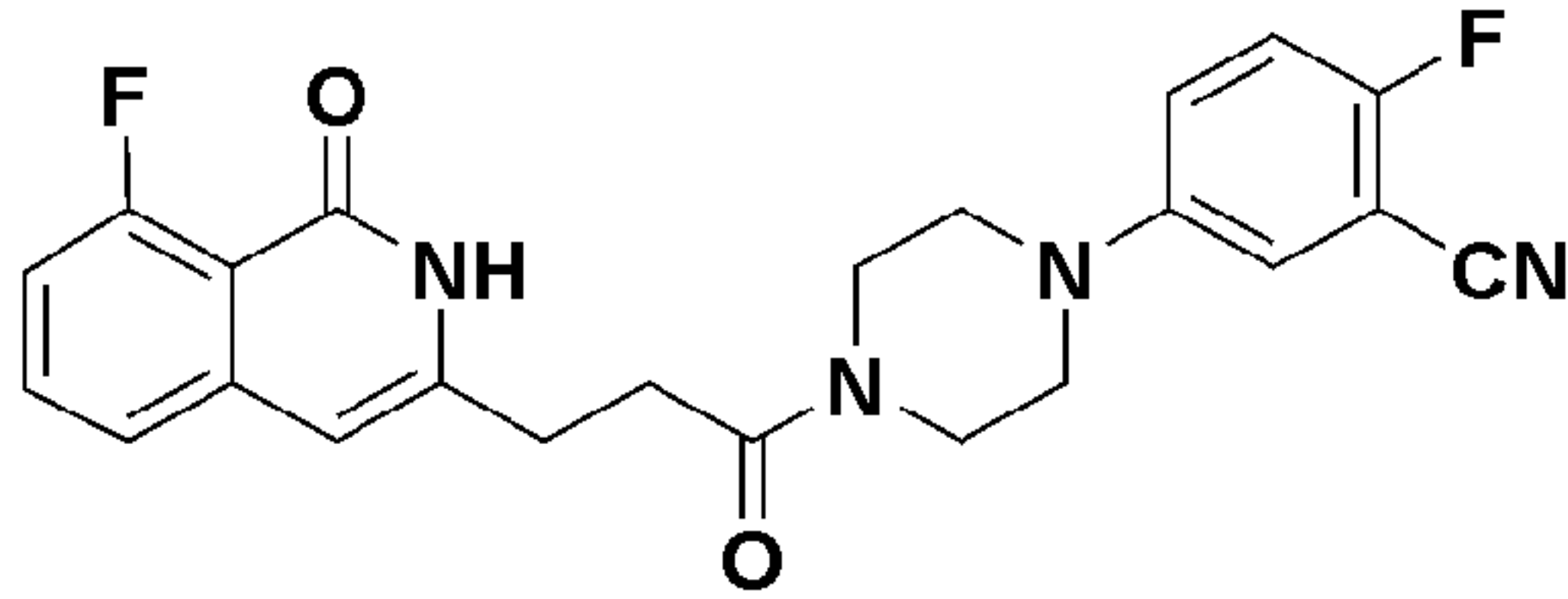
[881] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.46(br, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.27-7.21(m, 2H), 7.16-7.00(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.86(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.08-3.05(m, 4H), 2.96(t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.83(t, 2H, $J = 5.4$ Hz).

[882]

[883] <실시예 80>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[884]



[885] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

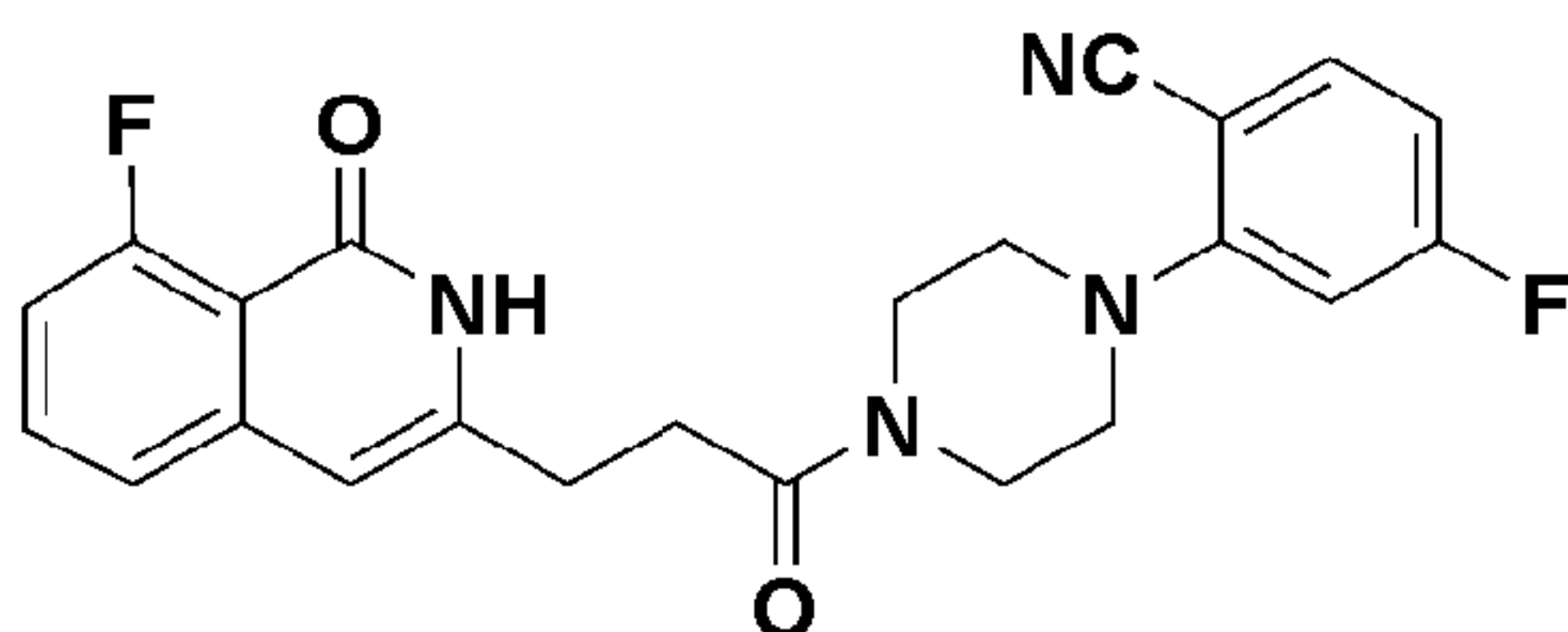
[886] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.17 (br, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 7.21(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.13-7.10(m, 2H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.25(s, 1H), 3.85(t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.63(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.15-3.12(m, 4H), 2.94(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.79(t, 2H, $J = 5.9$ Hz).

[887]

[888] <실시예 81>

4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[889]



[890] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 4-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

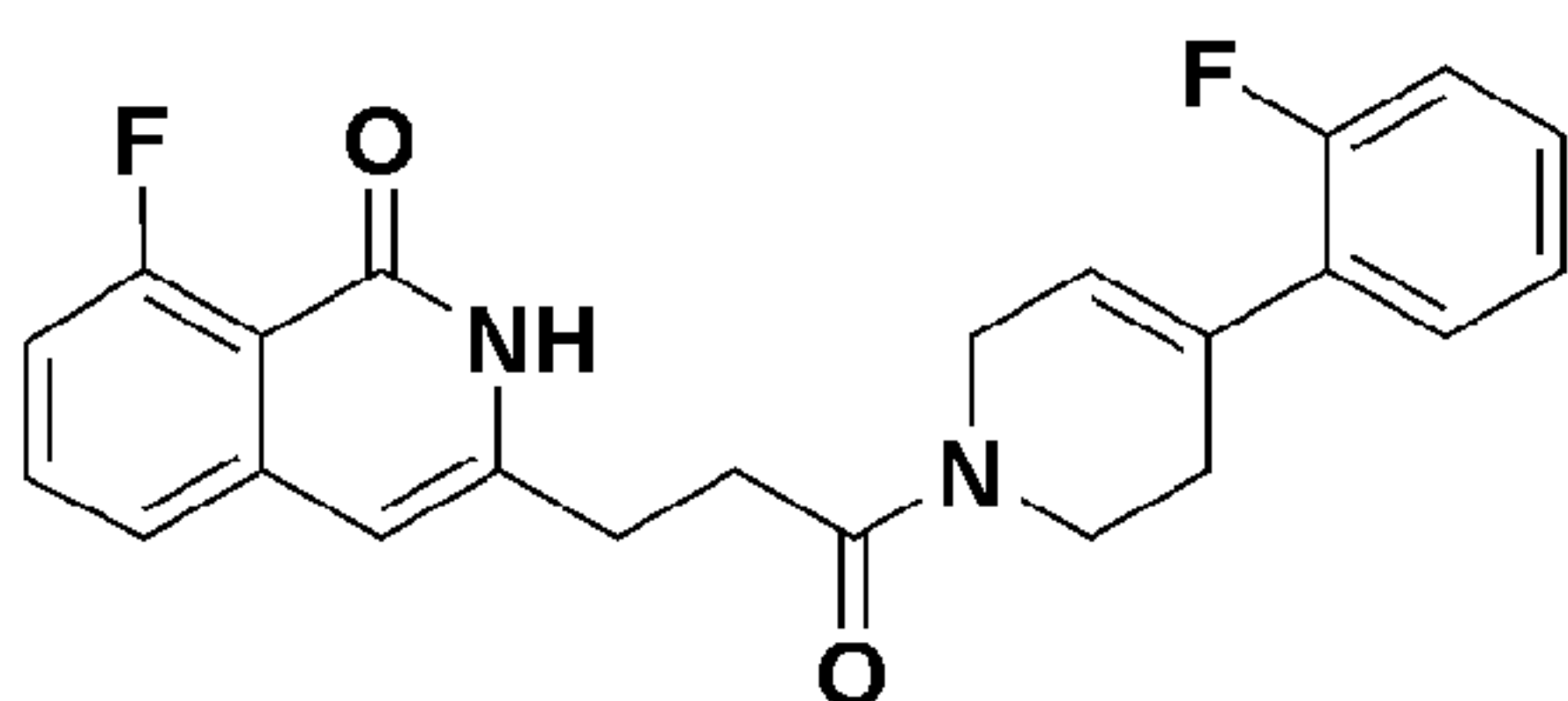
[891] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (br, 1H), 7.60-7.49(m, 2H), 7.21(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.06-6.99(m, 1H), 6.76(m, 1H), 6.64(dd, 1H, $J = 10.8$ 2.4 Hz), 6.28(s, 1H), 3.89(t, 2H, $J = 4.7$ Hz), 3.70(t, 2H, $J = 4.7$ Hz), 3.23-3.17(m, 4H), 2.95(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.82(t, 2H, $J = 5.9$ Hz)

[892]

[893] <실시예 82>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[894]



[895] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를

대신하여 4-(2-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

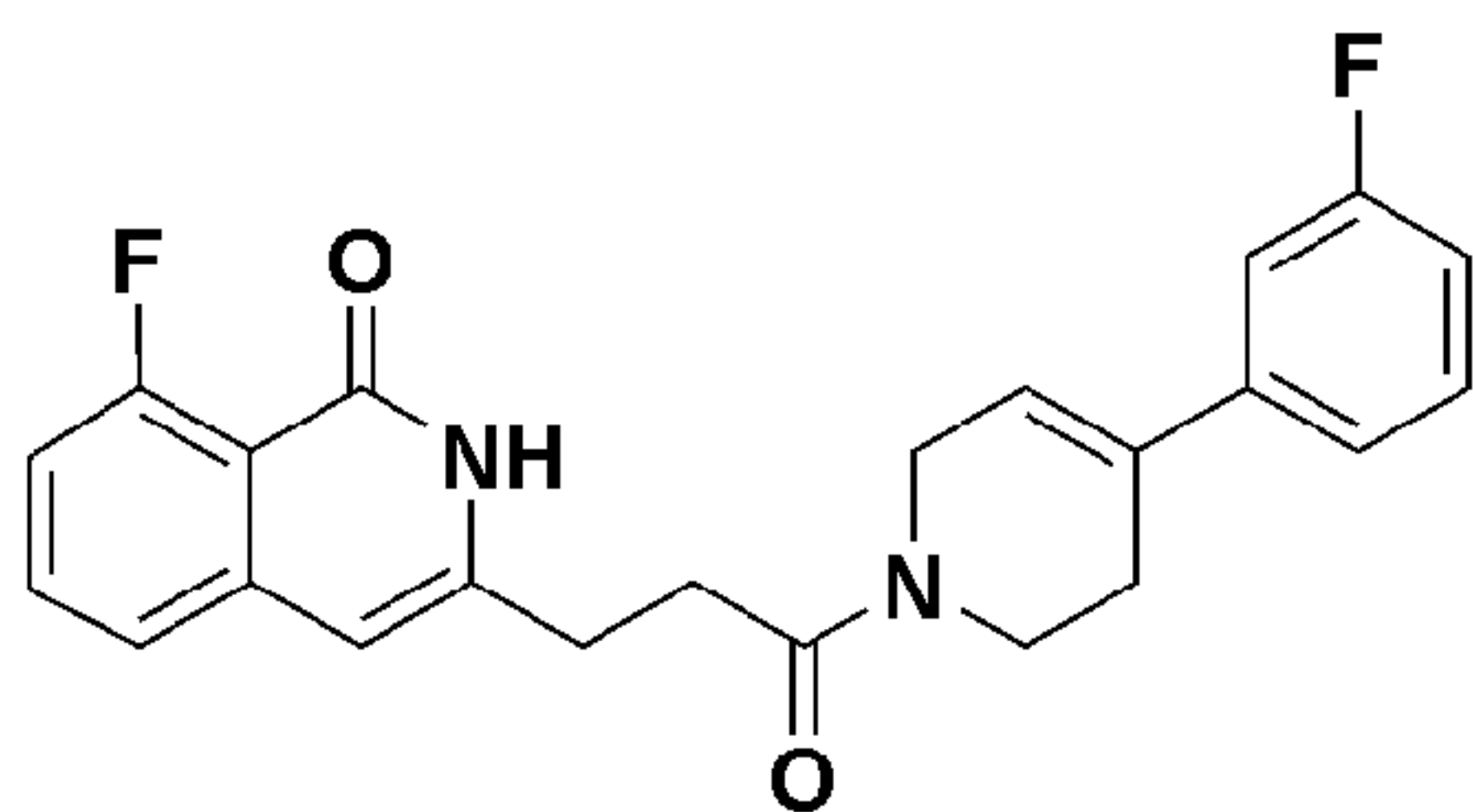
- [896] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.22 (br, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.23-6.98(m, 6H), 6.24(s, 1H), 5.97-5.90(m, 1H), 4.31-4.30(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.88(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.64(t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 2.94-2.92(m, 2H), 2.83-2.78(m, 2H), 2.56(m, 2H).

[897]

[898] <실시예 83>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[899]



- [900] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 4-(3-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

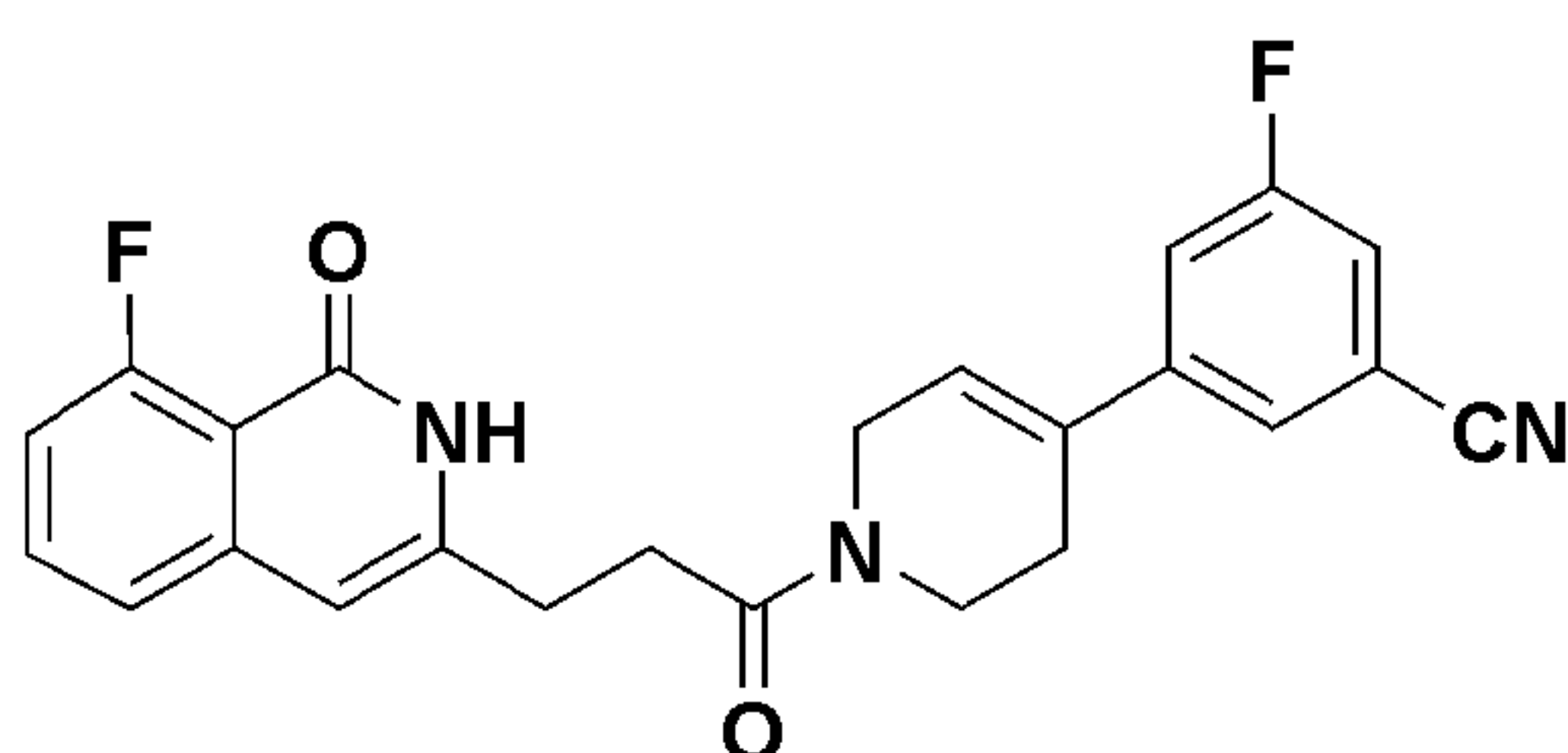
- [901] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25(br, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.40-7.23(m, 4H), 7.12-7.06(m, 2H), 6.41-6.37(m, 1H), 6.28-6.24(m, 1H), 4.19-4.13(m, 2H), 3.68(t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 2.82-2.74(m, 4H), 2.50-2.43(m, 2H)

[902]

[903] <실시예 84>

3-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[904]



- [905] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 3-플루오로-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

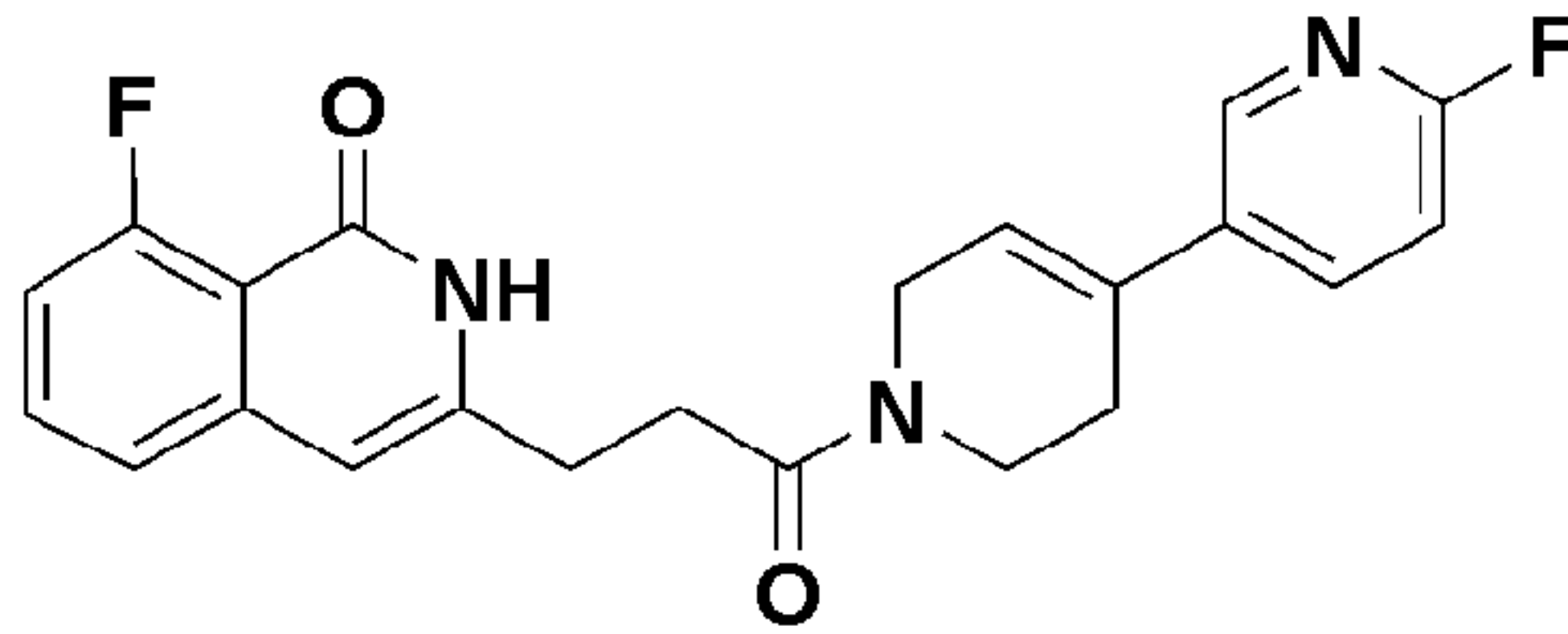
- [906] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.31 (br, 1H), 7.53-7.49(m, 1H), 7.41(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.21(m, 3H), 7.05-6.97(m, 1H), 6.26-6.08(m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.90(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.69(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.95-2.93(m, 2H), 2.86-2.78(m, 2H), 2.52(m, 2H)

[907]

[908] <실시예 85>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[909]



[910] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 6-플루오로-1',2',3',6'-테트라히드로-3,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

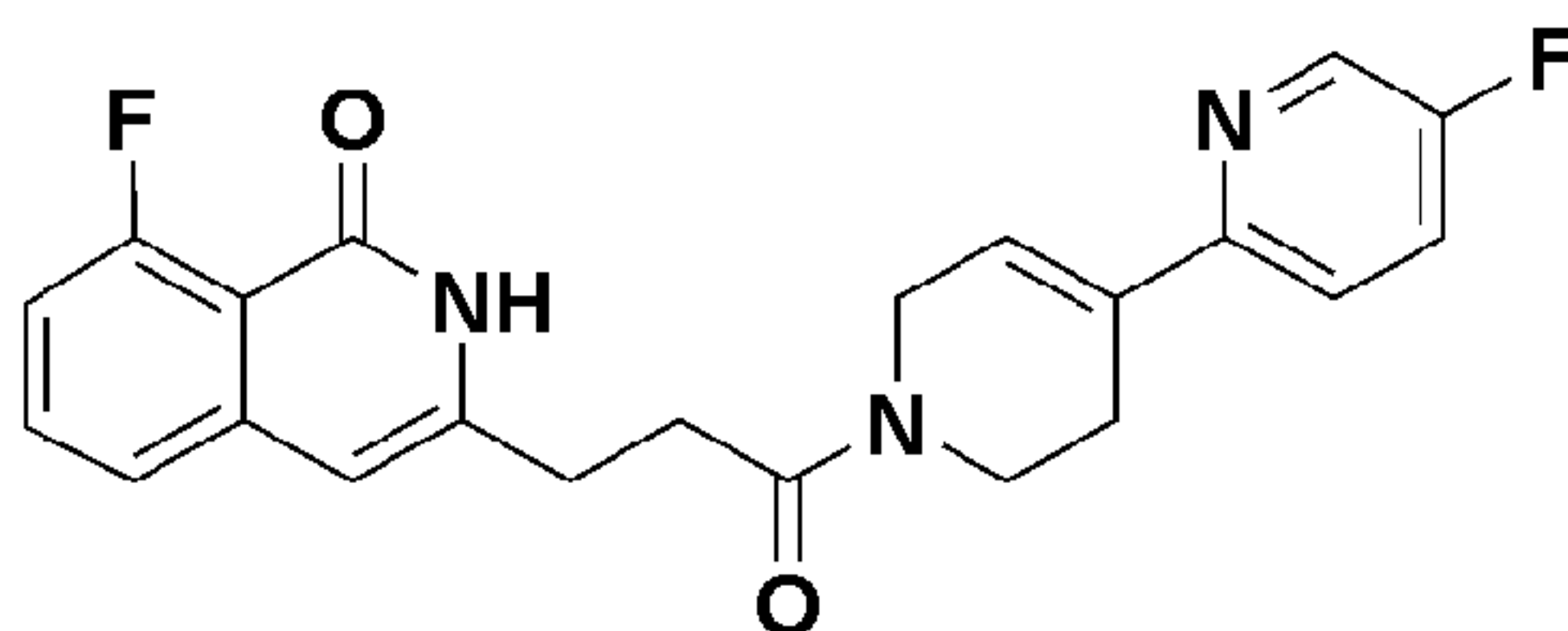
[911] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(br, 1H), 8.28-8.27(m, 1H), 8.07-8.03(m, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.32(t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.16(m, 1H), 7.13-7.02(m, 1H), 6.41-6.37(m, 1H), 6.29-6.24(m, 1H), 4.19-4.14(m, 2H), 3.69(m, 2H), 2.82-2.75(m, 4H), 2.56-2.43(m, 2H),

[912]

[913] <실시예 86>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[914]



[915] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 5-플루오로-1',2',3',6'-테트라히드로-2,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

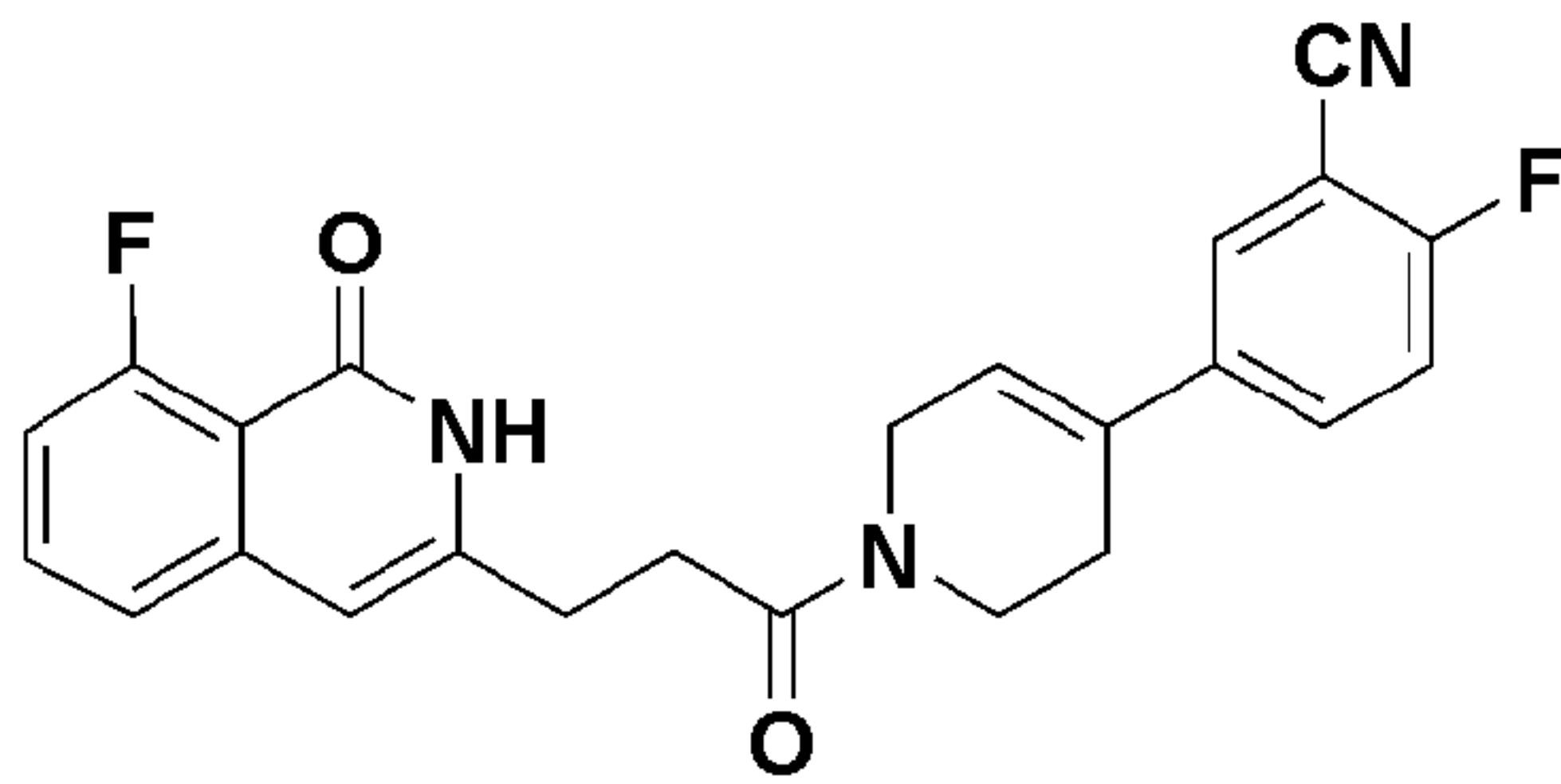
[916] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.27(br, 1H), 8.42-8.39(m, 1H), 7.54-7.46(m, 1H), 7.40-7.32(m, 2H), 7.20(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.03-6.96(m, 1H), 6.53-6.49(m, 1H), 6.24(s, 1H), 4.35(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.90(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.67(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.94(t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.85-2.76(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H)

[917]

[918] <실시예 87>

2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[919]



[920] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2-플루오로-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

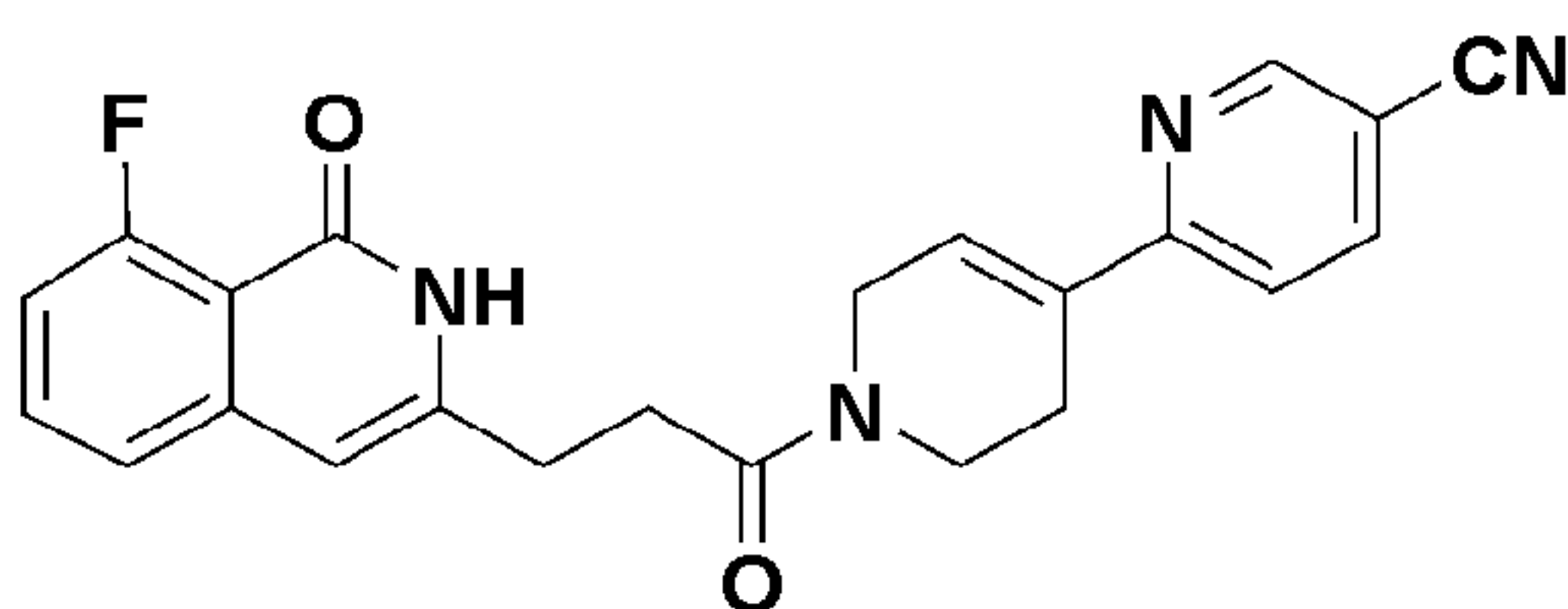
[921] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.41(br, 1H), 7.57-7.50(m, 3H), 7.21-7.16(m, 2H), 7.04-6.96(m, 1H), 6.27(s, 1H), 6.11-5.97(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.14(m, 1H), 3.89(t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 3.69(t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 2.95-2.94(m, 2H), 2.87-2.80(m, 2H), 2.50(m, 2H)

[922]

[923] <실시예 88>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[924]



[925] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

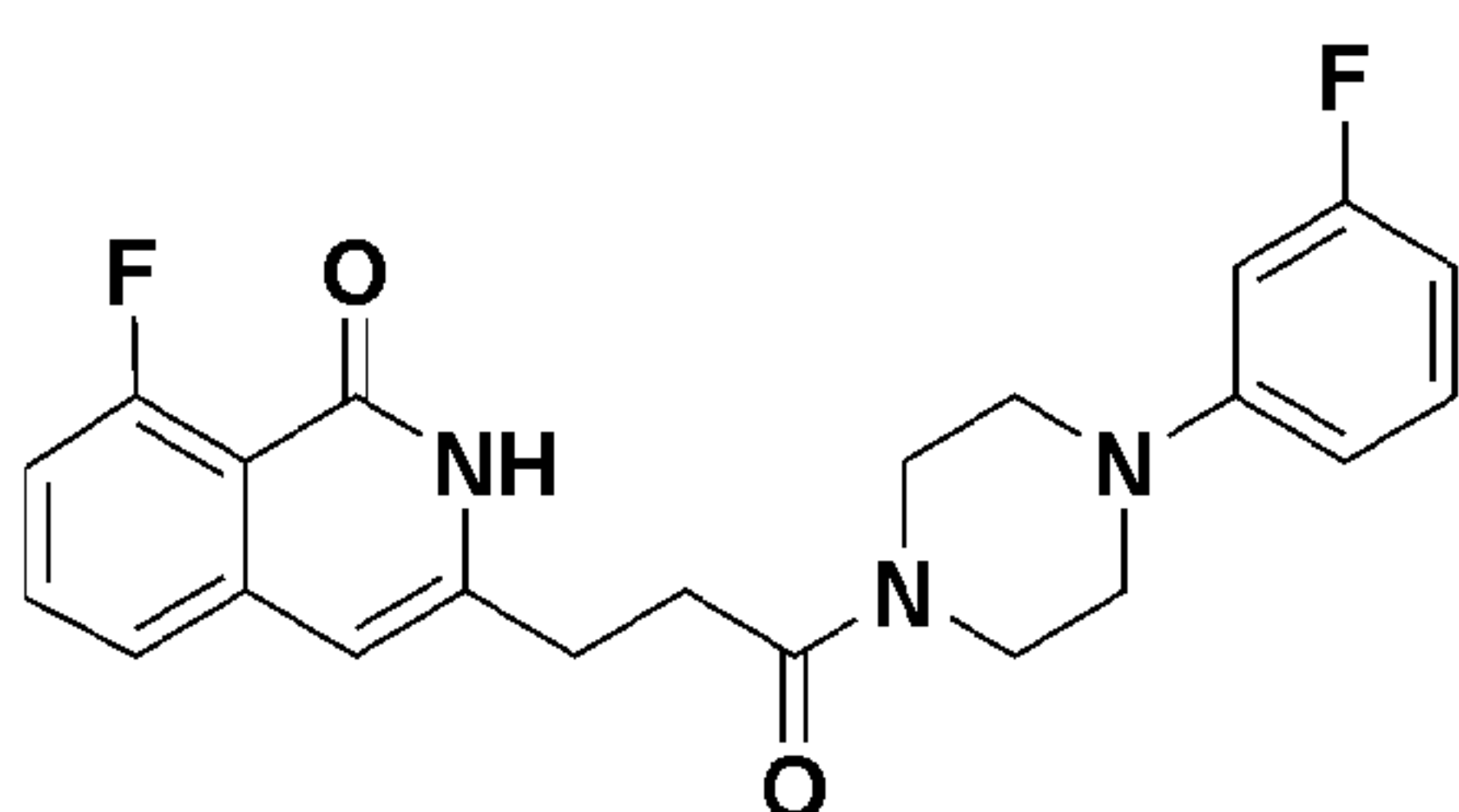
[926] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.35(br, 1H), 8.80(s, 1H), 7.95-7.90(m, 1H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.03-6.95(m, 1H), 6.82-6.78(m, 1H), 6.25(s, 1H), 4.41(m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.70-3.67(m, 1H), 2.95-2.93(m, 2H), 2.86-2.80(m, 2H), 2.70-2.64(m, 2H)

[927]

[928] <실시예 89>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[929]



[930] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 1-(3-플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

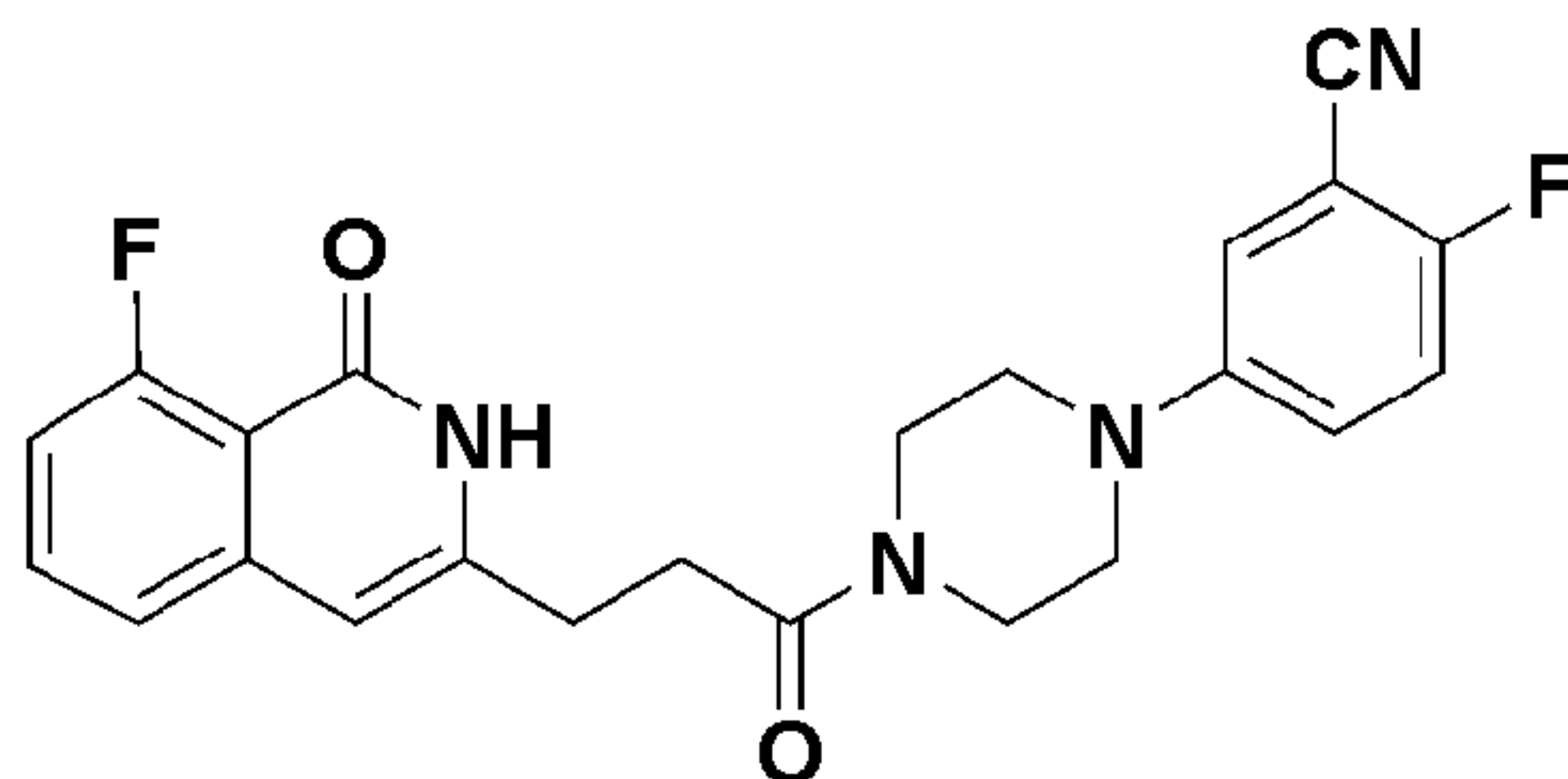
[931] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.68 (br, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 7.23-7.17(m, 1H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.66-6.54(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.84(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.64(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.20-3.15(m, 4H), 2.96(t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.84(t, 2H, $J = 6.0$ Hz)

[932]

[933] <실시예 90>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[934]



[935] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

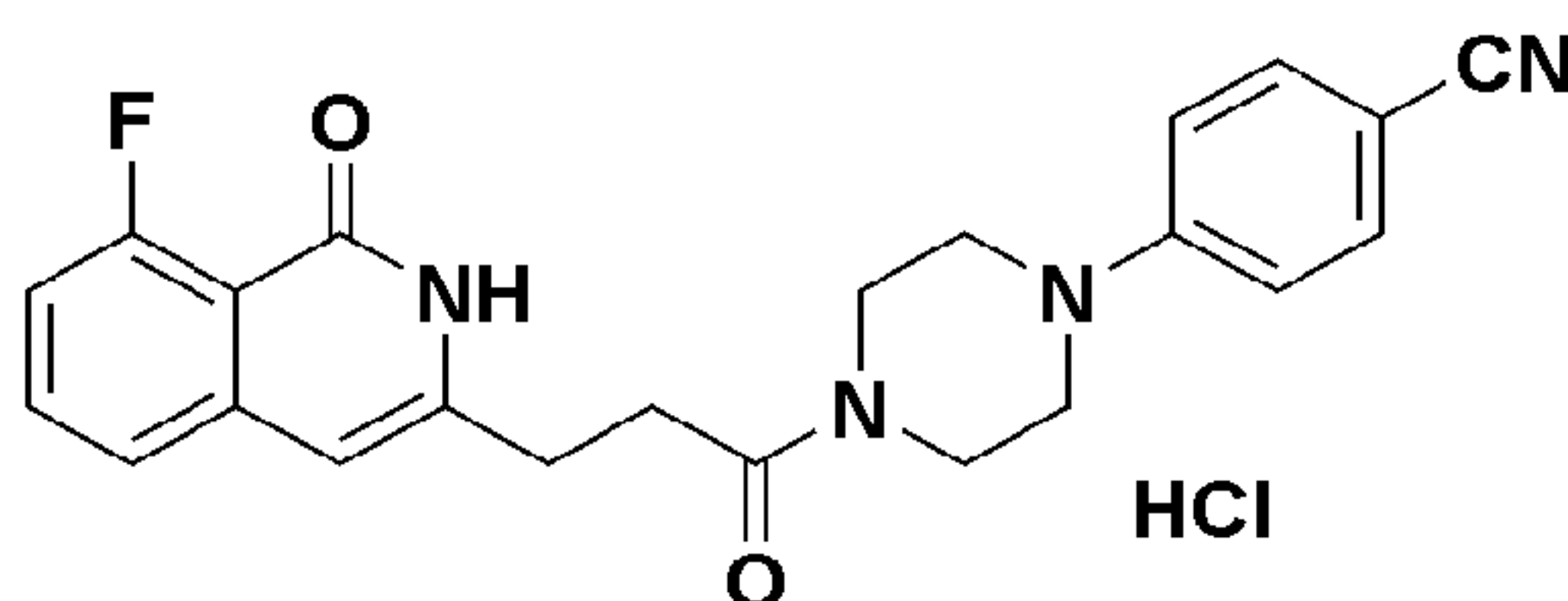
[936] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.70 (br, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.83-6.81(m, 1H), 6.77-6.73(m, 1H), 6.31(s, 1H), 3.84(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.67(m, 2H), 3.24-3.23(m, 4H), 2.97(t, 2H, $J = 6.6$ Hz) 2.86(t, 2H, $J = 6.3$ Hz).

[937]

[938] <실시예 91>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드의 제조

[939]



[940] 상기 실시예 68에 사용한

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴을 대신하여

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴을 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[941] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.24(br, 1H), 7.62-7.59(m, 3H), 7.33(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.13-7.06(m, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.40(s, 1H), 3.61(m, 4H), 3.39-3.34(m,

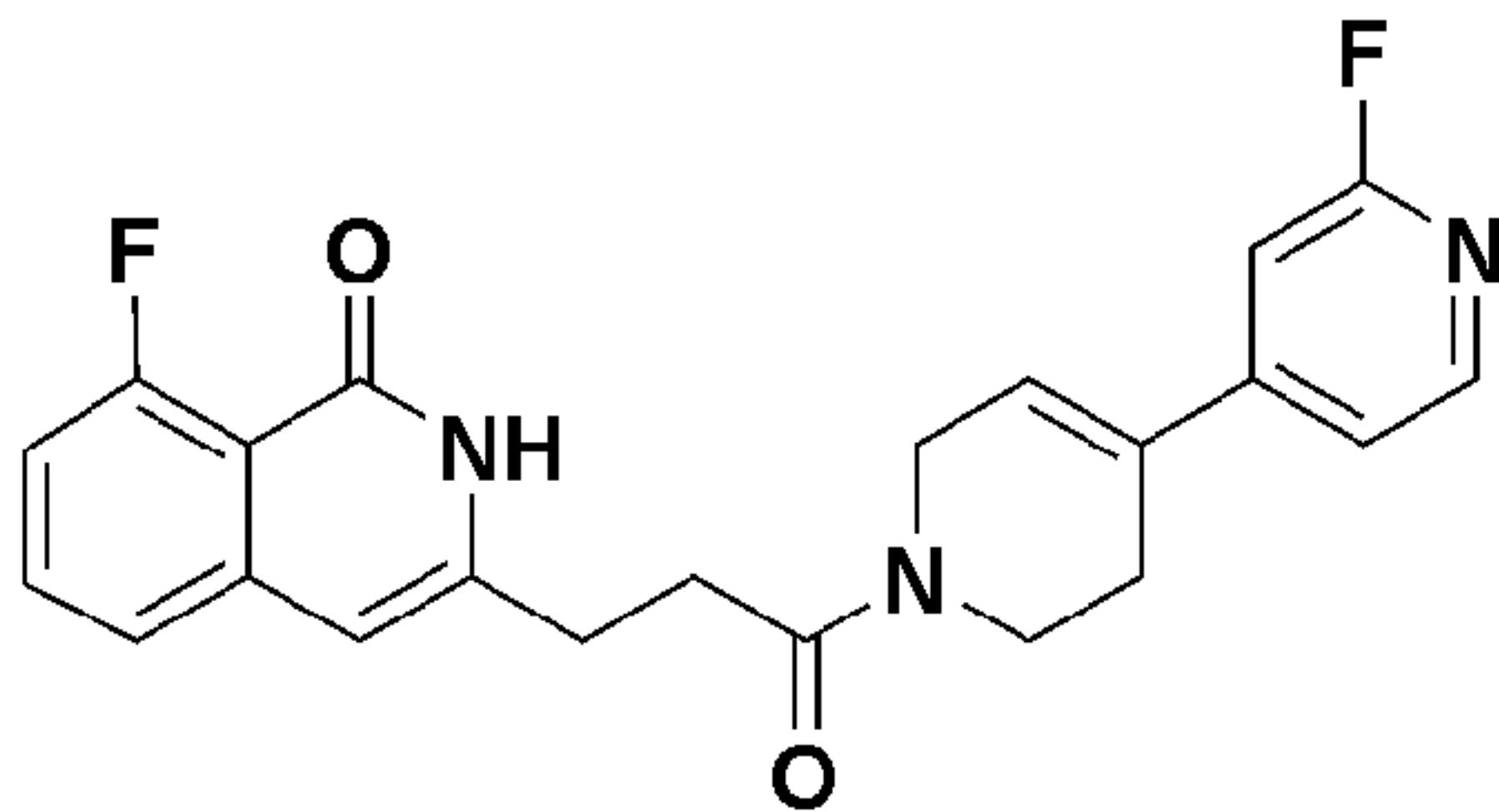
4H), 2.76-2.74(m, 4H)

[942]

[943] <실시예 92>

8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[944]



[945] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2'-플루오로-1,2,3,6-테트라히드로-4,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

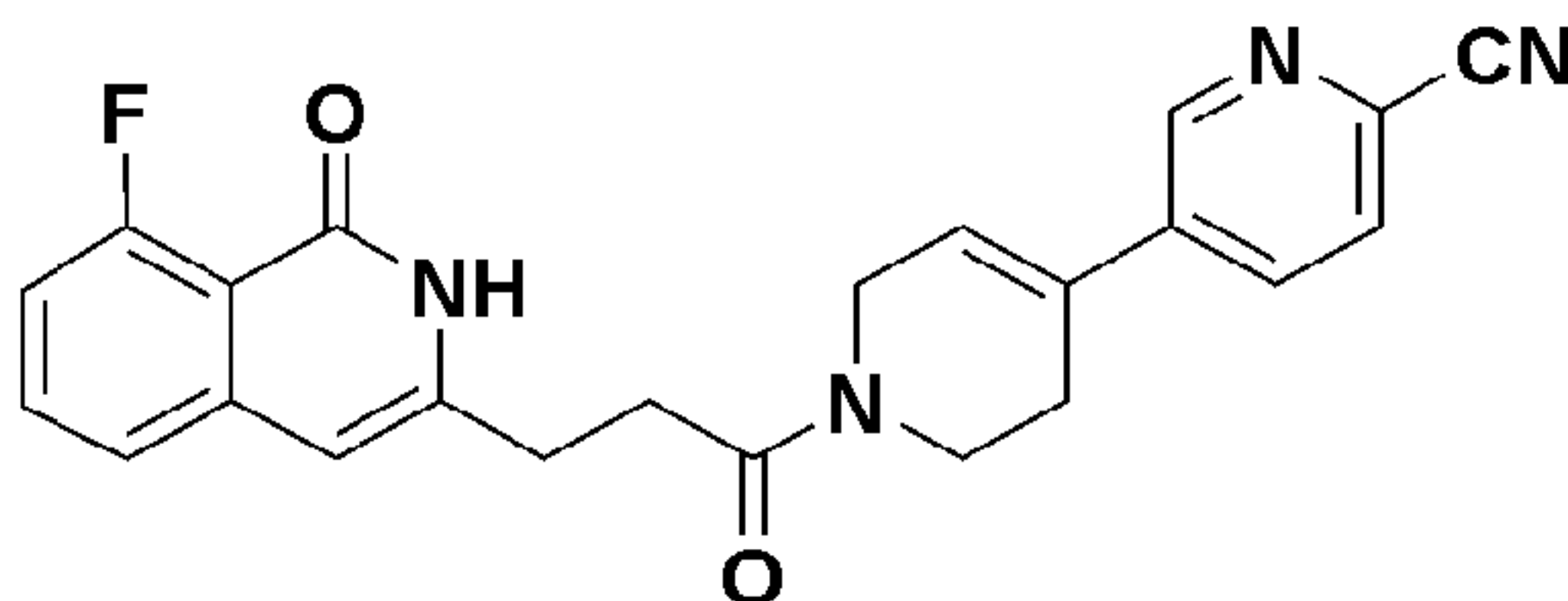
[946] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.22(br, 1H), 8.17(d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.50(m, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.13(d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.04-7.00(m, 1H), 6.83(d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.38-6.25(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.90(t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.69(t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 2.95-2.93(m, 2H), 2.83-2.79(m, 2H), 2.53(m, 2H).

[947]

[948] <실시예 93>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴의 제조

[949]



[950] 상기 실시예 68의 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴 히드로클로라이드를 사용하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

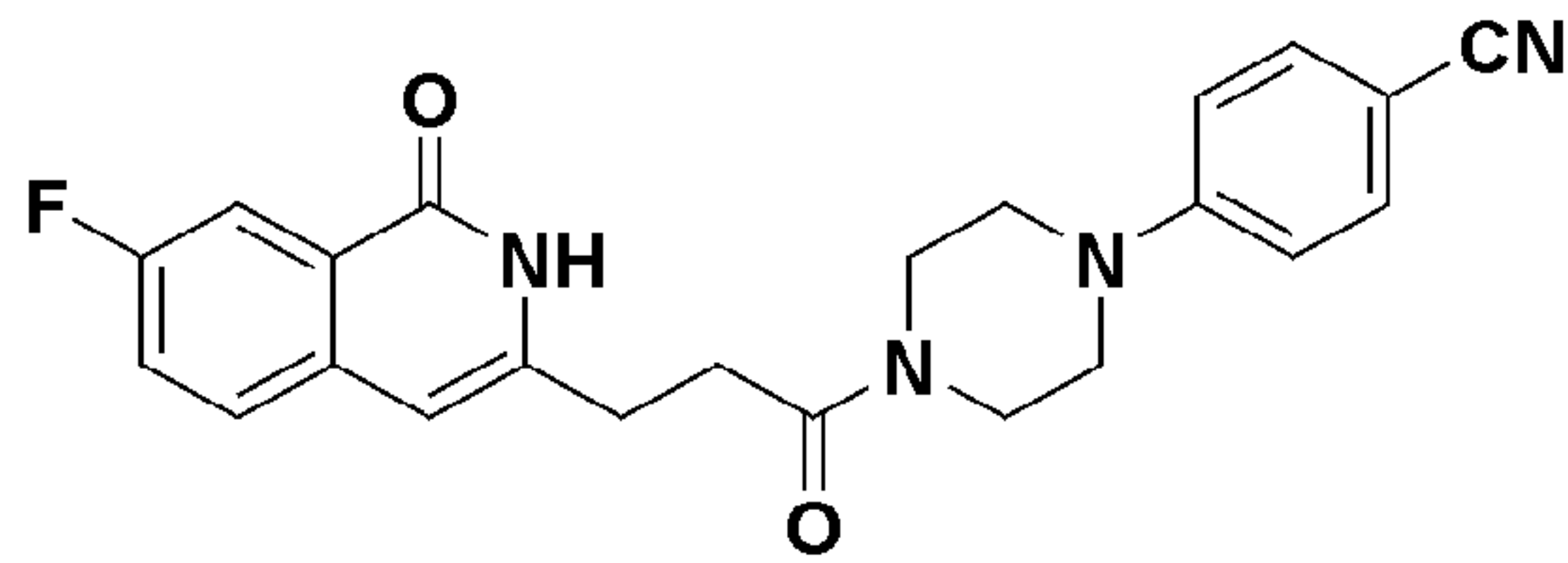
[951] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.44(br, 1H), 8.71(s, 1H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.21(d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.03-6.95(m, 1H), 6.32-6.19(m, 2H), 4.37(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.92(t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.73(t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.96-2.94(m, 2H), 2.88-2.82(m, 2H), 2.56(m, 2H).

[952]

[953] <실시예 94>

4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[954]



[955]

상기 실시예 68의 단계 1에서
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하여
목적화합물을 얻을 수 있었다.

[956]

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (br, 1H) 7.79-7.76 (m, 1H) 7.64-7.54 (m, 4H)
7.02-6.99 (m, 2H) 6.45 (s, 1H) 3.62-3.61 (m, 4H) 3.78-3.33 (m, 4H) 2.76-2.73 (m, 4H)

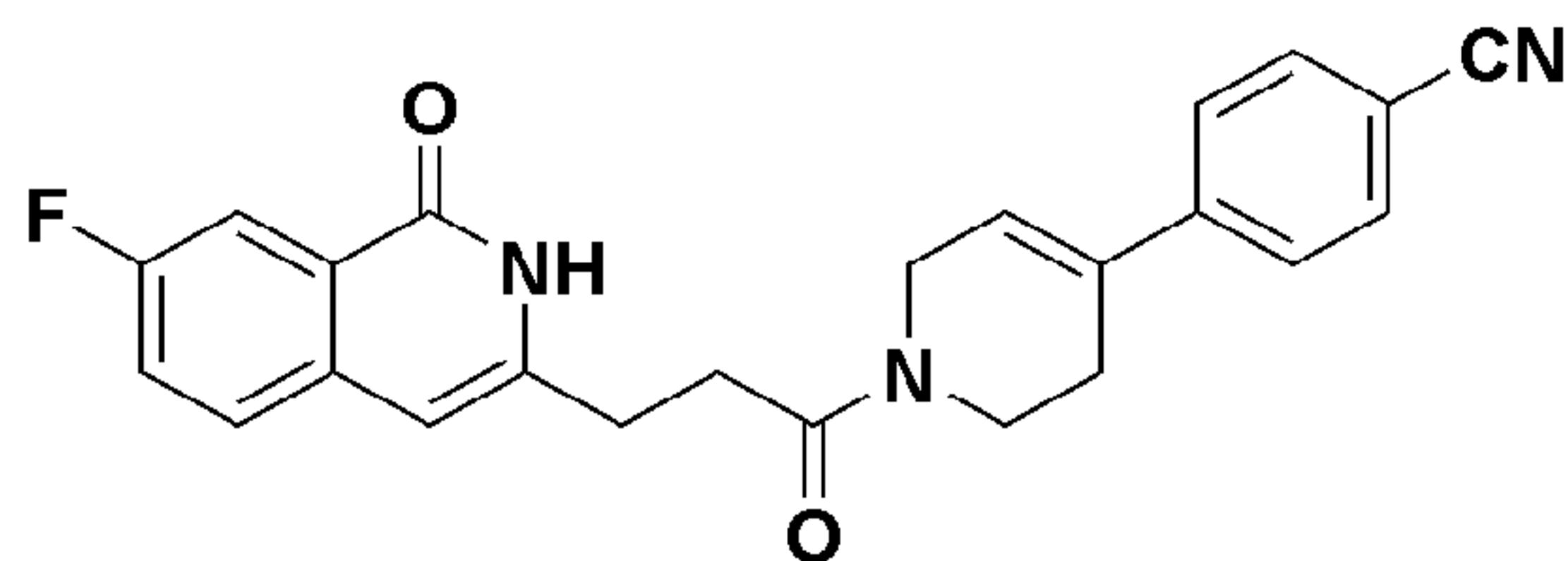
[957]

[958]

<실시예 95>

4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[959]



[960]

상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서
사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여
4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는
것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[961]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.65 (br, 1H) 7.99-7.96 (m, 1H) 7.62-7.60 (m, 2H)
7.47-7.40 (m, 3H) 7.36-7.29 (m, 1H) 6.29 (s, 1H) 6.23-6.08 (m, 1H) 4.36-4.35 (m, 1H)
4.16-4.15 (m, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.70-3.66 (m, 1H) 2.97-2.96 (m, 2H) 2.86-2.77
(m, 2H) 2.56-2.55 (m, 2H)

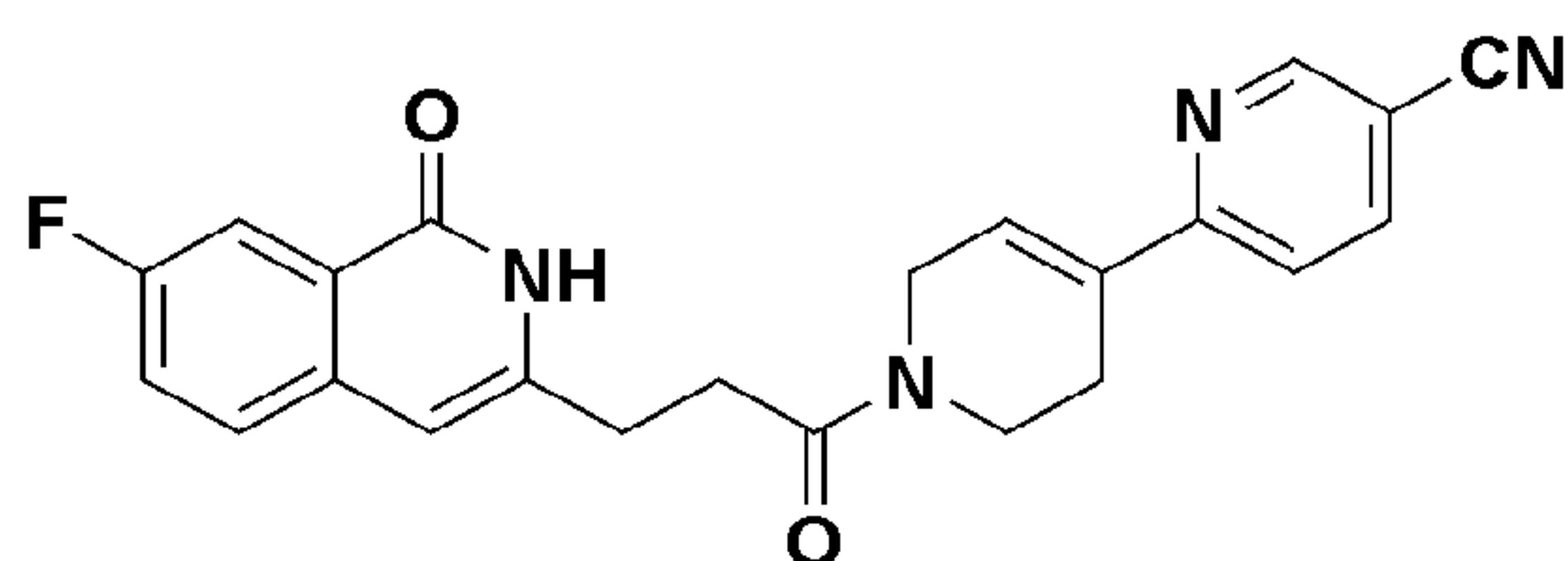
[962]

[963]

<실시예 96>

1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[964]



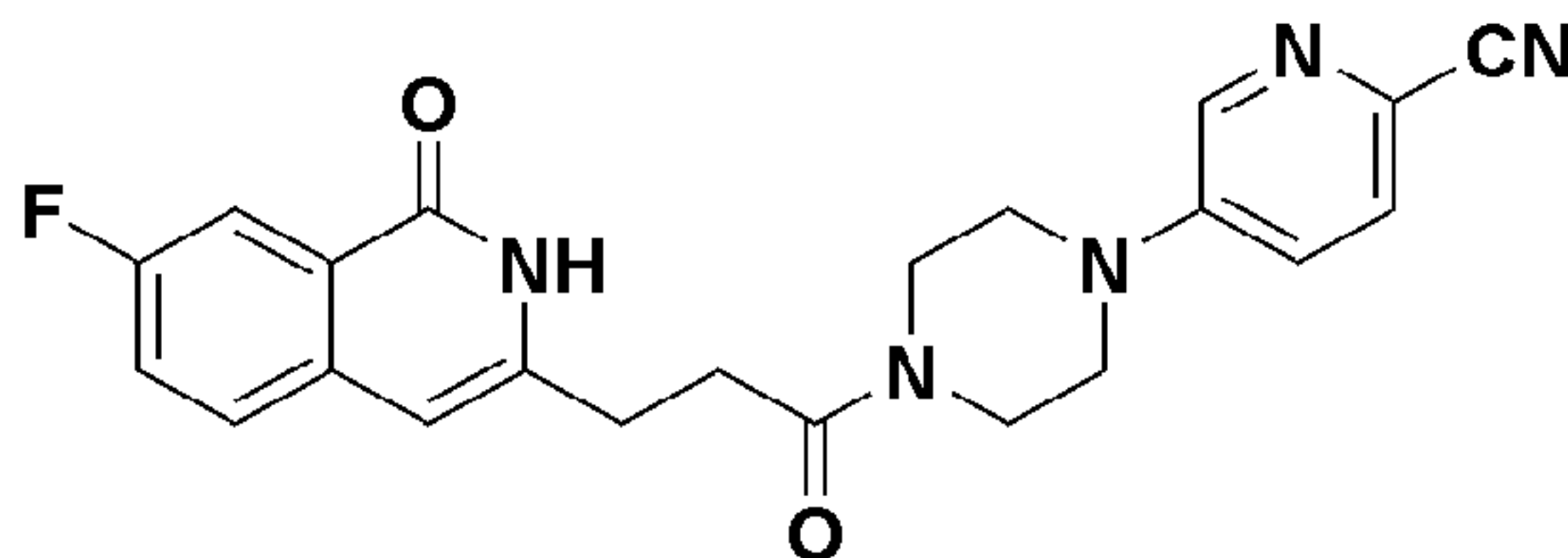
- [965] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서
사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여
1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴 히드로클로라이드를
사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.
- [966] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H) 8.86 (s, 1H) 8.06-7.96 (m, 2H) 7.47-7.27
(m, 3H) 6.28 (s, 1H) 5.95 (s, 1H) 4.04-4.03 (m, 1H) 4.19-4.18 (m, 1H) 3.94-3.91 (m,
1H) 3.70-3.66 (m, 1H) 3.01-2.68 (m, 6H).

[967]

[968] <실시예 97>

5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-
1-일)피콜리노니트릴의 제조

[969]



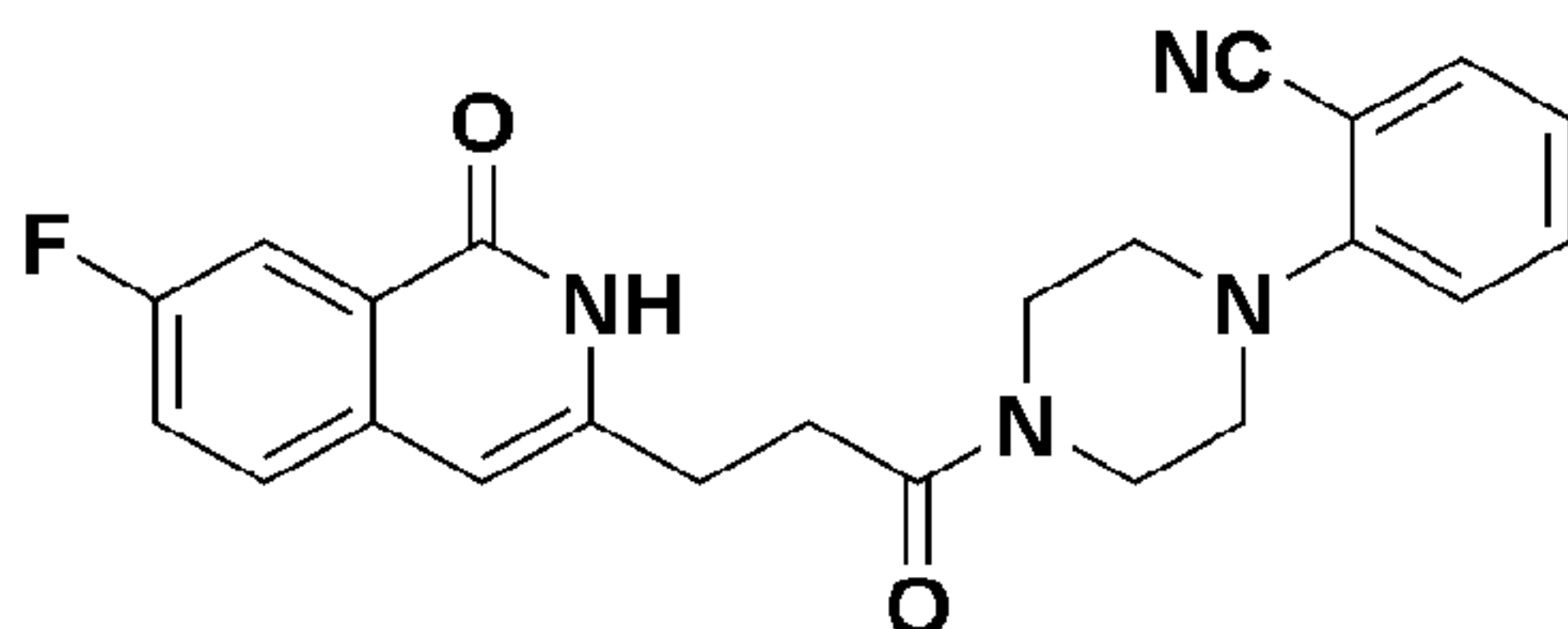
- [970] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서
사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여
5-(피페라진-1-일)피콜리노니트릴히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고,
상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.
- [971] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (br, 1H) 8.41-8.40 (m, 1H) 7.78-7.75 (m, 2H)
7.67-7.62 (m, 1H) 7.57-7.54 (m, 1H) 7.37-7.33 (m, 1H) 3.63-3.62 (m, 4H) 3.45-3.41
(m, 4H) 2.76-2.73 (m, 4H)

[972]

[973] <실시예 98>

2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-
1-일)벤조니트릴의 제조

[974]



- [975] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서

사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여
2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고,
상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

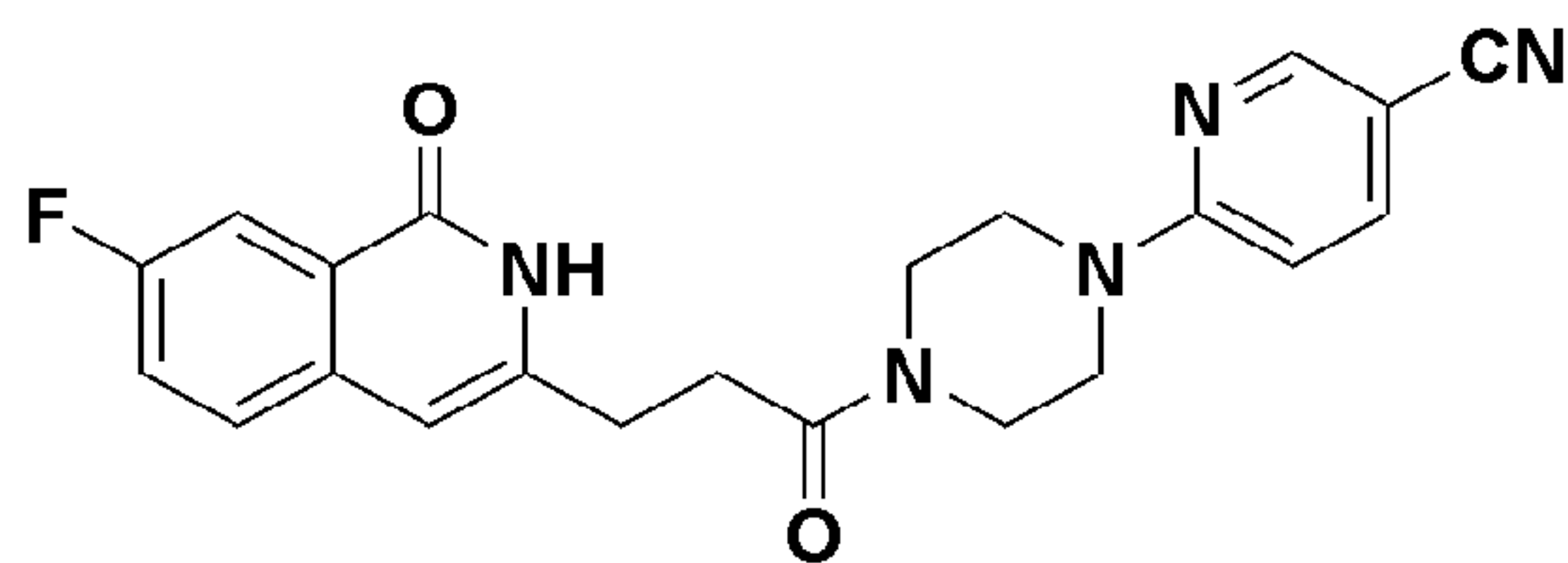
[976] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.80-7.17 (m, 2H) 7.67-7.55 (m, 3H) 7.15-7.10 (m, 2H) 6.45 (s, 1H) 3.66-3.65 (m, 4H) 3.12-3.10 (m, 4H) 2.78-2.77 (m, 4H)

[977]

[978] <실시예 99>

6-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 제조

[979]



[980] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서
사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

6-(피페라진-1-일)니코티노니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고,
상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

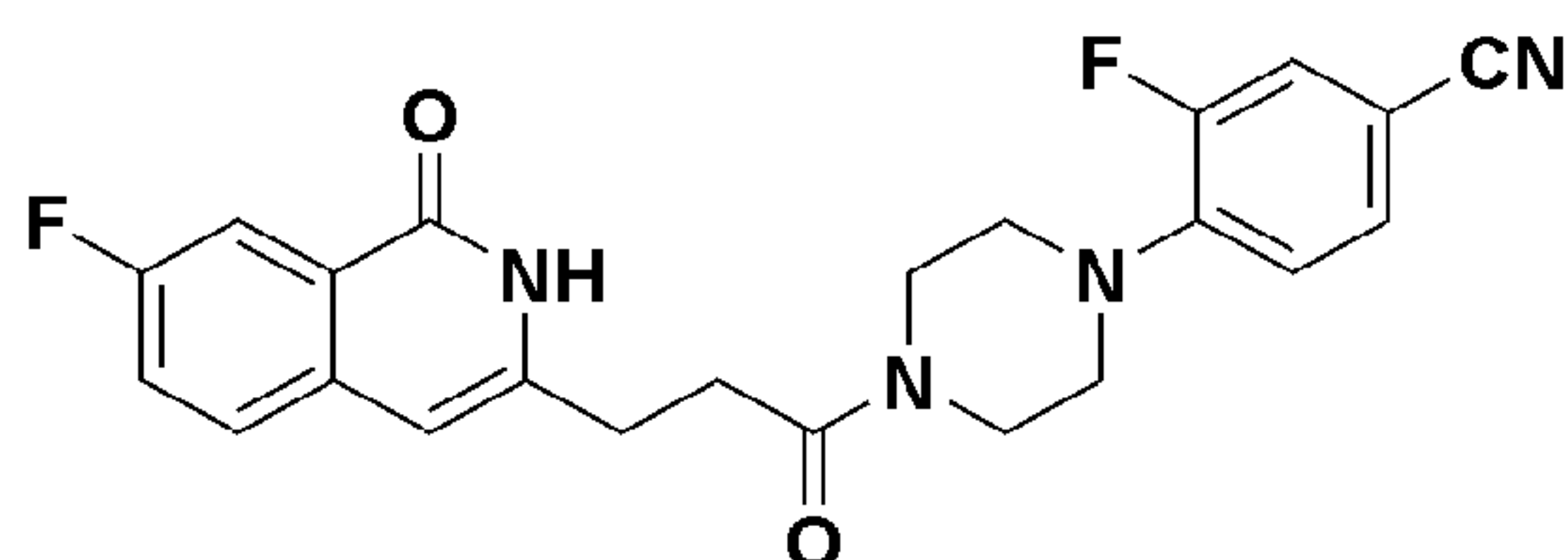
[981] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.80-7.17 (m, 2H) 7.67-7.55 (m, 3H) 7.15-7.10 (m, 2H) 6.45 (s, 1H) 3.66-3.65 (m, 4H) 3.12-3.10 (m, 4H) 2.78-2.77 (m, 4H)

[982]

[983] <실시예 100>

3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[984]



[985] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서
사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을
제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[986] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (br, 1H) 8.02-7.98 (m, 1H) 7.37-7.34 (m, 1H) 6.90-6.79 (m, 3H) 6.27 (s, 3H) 3.87-3.84 (m, 2H) 3.60-3.59 (m, 2H) 3.02-2.93 (m, 6H)

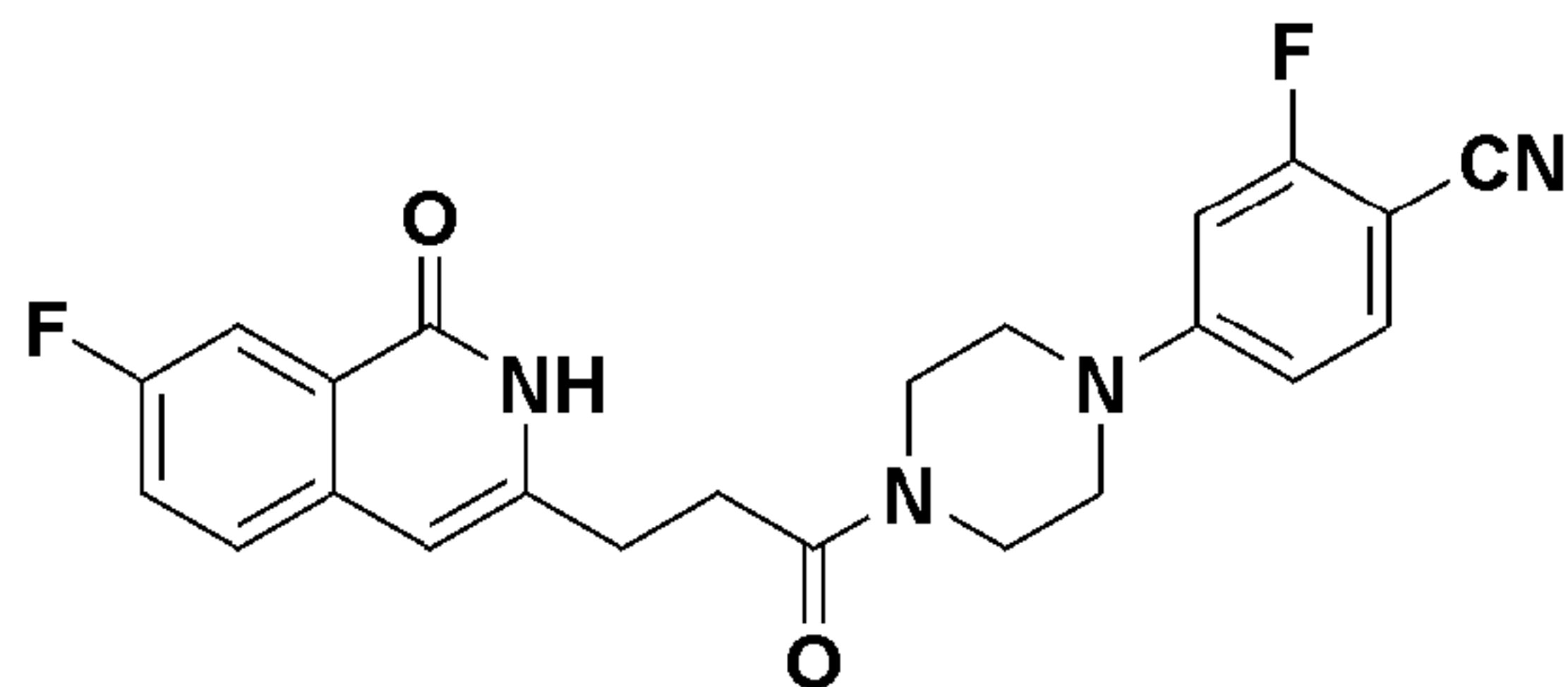
2.79-2.75 (m, 2H).

[987]

[988] <실시예 101>

2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[989]



[990] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

2-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[991] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (br, 1H) 7.79-7.75 (m, 1H) 7.67-7.54 (m, 3H)

6.96-6.92 (m, 1H) 6.85-6.83 (m, 1H) 6.44 (s, 1H) 3.61-3.60 (m, 4H) 3.44-3.39 (m, 4H)

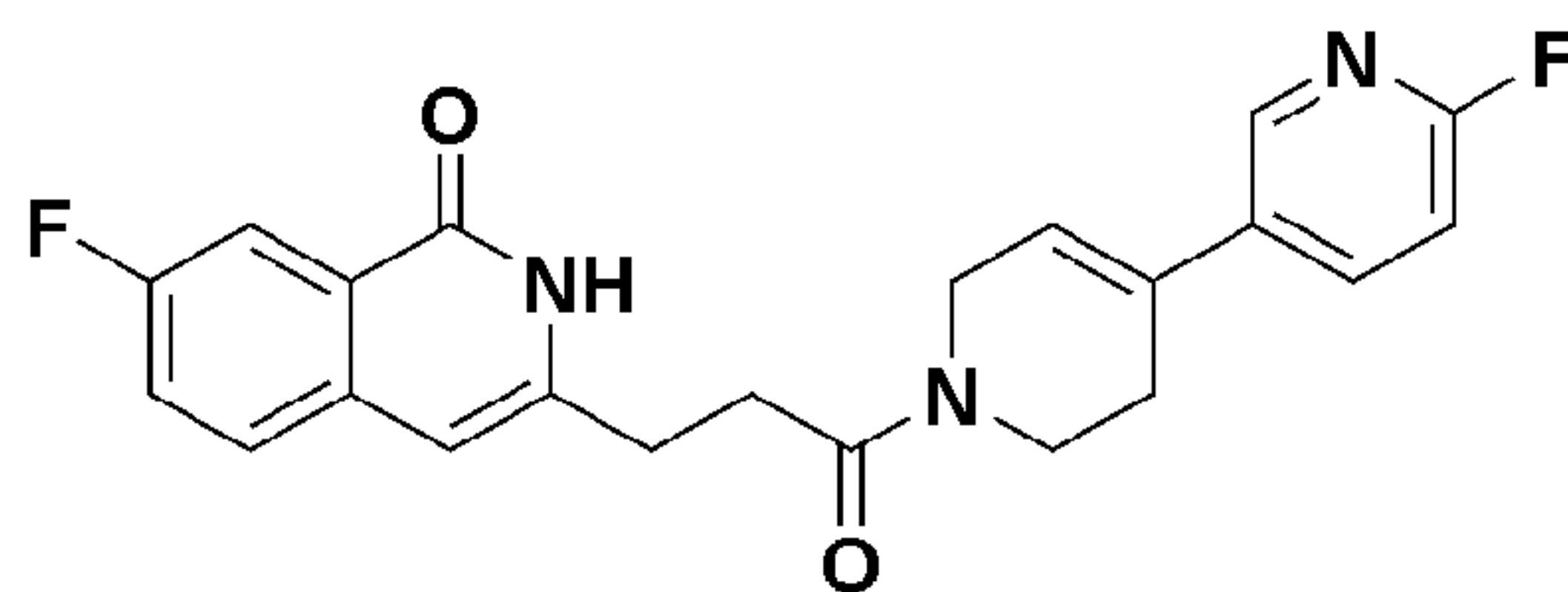
2.77-2.76 (m, 4H)

[992]

[993] <실시예 102>

7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[994]



[995] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

6-플루오로-1',2',3',6'-테트라히드로-3,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[996] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.58 (br, 1H) 8.19-8.16 (m, 1H) 7.99-7.96 (m, 1H)

7.74-7.73 (m, 1H) 7.45-7.44 (m, 1H) 7.35-7.34 (m, 1H) 6.92-6.89 (m, 1H) 6.28 (s, 1H)

6.10-5.97 (m, 1H) 4.33-4.32 (m, 1H) 4.14-4.13 (m, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.70-3.67

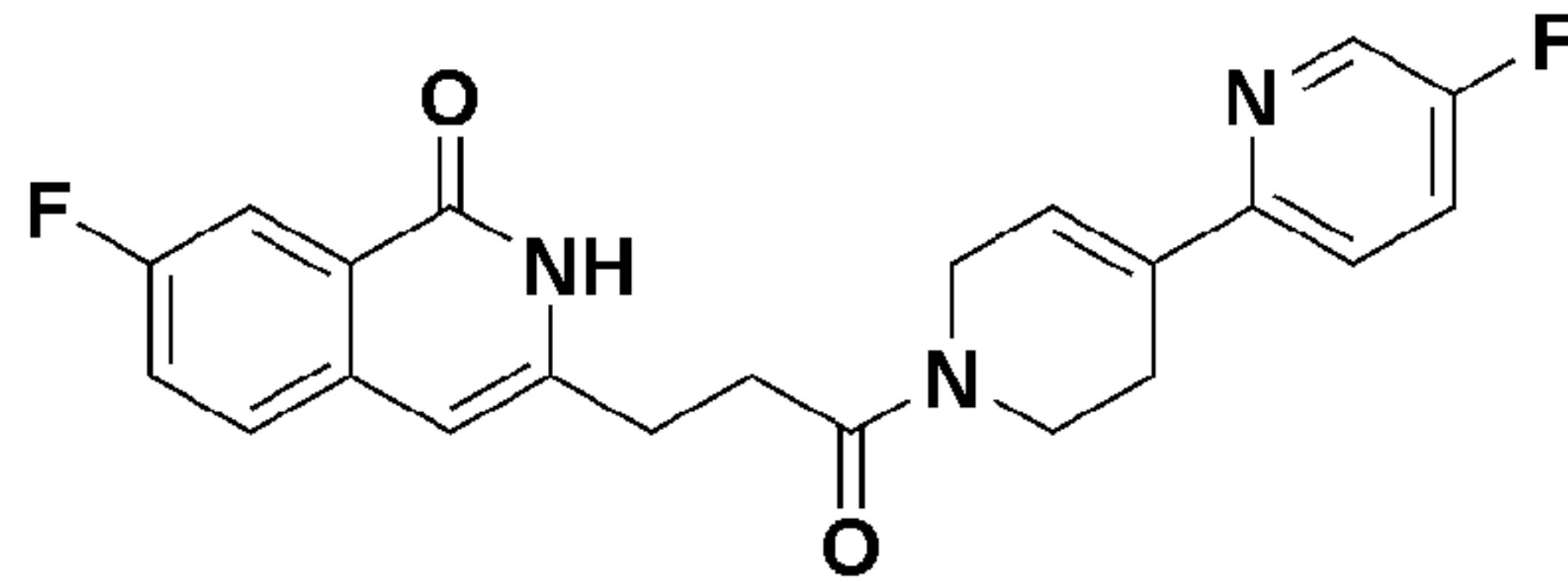
(m, 1H) 2.97-2.96 (m, 2H) 2.83-2.81 (m, 2H) 2.54-2.53 (m, 2H).

[997]

[998] <실시예 103>

7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[999]



[1000] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

5-플루오로-1',2',3',6'-테트라히드로-2,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1001] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.83 (br, 1H) 8.41-8.38 (m, 1H) 7.98-7.96 (m, 1H)

7.45-7.30 (m, 4H) 6.50 (s, 1H) 6.30 (s, 1H) 4.36-4.35 (m, 1H) 4.17-4.16 (m, 1H)

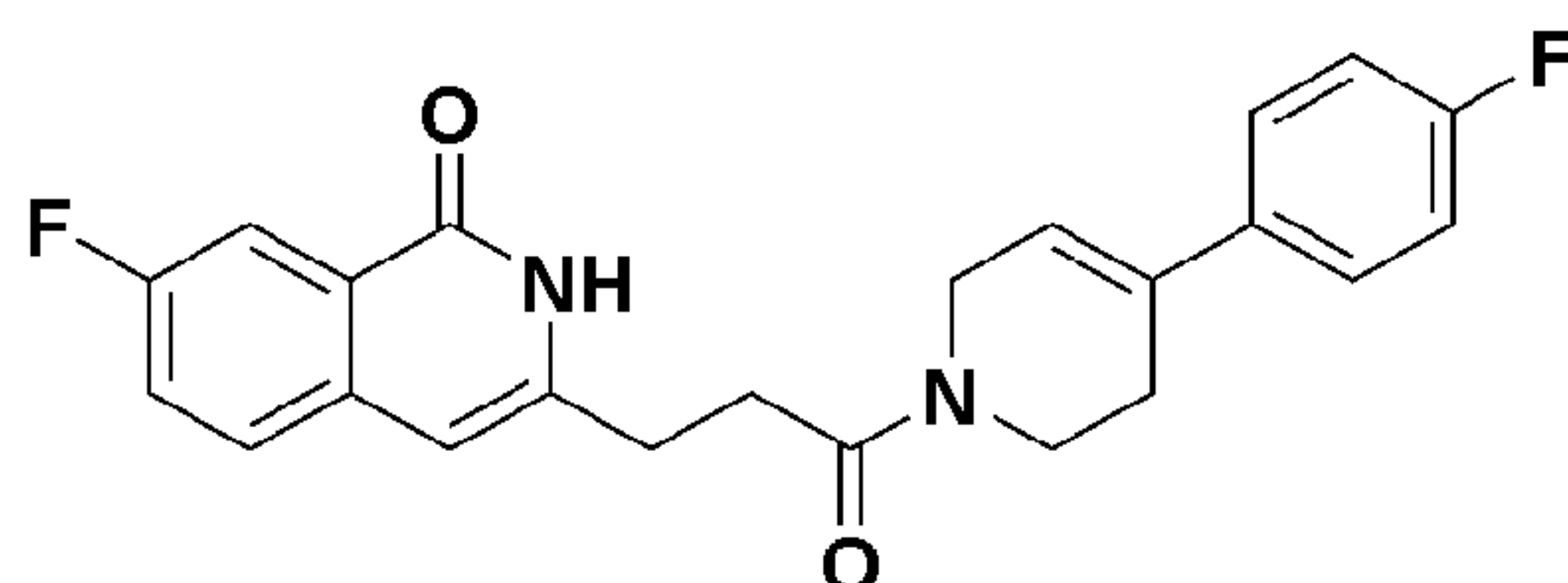
3.89-3.87 (m, 1H) 3.67-3.65 (m, 1H) 2.98-2.96 (m, 2H) 2.83-2.81 (m, 2H) 2.69-2.64 (m, 2H).

[1002]

[1003] <실시예 104>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1004]



[1005] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1006] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.71 (br, 1H) 7.98-7.96 (m, 1H) 7.44-7.43 (m, 1H)

7.31-7.25 (m, 3H) 7.03-6.97 (m, 2H) 6.29 (s, 1H) 6.01-5.89 (m, 1H) 4.29-4.28 (m, 1H)

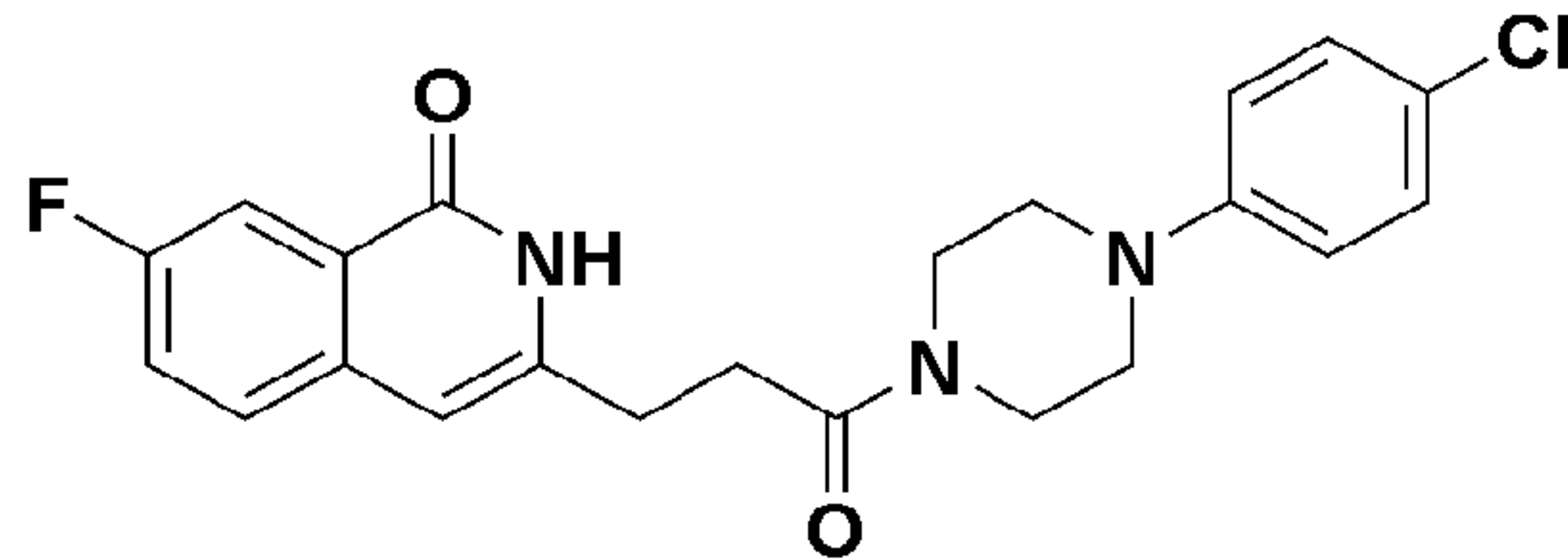
4.14-4.28 (m, 1H) 4.14-4.10 (m, 1H) 3.88-3.87 (m, 1H) 3.65-3.64 (m, 1H) 2.96-2.95 (m, 2H) 2.80-2.79 (m, 2H) 2.52-2.51 (m, 2H)

[1007]

[1008] <실시예 105>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1009]



[1010] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

1-(4-클로로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

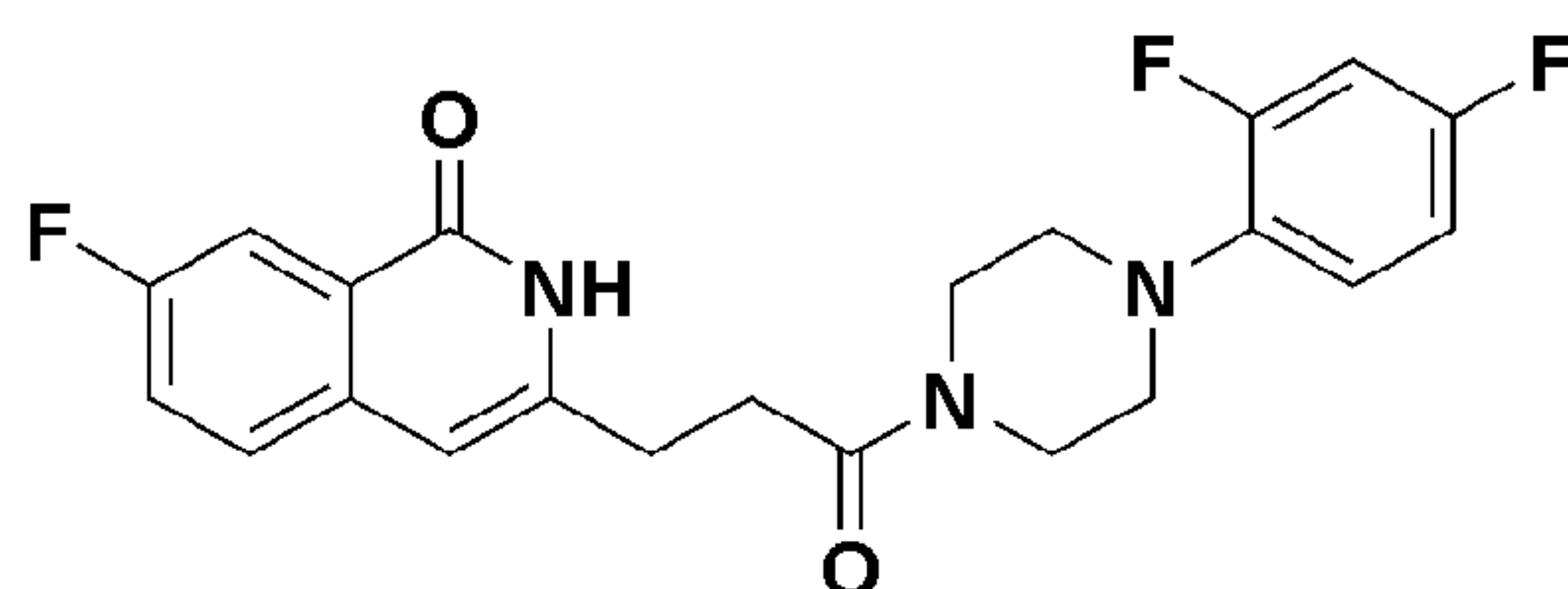
[1011] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.50 (br, 1H) 8.01-7.97 (m, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.37-7.34 (m, 1H) 7.23-7.20 (m, 2H) 6.83-6.80 (m, 2H) 6.28 (s, 1H) 3.85-3.82 (m, 2H) 3.62-3.59 (m, 2H) 3.15-3.12 (m, 4H) 2.97-2.93 (m, 2H) 2.80-2.76 (m, 2H)

[1012]

[1013] <실시예 106>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1014]



[1015] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

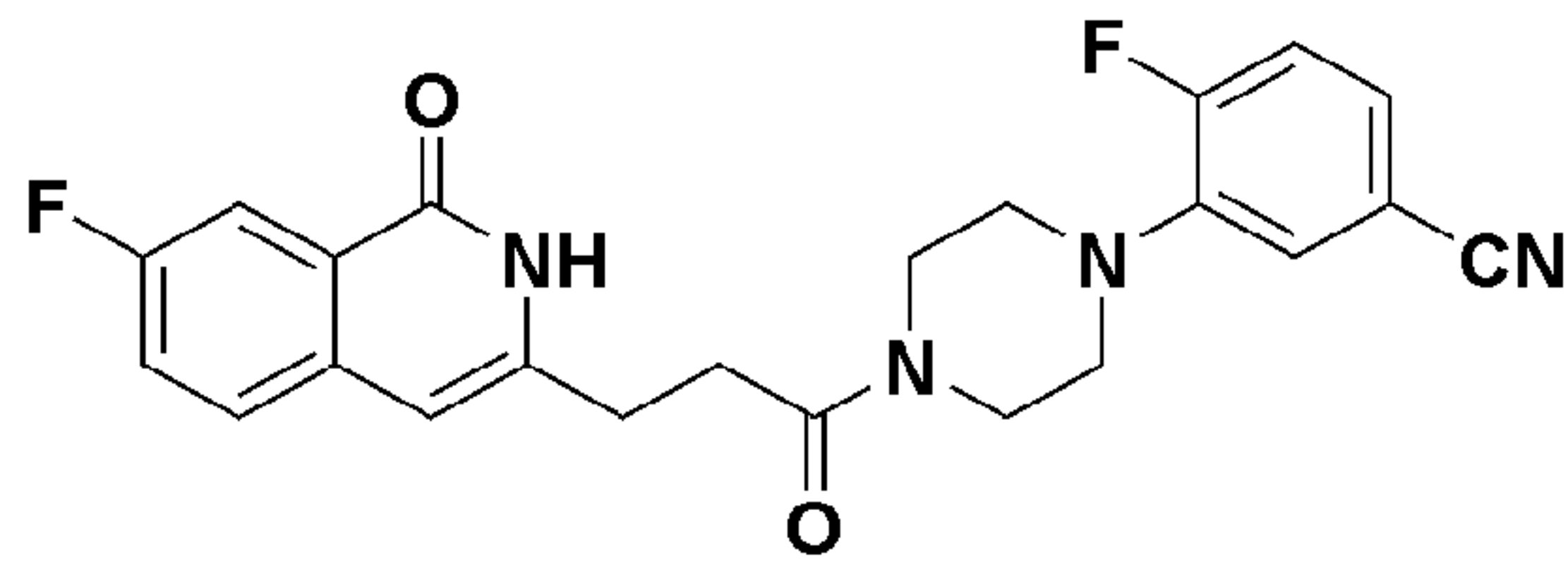
[1016] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (br, 1H) 8.02-7.98 (m, 1H) 7.37-7.34 (m, 1H) 6.90-6.79 (m, 3H) 6.27 (s, 3H) 3.87-3.84 (m, 2H) 3.60-3.59 (m, 2H) 3.02-2.93 (m, 6H) 2.79-2.75 (m, 2H).

[1017]

[1018] <실시예 107>

4-플루오로-3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1019]



[1020] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-3-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1021] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (br, 1H) 7.79-7.76 (m, 1H) 7.68-7.63 (m, 1H)

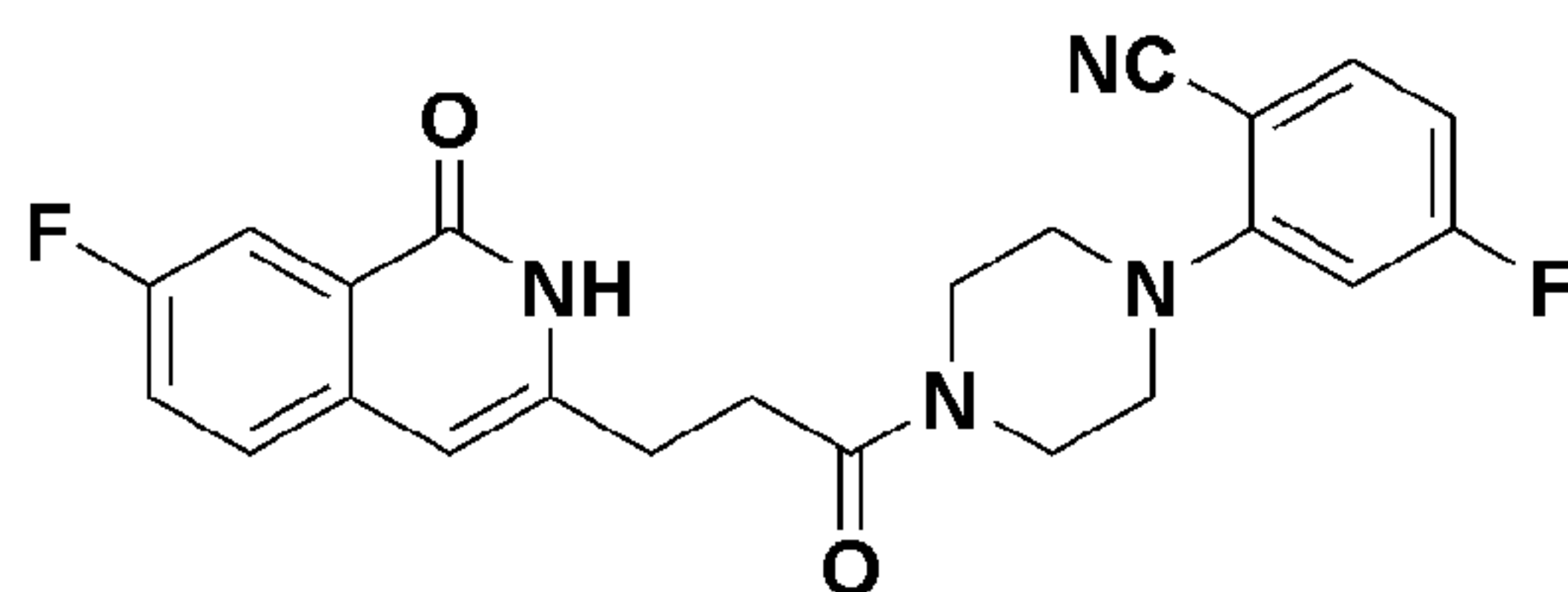
7.58-7.38 (m, 4H) 6.45 (s, 1H) 3.63-3.62 (m, 4H) 3.01-3.02 (m, 4H) 3.76-3.75 (m, 4H)

[1022]

[1023] <실시예 108>

4-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1024]



[1025] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1026] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (br, 1H) 7.81-7.75 (m, 2H) 7.65-7.64 (m, 1H)

7.58-7.55 (m, 1H) 6.98-6.94 (m, 2H) 6.45 (s, 1H) 3.65-3.64 (m, 4H) 3.16-3.13 (m, 4H)

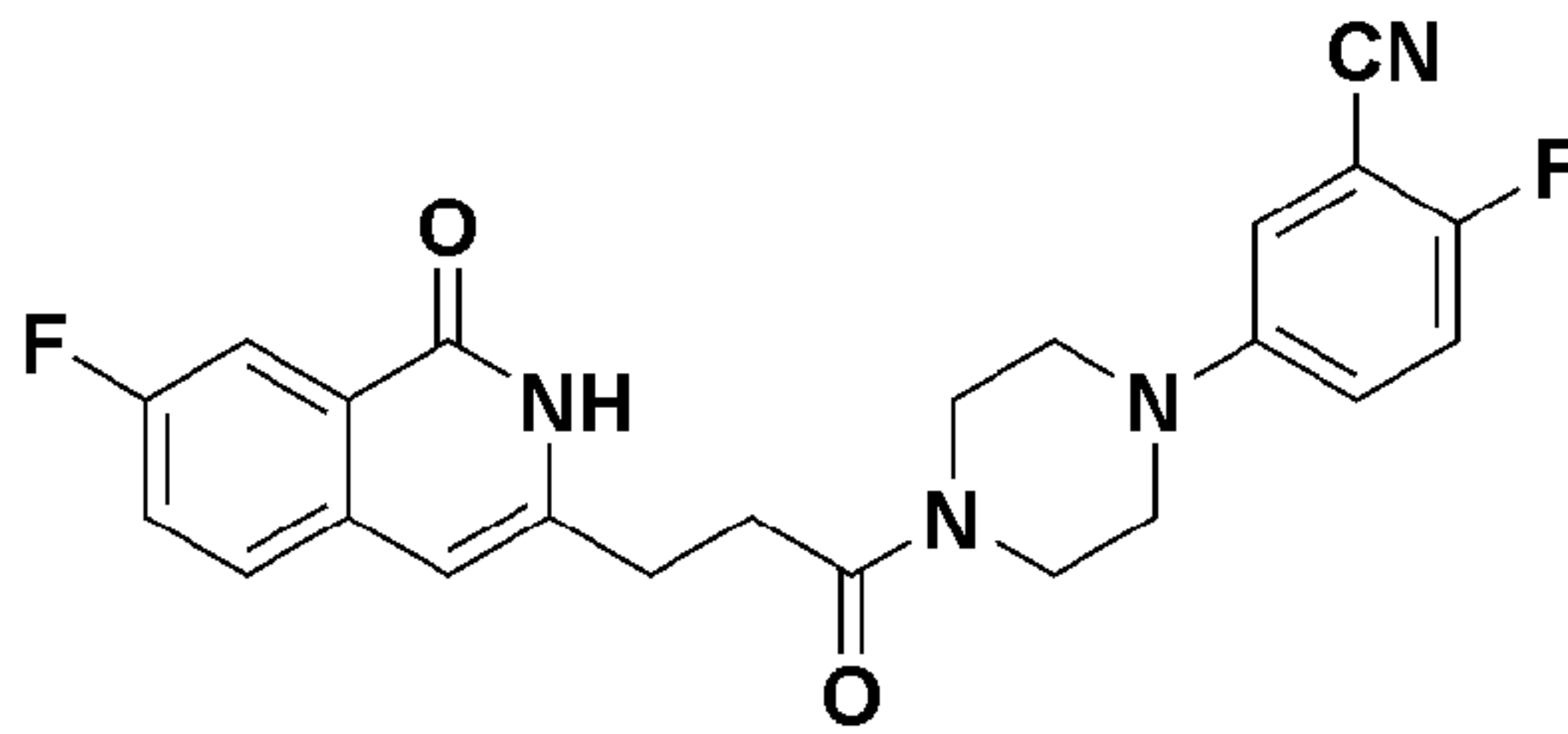
2.75-2.74 (m, 4H)

[1027]

[1028] <실시예 109>

2-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1029]



[1030] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

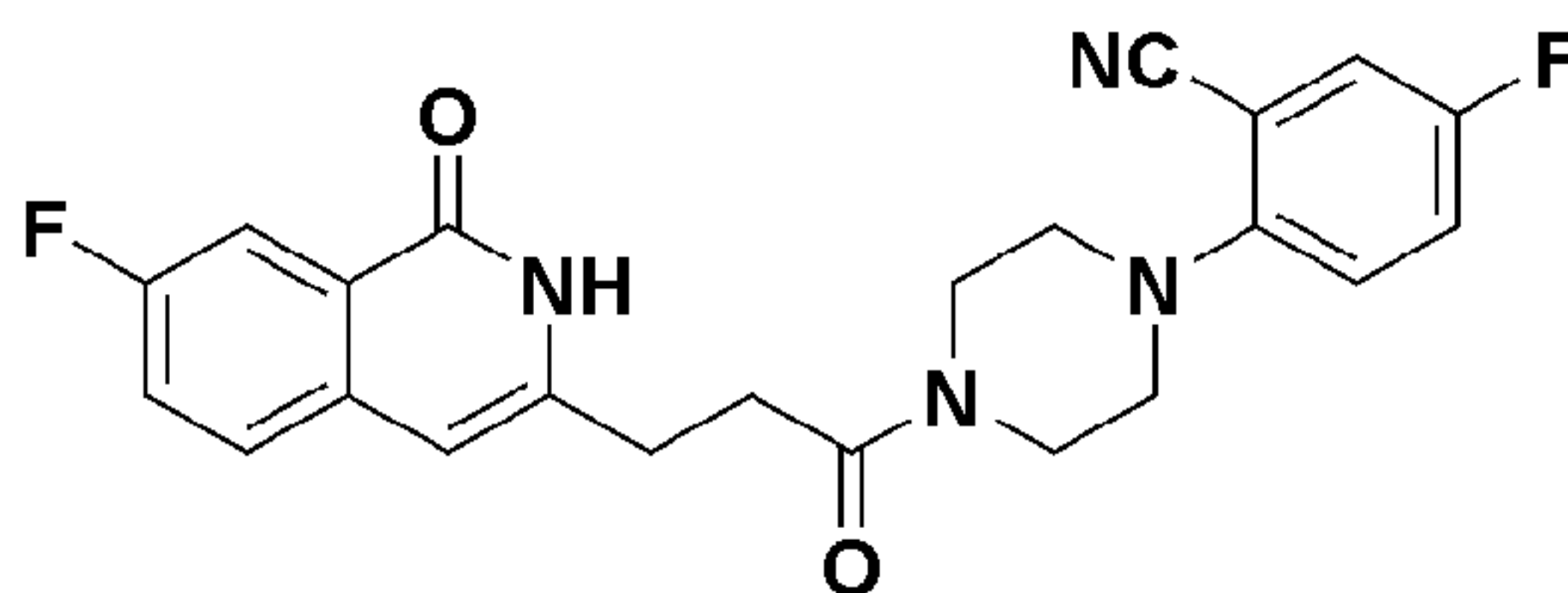
[1031] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (br, 1H) 7.78-7.75 (m, 1H) 7.67-7.64 (m, 1H) 7.57-7.55 (m, 1H) 7.39-7.34 (m, 3H) 6.44 (s, 1H) 3.60-3.59 (m, 4H) 3.13-3.11 (m, 4H) 2.76-2.75 (m, 4H)

[1032]

[1033] <실시예 110>

5-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1034]



[1035] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

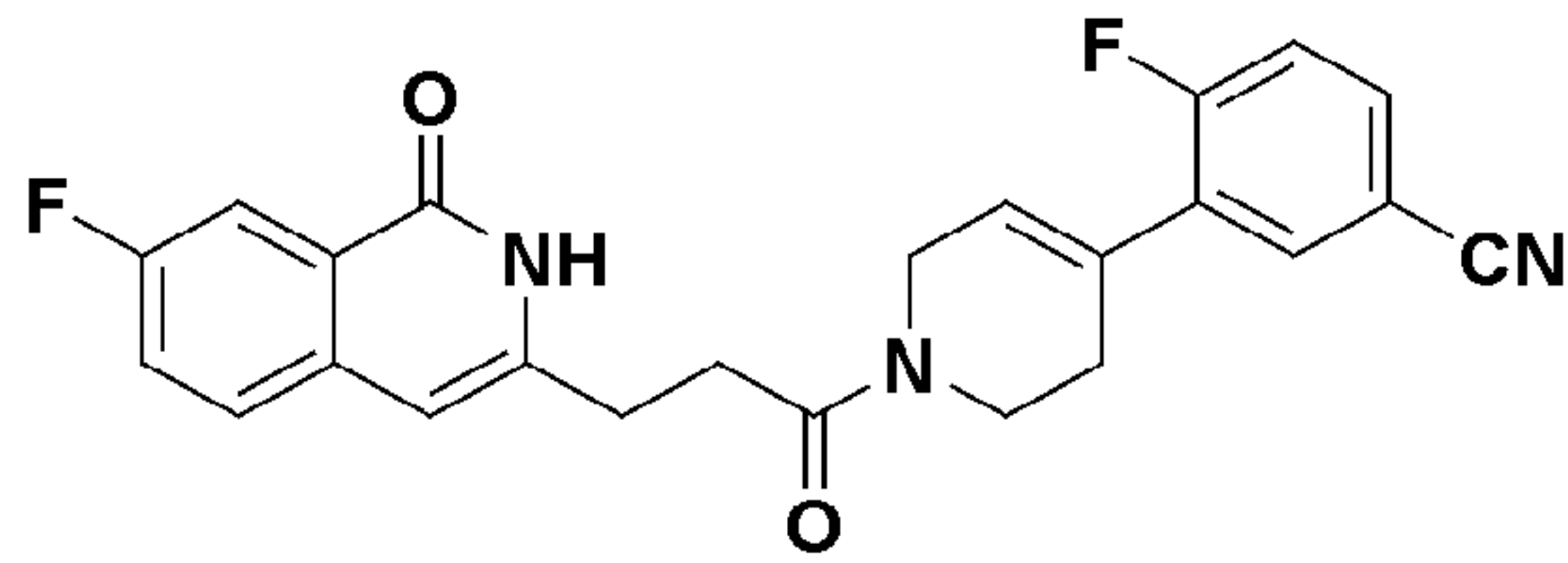
[1036] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (br, 1H) 7.78-7.76 (m, 2H) 7.68-7.63 (m, 1H) 7.59-7.49 (m, 2H) 7.20-7.15 (m, 1H) 6.46 (s, 1H) 3.66-3.65 (m, 4H) 3.05-3.03 (m, 4H) 2.77-2.76 (m, 4H)

[1037]

[1038] <실시예 111>

4-플루오로-3-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1039]



[1040] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

4-플루오로-3-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1041] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.59 (br, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.56-7.54 (m, 2H)

7.47-7.43 (m, 1H) 7.36-7.34 (m, 1H) 7.19-7.13 (m, 1H) 6.29 (s, 1H) 6.08-5.94 (m, 1H)

4.34-4.33 (m, 1H) 4.14-4.13 (m, 1H) 3.90-3.88 (m, 1H) 3.68-3.64 (m, 1H) 2.98-2.96

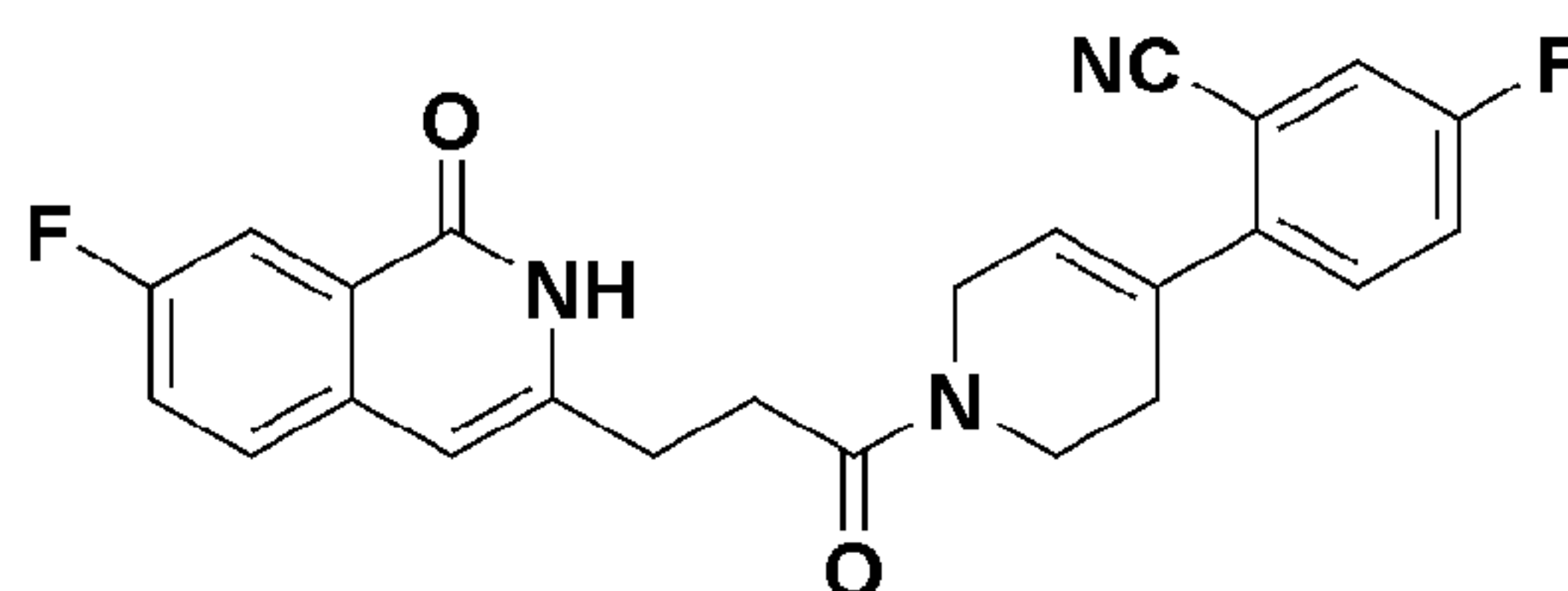
(m, 2H) 2.85-2.82 (m, 2H) 2.53-2.52 (m, 2H).

[1042]

[1043] <실시예 112>

5-플루오로-2-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1044]



[1045] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

5-플루오로-2-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1046] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.36 (br, 1H) 8.01-7.98 (m, 1H) 7.47-7.26 (m, 5H)

6.27 (s, 1H) 5.98-5.94 (m, 1H) 4.35-4.34 (m, 1H) 4.13-4.12 (m, 1H) 3.94-3.91 (m, 1H)

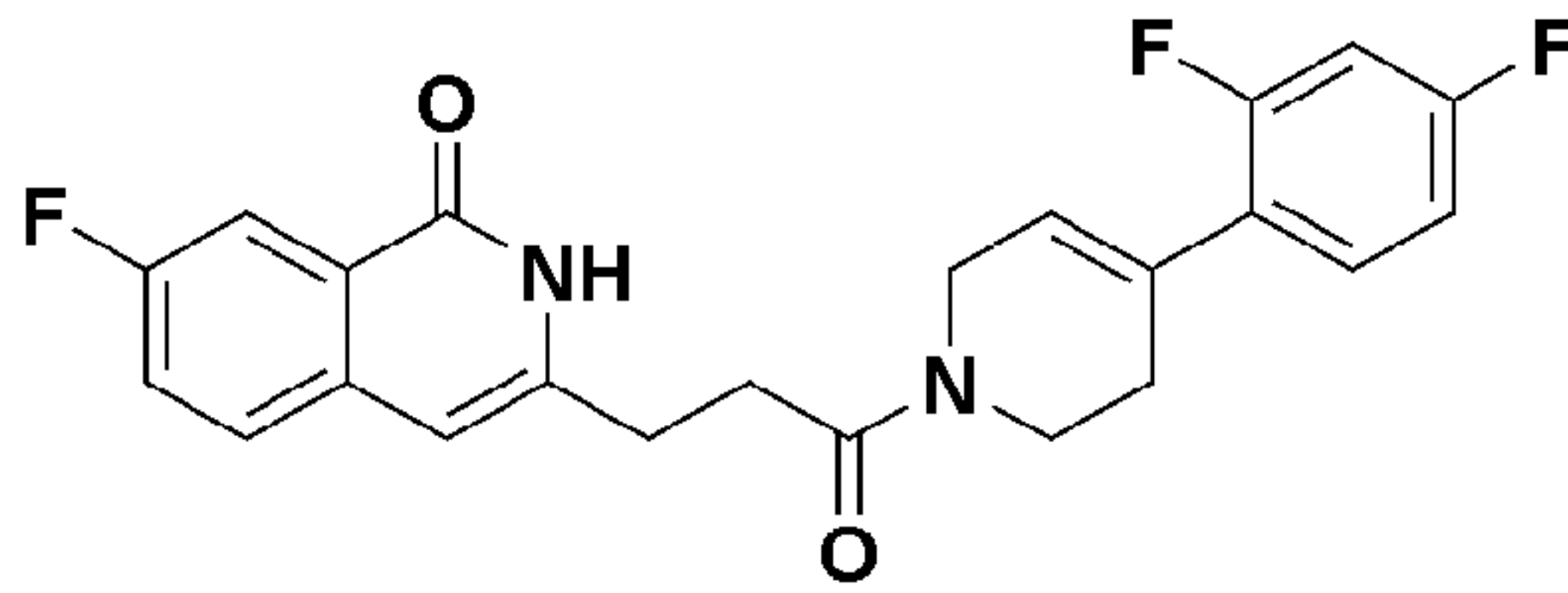
3.70-3.66 (m, 1H) 2.96-2.95 (m, 2H) 2.82-2.80 (m, 2H) 2.55-2.54 (m, 2H)

[1047]

[1048] <실시예 113>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1049]



[1050] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1051] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.56 (br, 1H) 8.01-7.98 (m, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H)

7.36-7.33 (m, 1H) 7.19-7.16 (m, 1H) 6.86-6.80 (m, 2H) 6.28 (s, 1H) 5.92-5.85 (m, 1H)

4.31-4.30 (m, 1H) 4.11-4.10 (m, 1H) 3.88-3.85 (m, 1H) 3.65-3.61 (m, 1H) 2.98-2.94

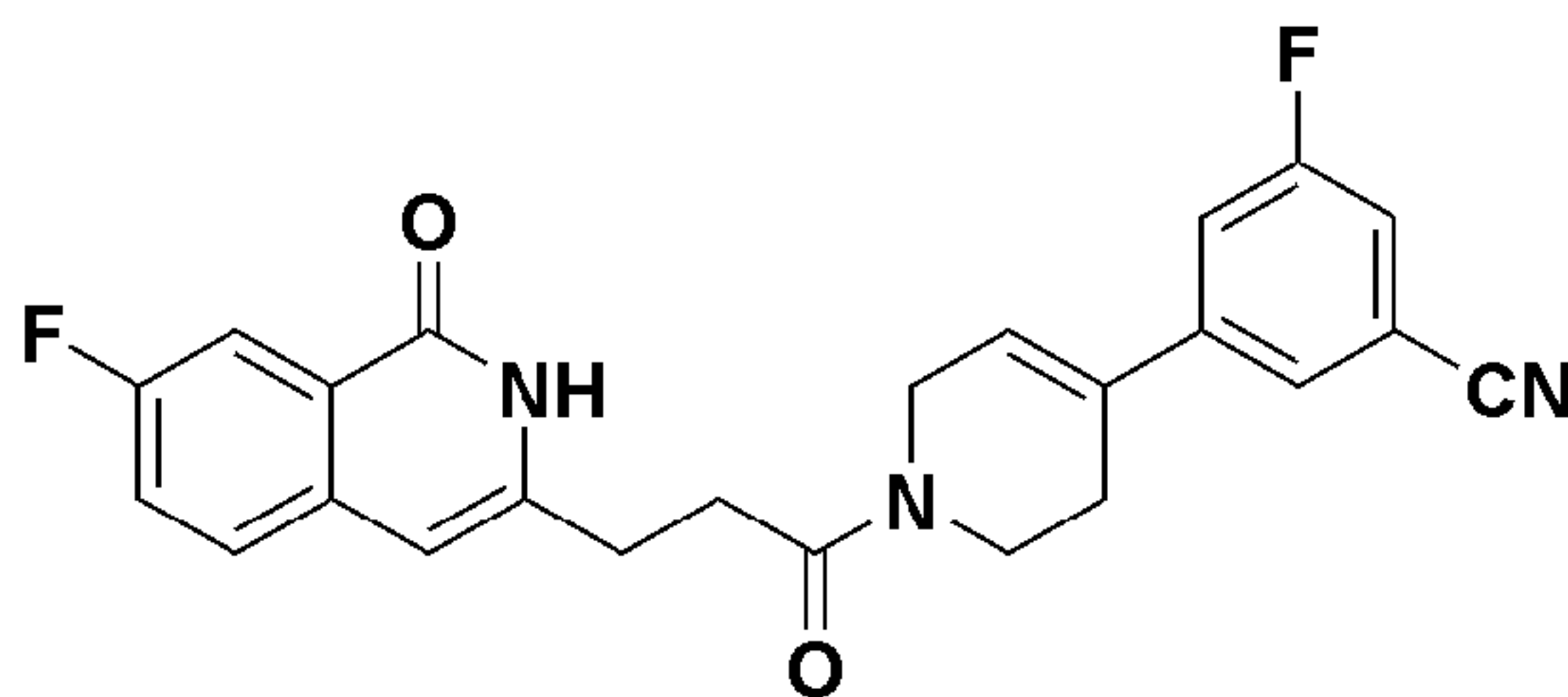
(m, 2H) 2.83-2.76 (m, 2H) 2.52-2.51 (m, 2H)

[1052]

[1053] <실시예 114>

3-플루오로-5-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1054]



[1055] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

3-플루오로-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1056] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.73 (br, 1H) 7.99-7.96 (m, 1H) 7.48-7.26 (m, 5H)

6.31 (s, 1H) 6.21-6.07 (m, 1H) 4.35-4.34 (m, 1H) 4.17-4.16 (m, 1H) 3.91-3.88 (m, 1H)

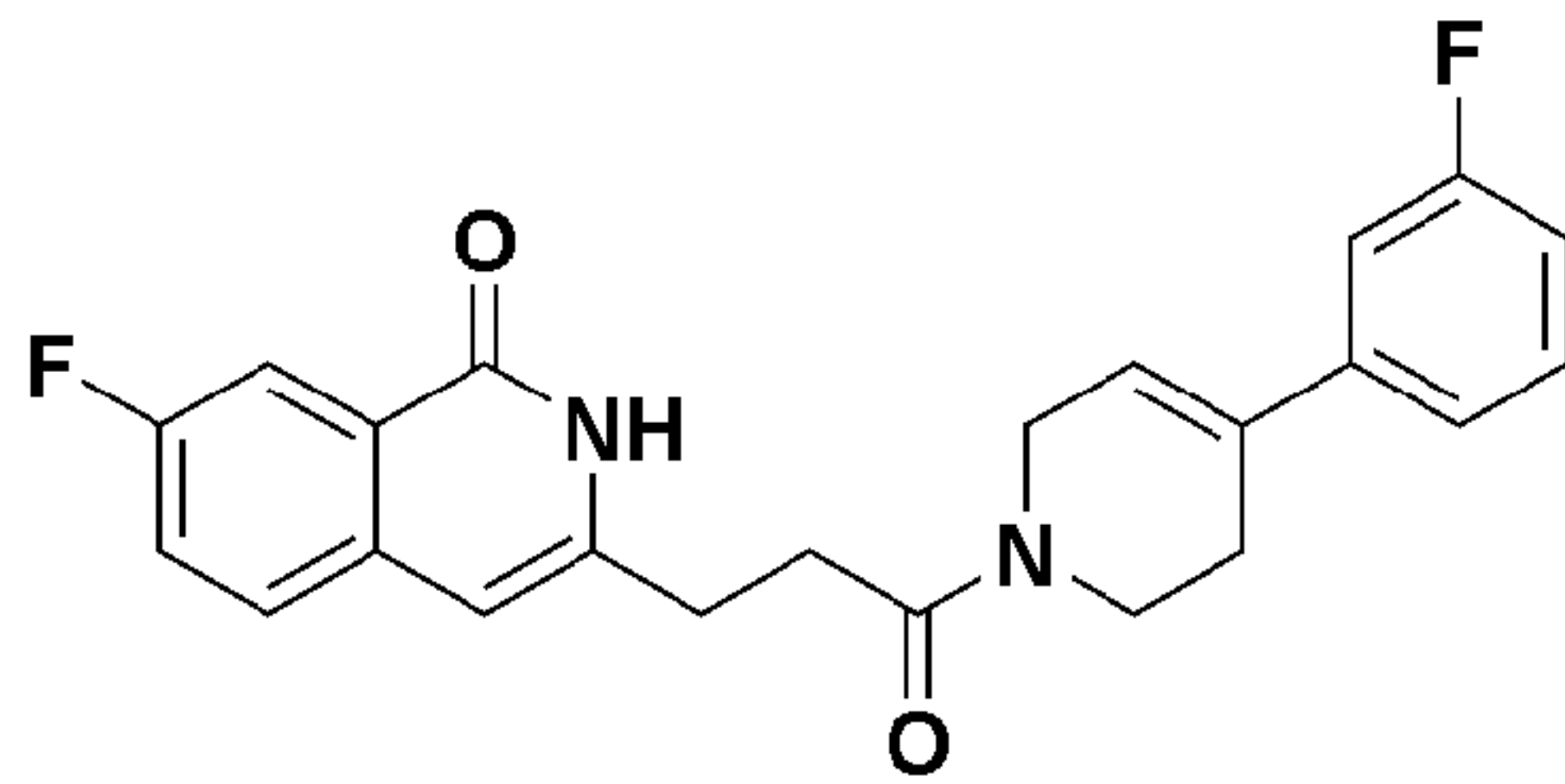
3.71-3.67 (m, 1H) 2.98-2.97 (m, 2H) 2.87-2.79 (m, 2H) 2.51-2.50 (m, 2H)

[1057]

[1058] <실시예 115>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1059]



[1060] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

4-(3-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

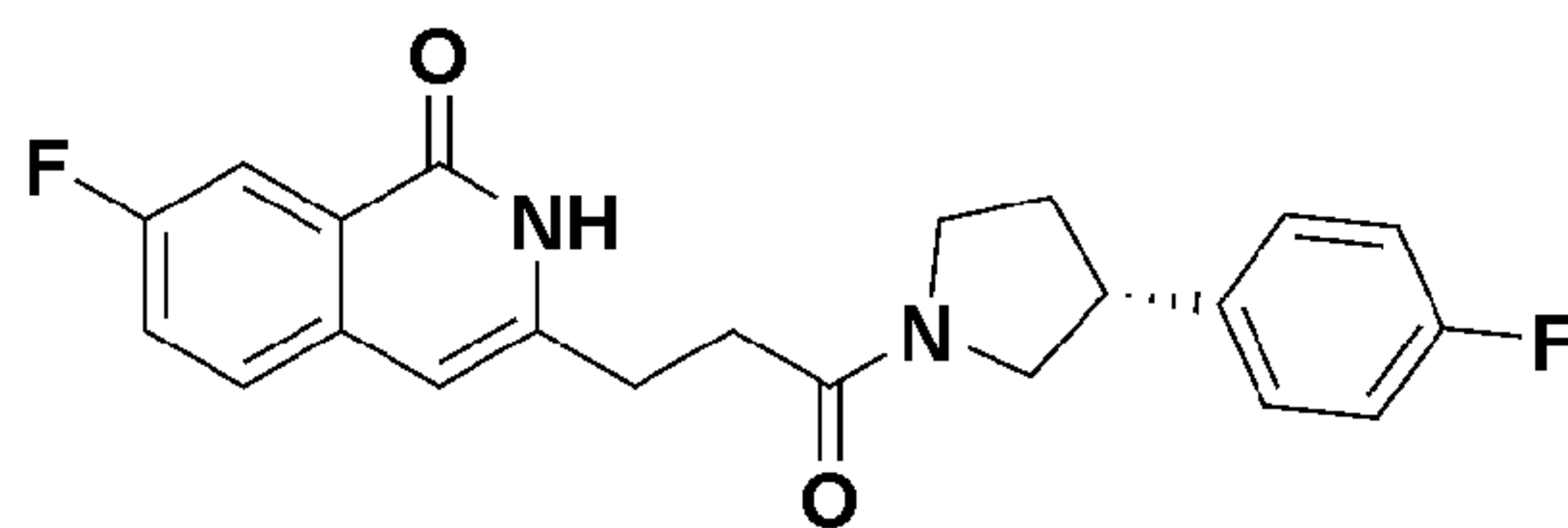
[1061] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.50 (br, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.43-7.41 (m, 1H) 7.32-7.27 (m, 2H) 7.12-7.10 (m, 1H) 7.04-6.93 (m, 2H) 6.27 (s, 1H) 6.12-5.98 (m, 1H) 4.31-4.30 (m, 1H) 4.11-4.10 (m, 1H) 3.91-3.87 (m, 1H) 3.67-3.64 (m, 1H) 2.96-2.94 (m, 2H) 2.84-2.75 (m, 2H) 2.55-2.54 (m, 2H).

[1062]

[1063] <실시예 116>

(R)-7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1064]



[1065] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

(R)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

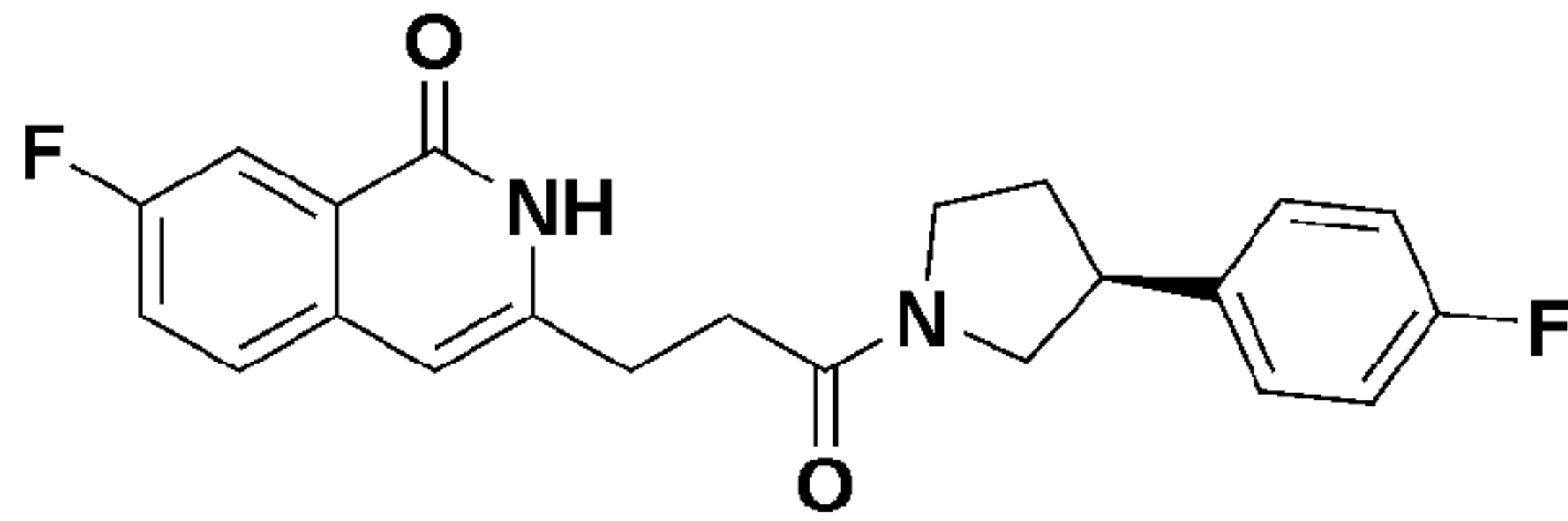
[1066] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.55 (br, 1H) 8.01-7.98 (m, 1H) 7.43-7.42 (m, 1H) 7.35-7.29 (m, 1H) 7.17-7.16 (m, 2H) 7.03-6.98 (m, 2H) 6.25 (s, 1H) 4.13-4.07 (m, 1H) 3.89-3.77 (m, 1H) 3.61-3.34 (m, 3H) 3.31-3.30 (m, 2H) 2.69-2.68 (m, 2H) 2.34-2.33 (m, 1H) 2.09-1.97 (m, 1H)

[1067]

[1068] <실시예 117>

(S)-7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1069]



[1070] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

(S)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

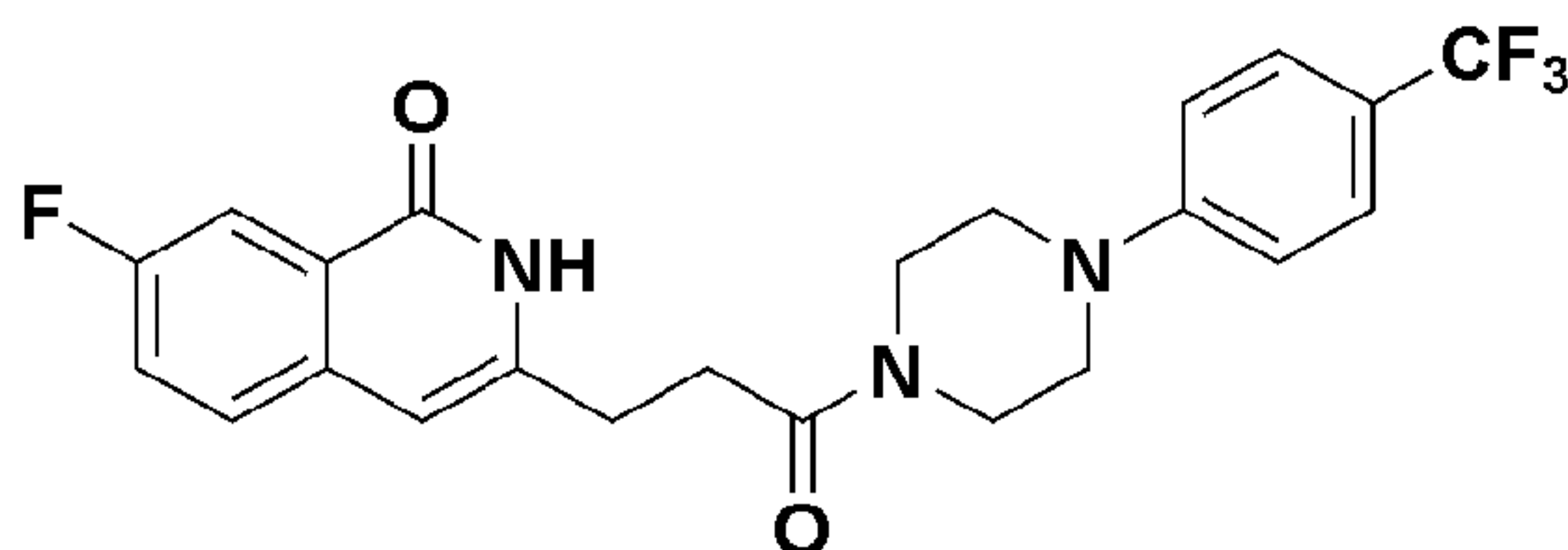
[1071] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.55 (br, 1H) 8.01-7.98 (m, 1H) 7.43-7.42 (m, 1H) 7.35-7.29 (m, 1H) 7.17-7.16 (m, 2H) 7.03-6.98 (m, 2H) 6.25 (s, 1H) 4.13-4.07 (m, 1H) 3.89-3.77 (m, 1H) 3.61-3.34 (m, 3H) 3.31-3.30 (m, 2H) 2.69-2.68 (m, 2H) 2.34-2.33 (m, 1H) 2.09-1.97 (m, 1H)

[1072]

[1073] <실시예 118>

7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1074]



[1075] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

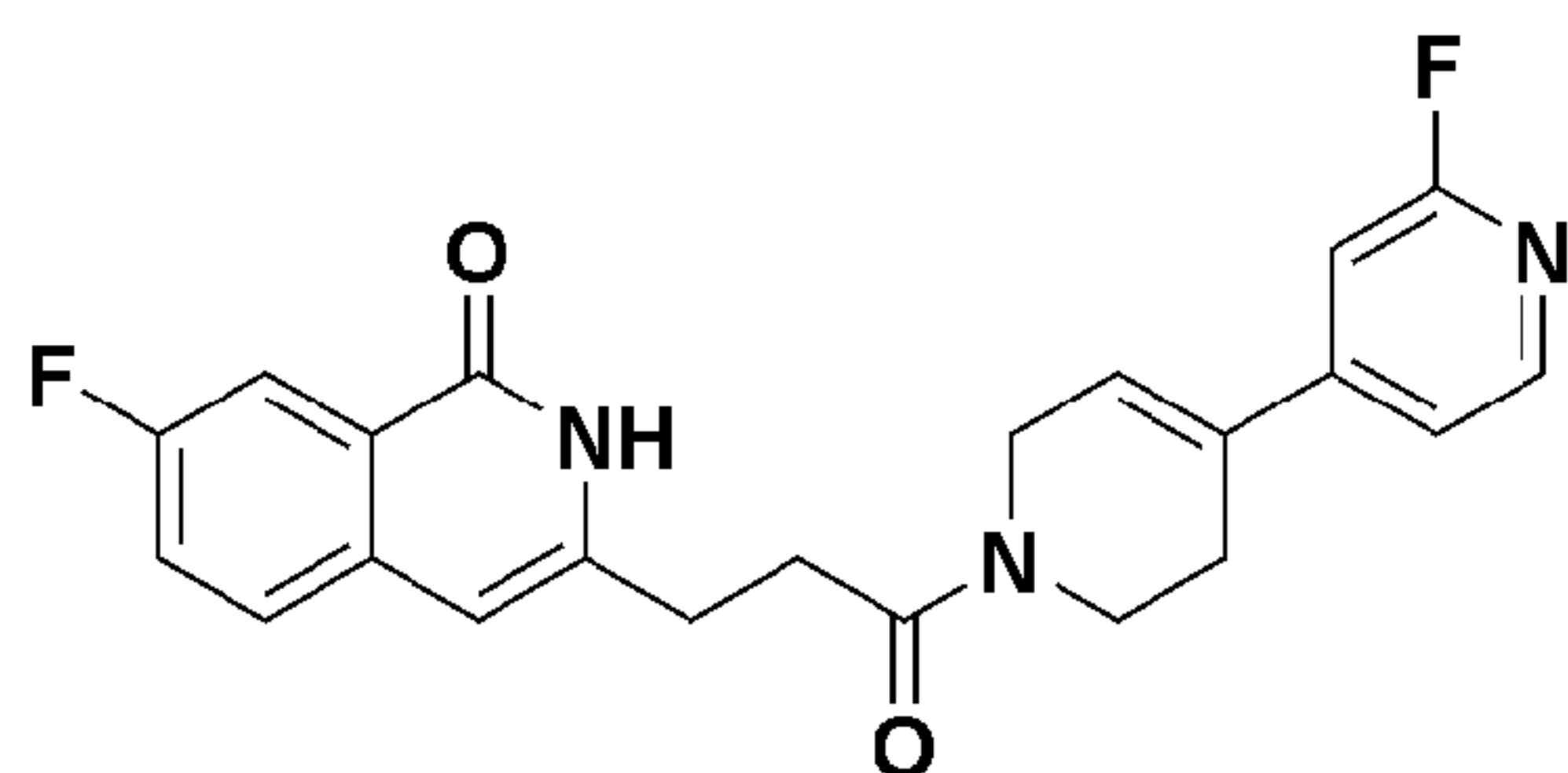
[1076] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.40 (br, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.51-7.30 (m, 4H) 6.92-6.89 (m, 2H) 6.28 (s, 1H) 3.85-3.84 (m, 2H) 3.62-3.61 (m, 2H) 3.29-3.27 (m, 4H) 2.93-2.88 (m, 2H) 2.80-2.77 (m, 2H)

[1077]

[1078] <실시예 119>

3-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1089]



[1090] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2'-플루오로-1,2,3,6-테트라히드로-4,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1091] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.66 (s, 1H) 8.16-8.15 (m, 1H) 7.98-7.95 (m, 1H)

7.47-7.42 (m, 1H) 7.35-7.33 (m, 1H) 7.13-7.12 (m, 1H) 6.84-6.81 (m, 1H) 6.38-6.22

(m, 2H) 4.37-4.36 (m, 1H) 4.17-4.16 (m, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.71-3.67 (m, 1H)

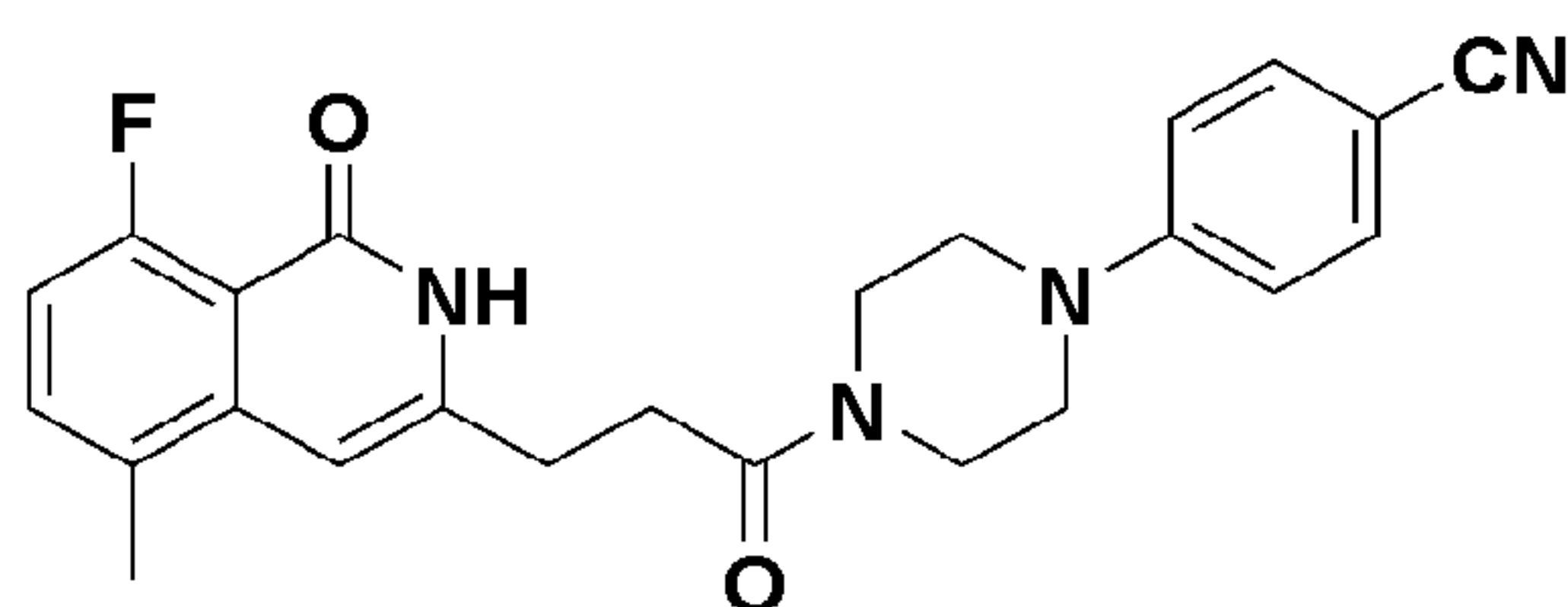
2.97-2.96 (m, 2H) 2.86-2.80 (m, 2H) 2.54-2.53 (m, 2H).

[1092]

[1093] <실시예 122>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1094]



[1095] 상기 실시예 68의 단계 1에서

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1096] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.82 (br, 1H) 7.53-7.50 (m, 2H) 7.38-7.34 (m, 1H)

6.93-6.82 (m, 3H) 6.36 (s, 1H) 3.84-3.83 (m, 2H) 3.68-3.66 (m, 2H) 3.40-3.34 (m, 4H)

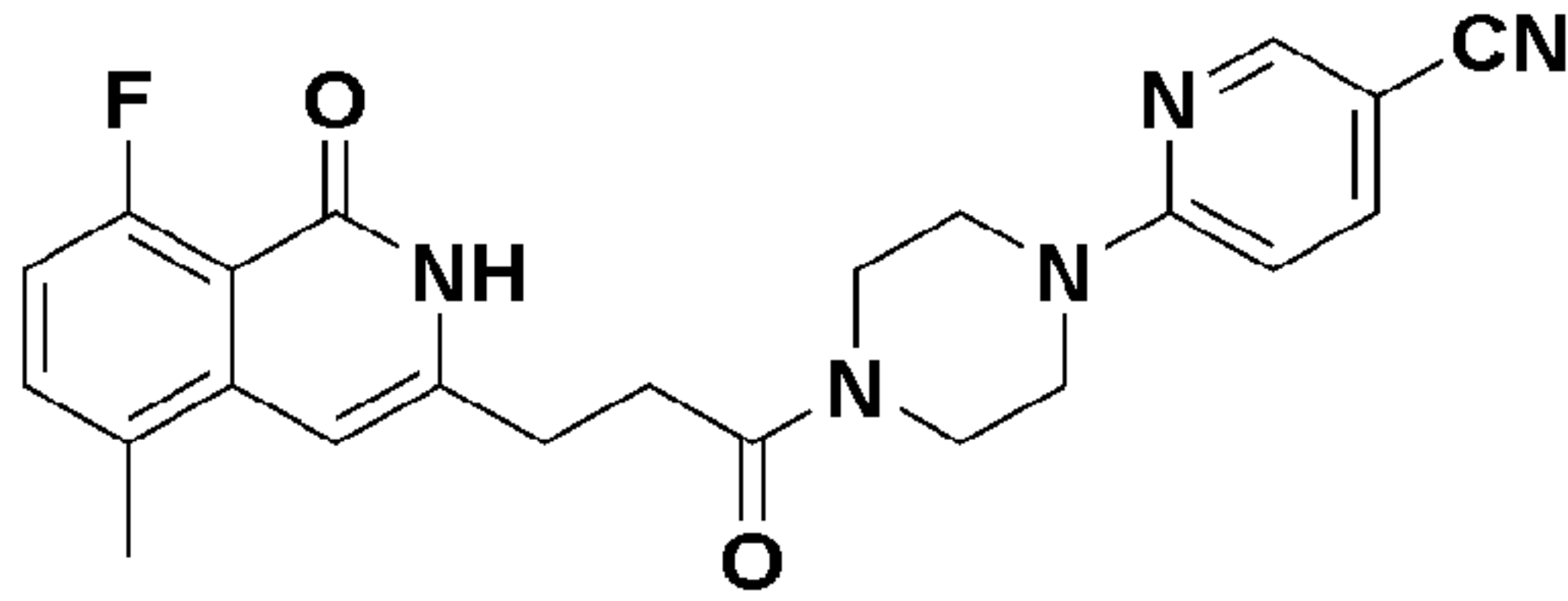
3.00-2.98 (m, 2H) 2.89-2.87 (m, 2H) 2.44 (s, 3H)

[1097]

[1098] <실시예 123>

6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 제조

[1099]



[1100] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

6-(피페라진-1-일)니코티노니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

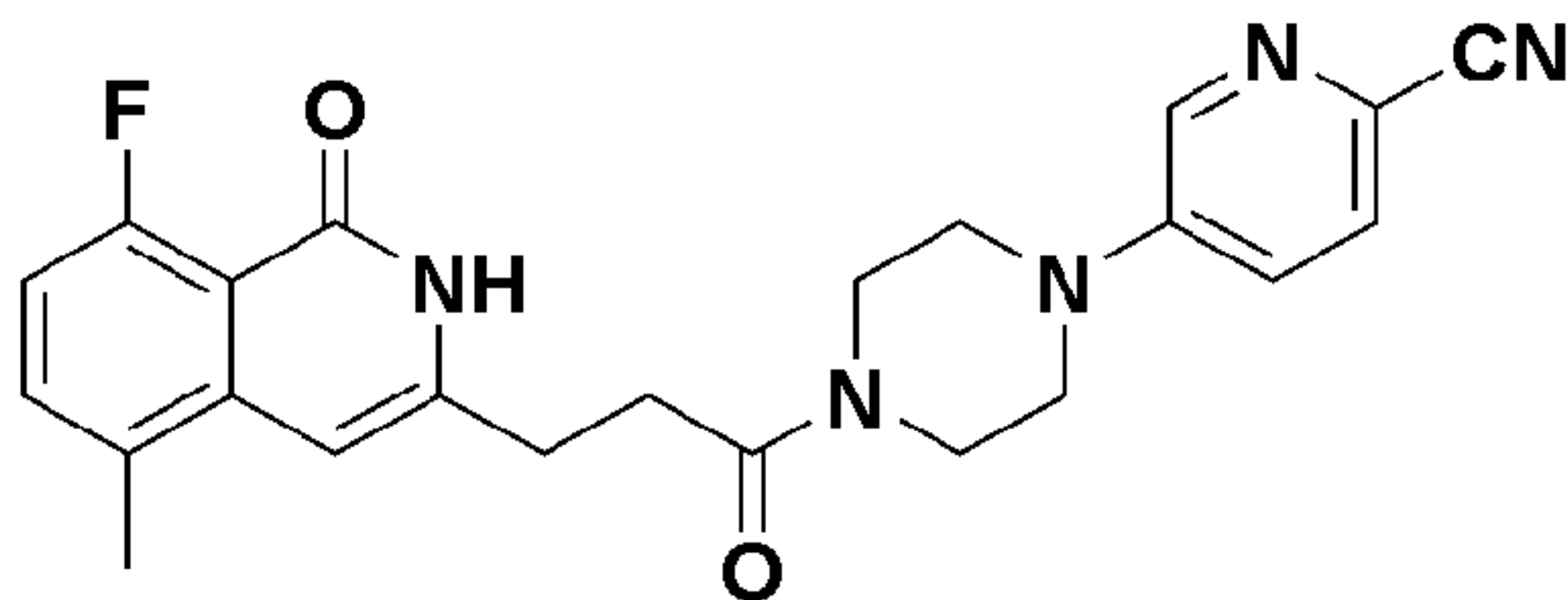
[1101] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.73 (br, 1H) 8.41 (s, 1H) 7.67-7.64 (m, 1H) 7.35-7.34 (m, 1H) 6.93-6.87 (m, 1H) 6.61-6.58 (m, 1H) 6.39 (s, 1H) 3.81-3.80 (m, 4H) 3.67-3.64 (m, 4H) 2.99-2.97 (m, 2H) 2.88-2.86 (m, 2H) 2.43 (s, 3H)

[1102]

[1103] <실시예 124>

5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[1104]



[1105] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

5-(피페라진-1-일)피콜리노니트릴히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

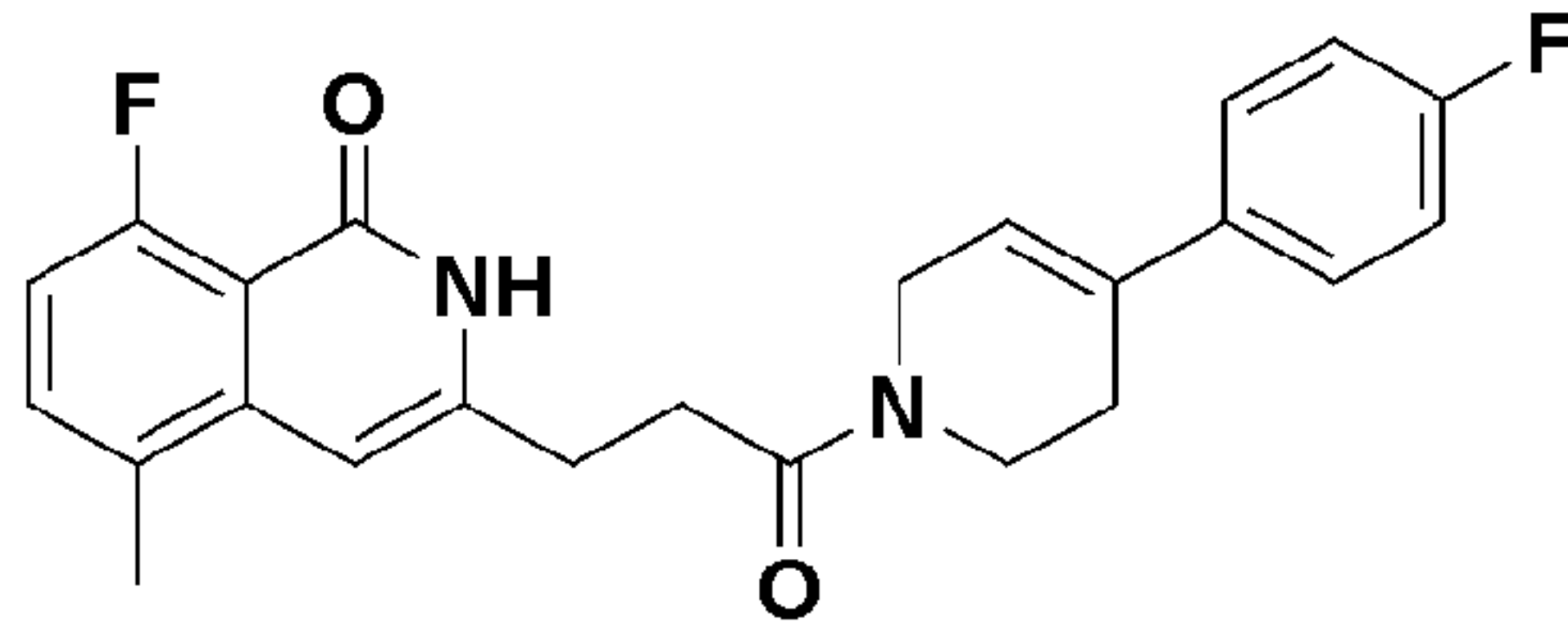
[1106] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.76 (br, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.55-7.52 (m, 1H) 7.39-7.35 (m, 1H) 7.07-7.06 (m, 1H) 6.94-6.87 (m, 1H) 6.37 (s, 1H) 3.87-3.86 (m, 2H) 3.72-3.70 (m, 2H) 3.42-3.41 (m, 4H) 3.20-2.98 (m, 2H) 2.87-2.85 (m, 2H) 2.44 (s, 3H)

[1107]

[1108] <실시예 125>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1109]



[1110] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

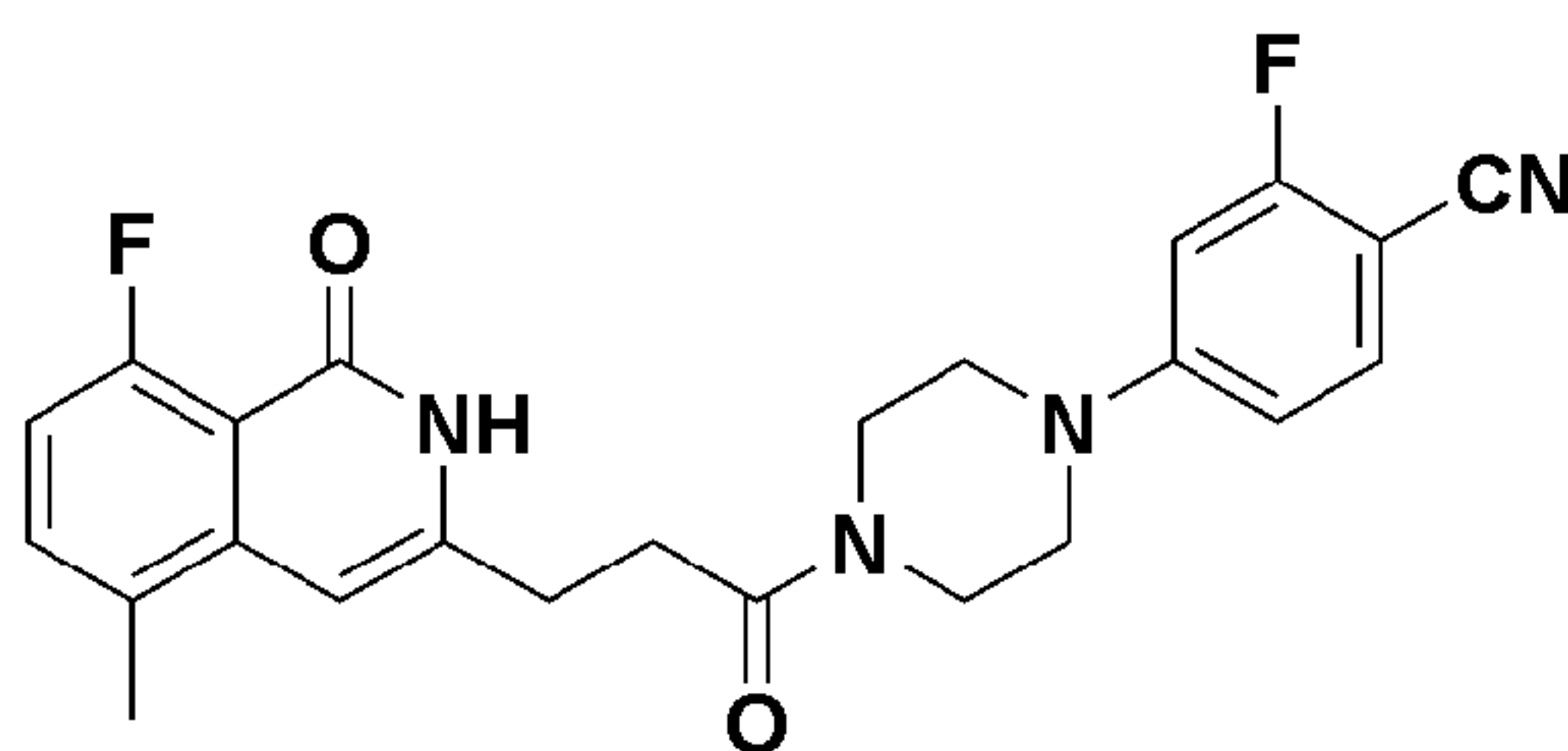
[1111] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.56 (br, 1H) 7.33-7.27 (m, 3H) 7.03-6.98 (m, 2H) 6.86-6.85 (m, 1H) 6.31 (s, 1H) 6.01-5.89 (m, 1H) 4.28-4.27 (m, 1H) 4.11-4.10 (m, 1H) 3.89-3.85 (m, 1H) 3.68-3.65 (m, 1H) 2.98-2.96 (m, 2H) 2.87-2.79 (m, 2H) 2.52-2.51 (m, 2H) 2.42 (s, 3H)

[1112]

[1113] <실시예 126>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1114]



[1115] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

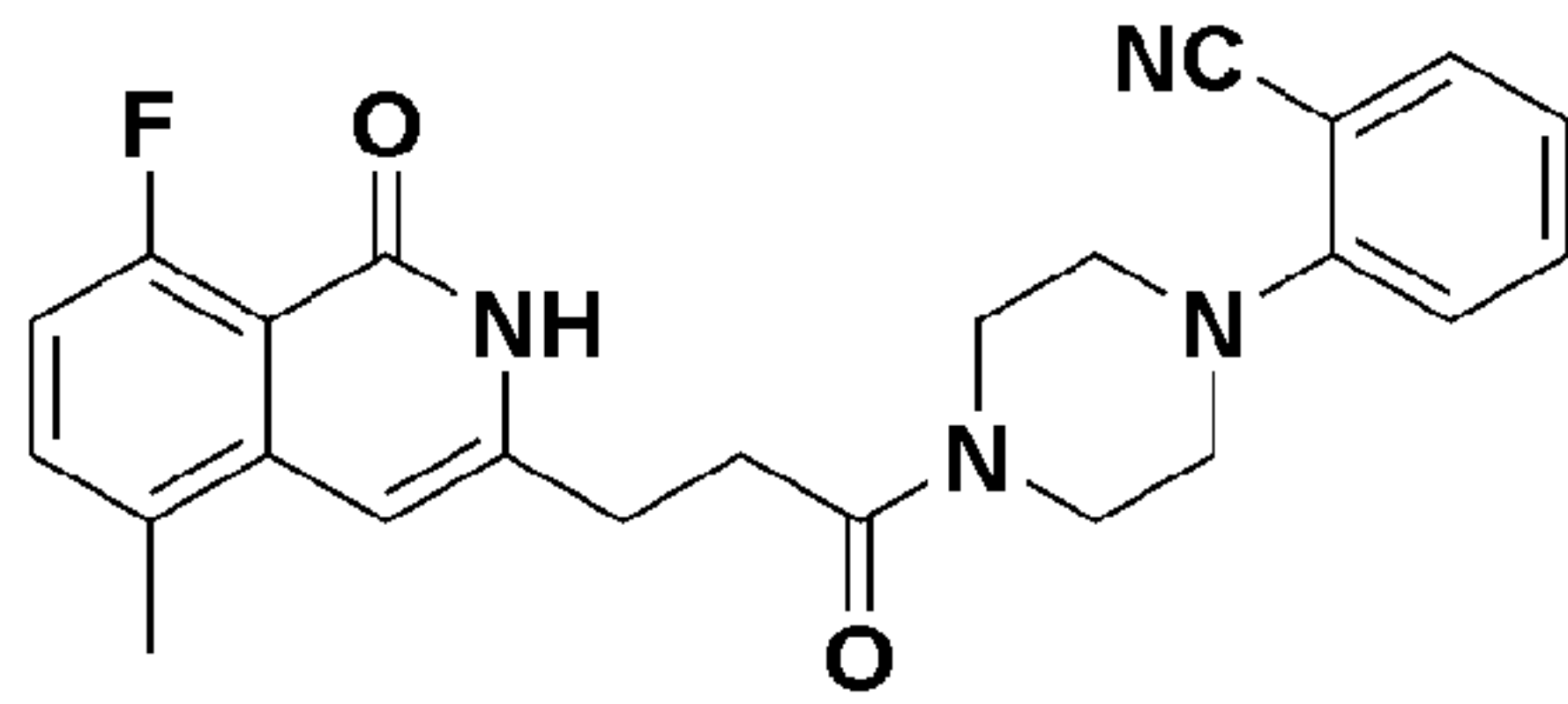
[1116] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.59 (br, 1H) 7.45-7.34 (m, 2H) 6.94-6.87 (m, 1H) 6.62-6.59 (m, 1H) 6.54-6.50 (m, 1H) 6.35 (s, 1H) 3.86-3.85 (m, 2H) 3.67-3.66 (m, 2H) 3.38-3.37 (m, 4H) 2.99-2.98 (m, 2H) 2.86-2.84 (m, 2H) 2.43 (s, 3H)

[1117]

[1118] <실시예 127>

2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1119]



[1120] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-(피페라진-1-일)벤조니트릴히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1121] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.69 (br, 1H) 7.60-7.57 (m, 1H) 7.53-7.48 (m, 1H)

7.37-7.33 (m, 1H) 7.09-7.04 (m, 1H) 6.98-6.89 (m, 2H) 6.35 (s, 1H) 3.90-3.87 (m, 2H)

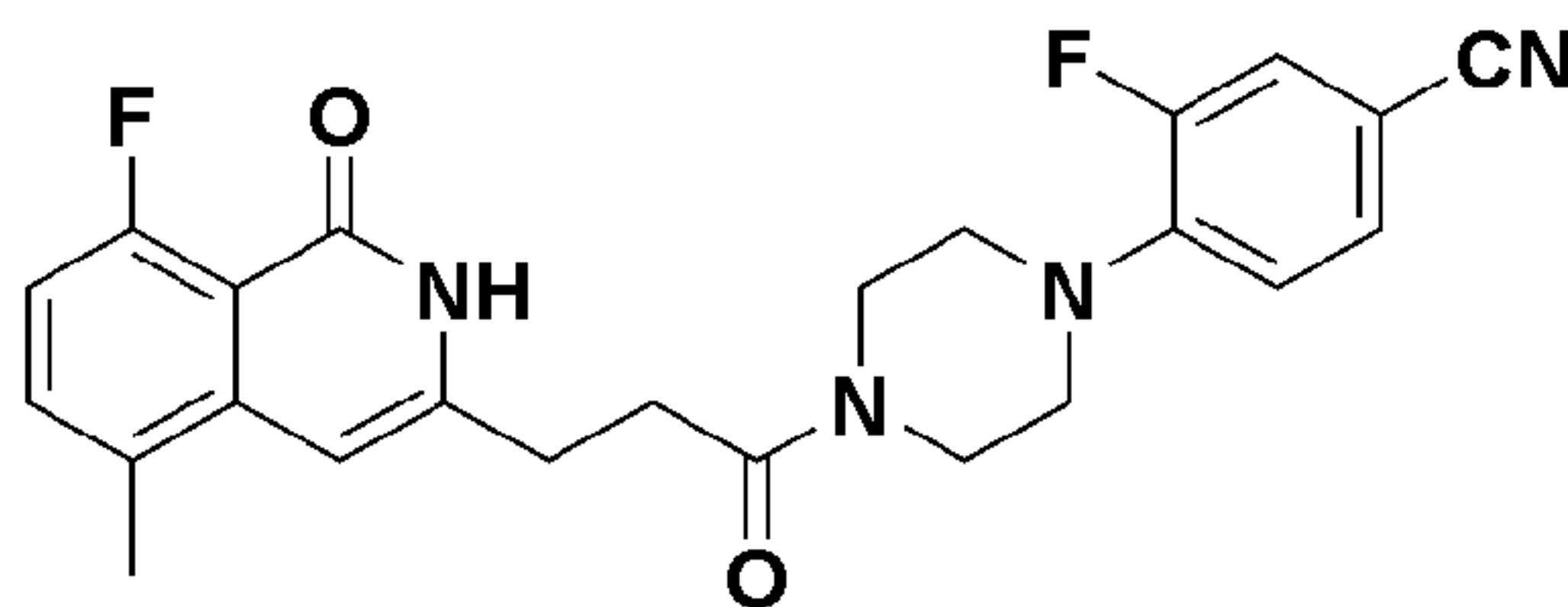
3.72-3.70 (m, 2H) 3.17-3.16 (m, 4H) 3.01-2.97 (m, 2H) 2.86-2.82 (m, 2H) 2.43 (s, 3H)

[1122]

[1123] <실시예 128>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1124]



[1125] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1126] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.38 (br, 1H) 7.38-7.20 (m, 3H) 6.95-6.86 (m, 2H)

6.32 (s, 1H) 3.86-3.85 (m, 2H) 3.64-3.63 (m, 2H) 3.18-3.17 (m, 4H) 2.97-2.96 (m, 2H)

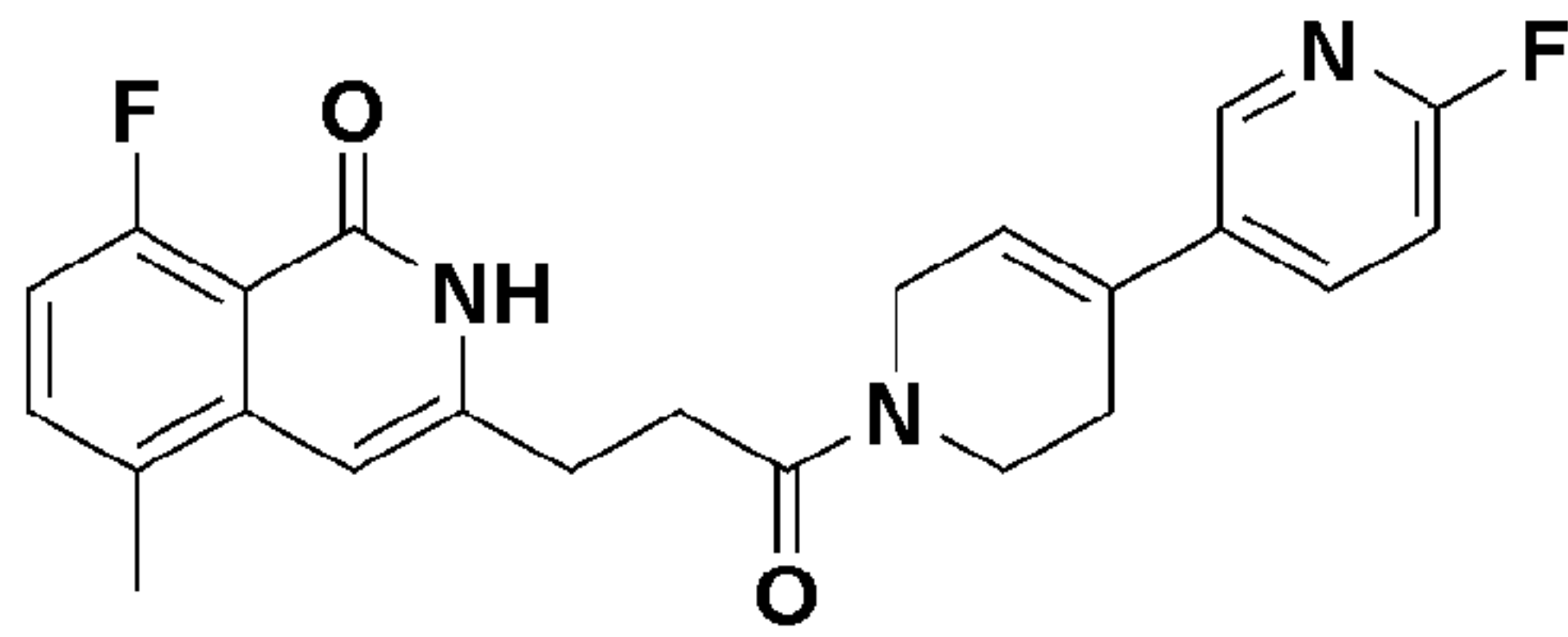
2.83-2.81 (m, 2H) 2.43 (s, 3H)

[1127]

[1128] <실시예 129>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1129]



[1130] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

6-플루오로-1',2',3',6'-테트라히드로-3,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1131] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.42 (br, 1H) 8.19-8.16 (m, 1H) 7.73-7.72 (m, 1H)

7.34-7.33 (m, 1H) 6.92-6.90 (M, 2H) 6.32 (s, 1H) 6.10-5.97 (m, 1H) 4.32-4.31 (m, 1H)

4.14-4.13 (m, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.71-3.68 (m, 1H) 2.99-2.98 (m, 2H) 2.85-2.83

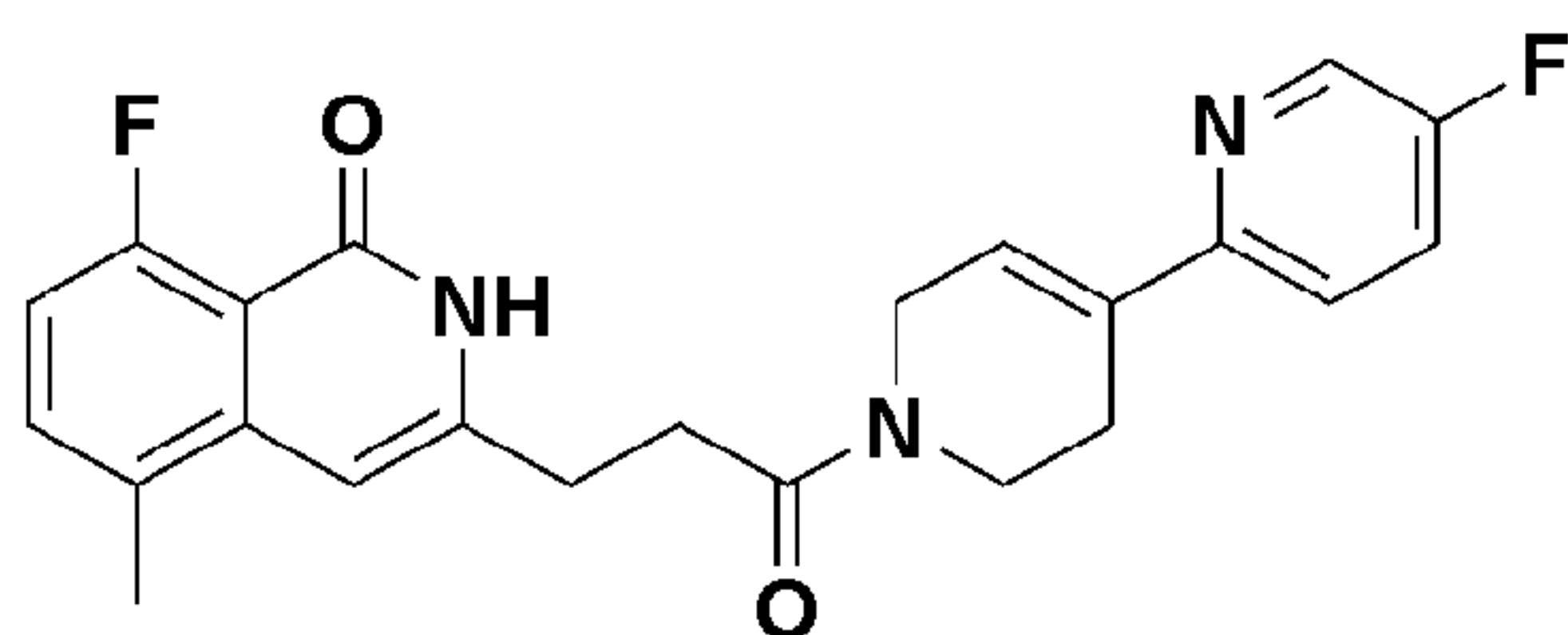
(m, 2H) 2.53-2.52 (m, 2H) 2.42 (s, 3H)

[1132]

[1133] <실시예 130>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1134]



[1135] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

5-플루오로-1',2',3',6'-테트라히드로-2,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1136] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.31 (br, 1H) 8.39 (s, 1H) 7.39-7.33 (m, 2H) 6.93-6.87

(m, 1H) 6.52-6.48 (m, 1H) 6.29 (s, 1H) 4.35-4.34 (m, 1H) 4.16-4.15 (m, 1H) 3.90-3.88

(m, 1H) 3.66-3.64 (m, 1H) 2.97-2.95 (m, 2H) 2.85-2.81 (m, 2H) 2.70-2.64 (m, 2H)

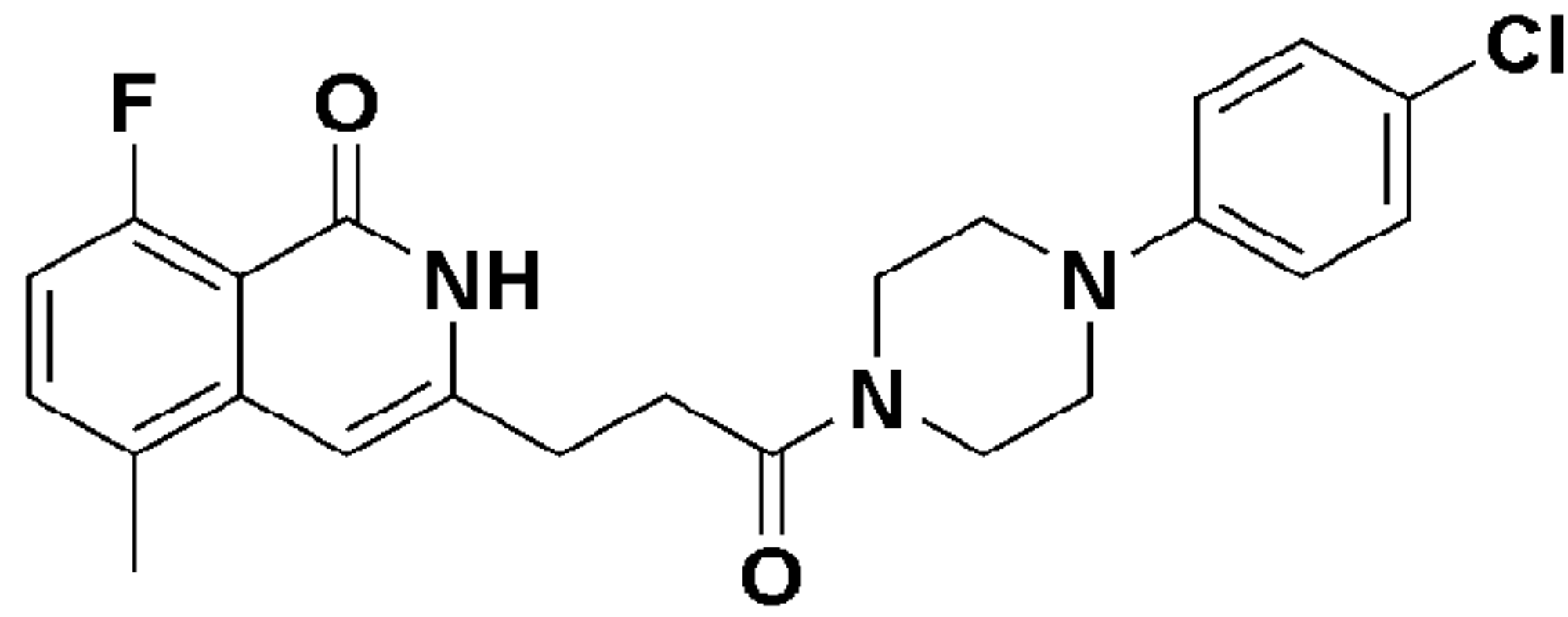
2.41 (s, 3H)

[1137]

[1138] <실시예 131>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1139]



[1140] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1-(4-클로로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1141] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.52 (br, 1H) 7.37-7.33 (m, 1H) 7.23-7.20 (m, 2H)

6.94-6.87 (m, 1H) 6.82-6.80 (m, 2H) 6.32 (s, 1H) 3.83-3.82 (m, 2H) 3.62-3.61 (m, 2H)

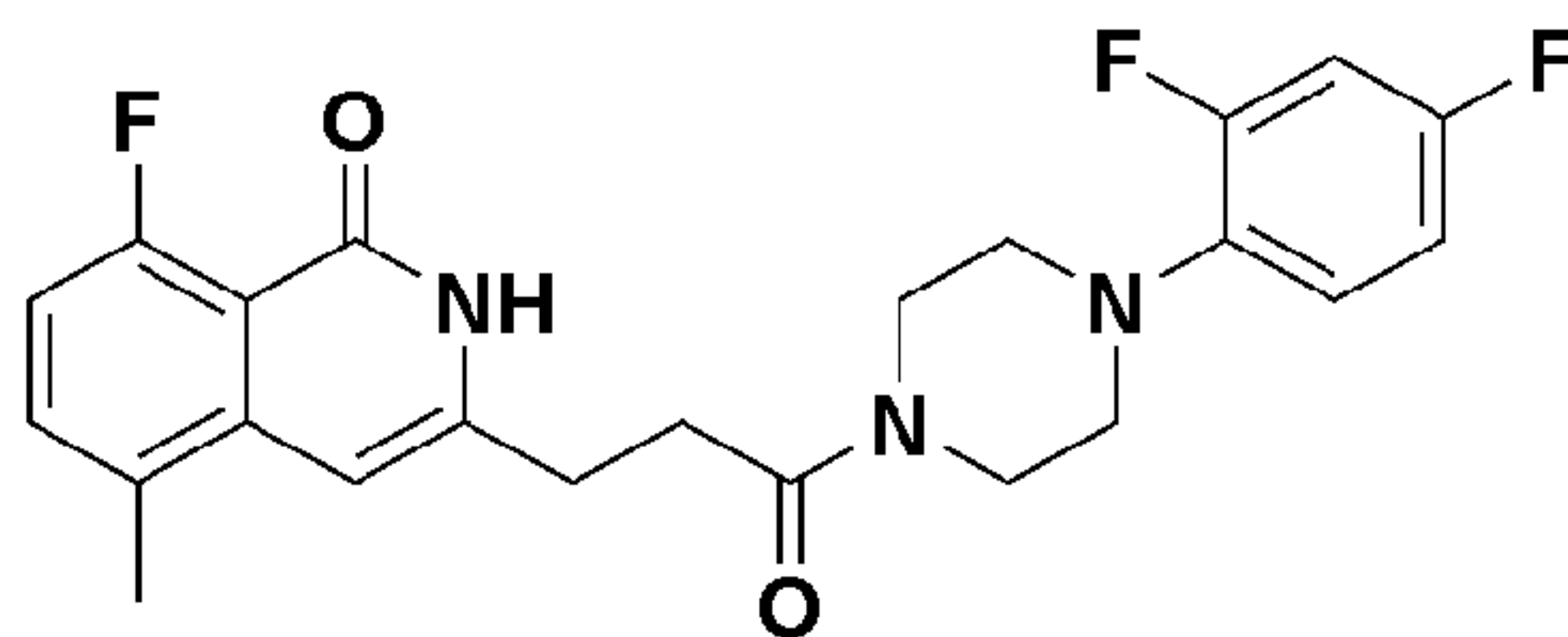
3.12-3.11 (m, 4H) 2.99-2.95 (m, 2H) 2.84-2.80 (m, 2H) 2.42 (s, 3H)

[1142]

[1143] <실시예 132>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1144]



[1145] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1146] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.91 (br, 1H) 7.38-7.33 (m, 1H) 6.94-6.78 (m, 4H)

6.36 (s, 1H) 3.83-3.82 (m, 2H) 3.66-3.65 (m, 2H) 2.98-2.96 (m, 6H) 2.88-2.86 (m, 2H)

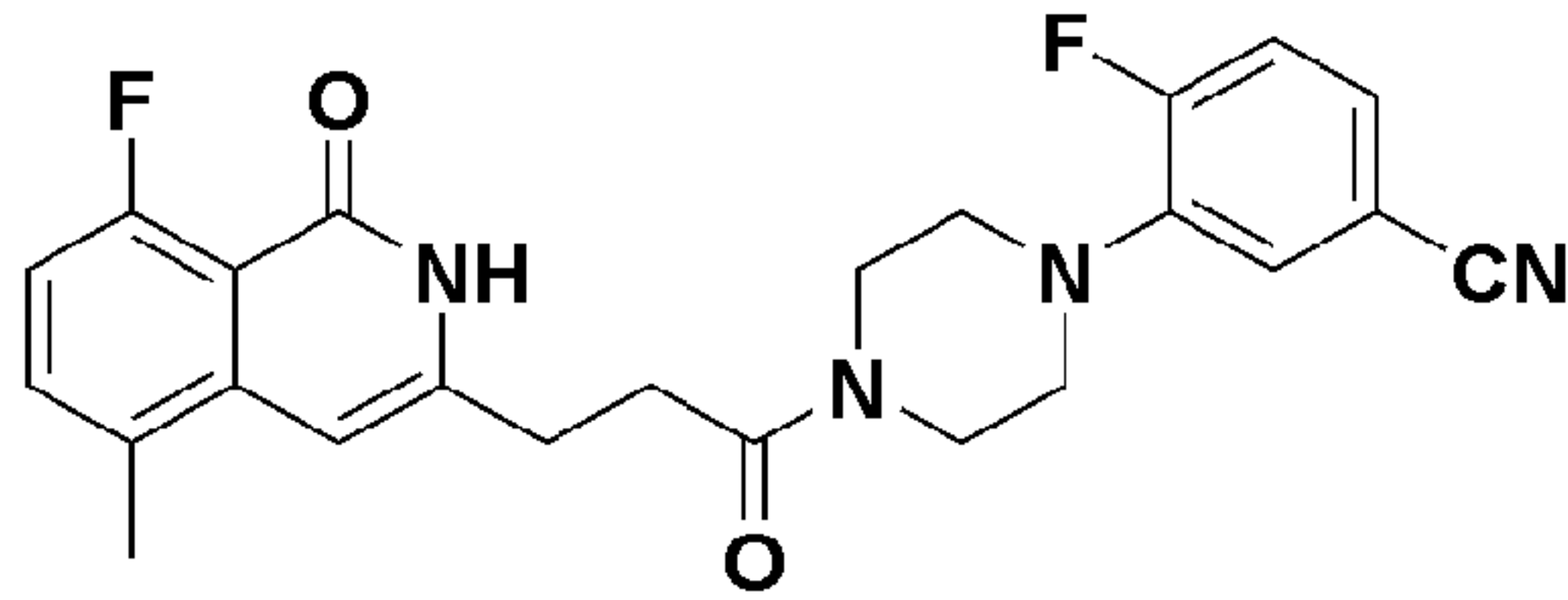
2.43 (s, 3H)

[1147]

[1148] <실시예 133>

4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1149]



[1150] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-3-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

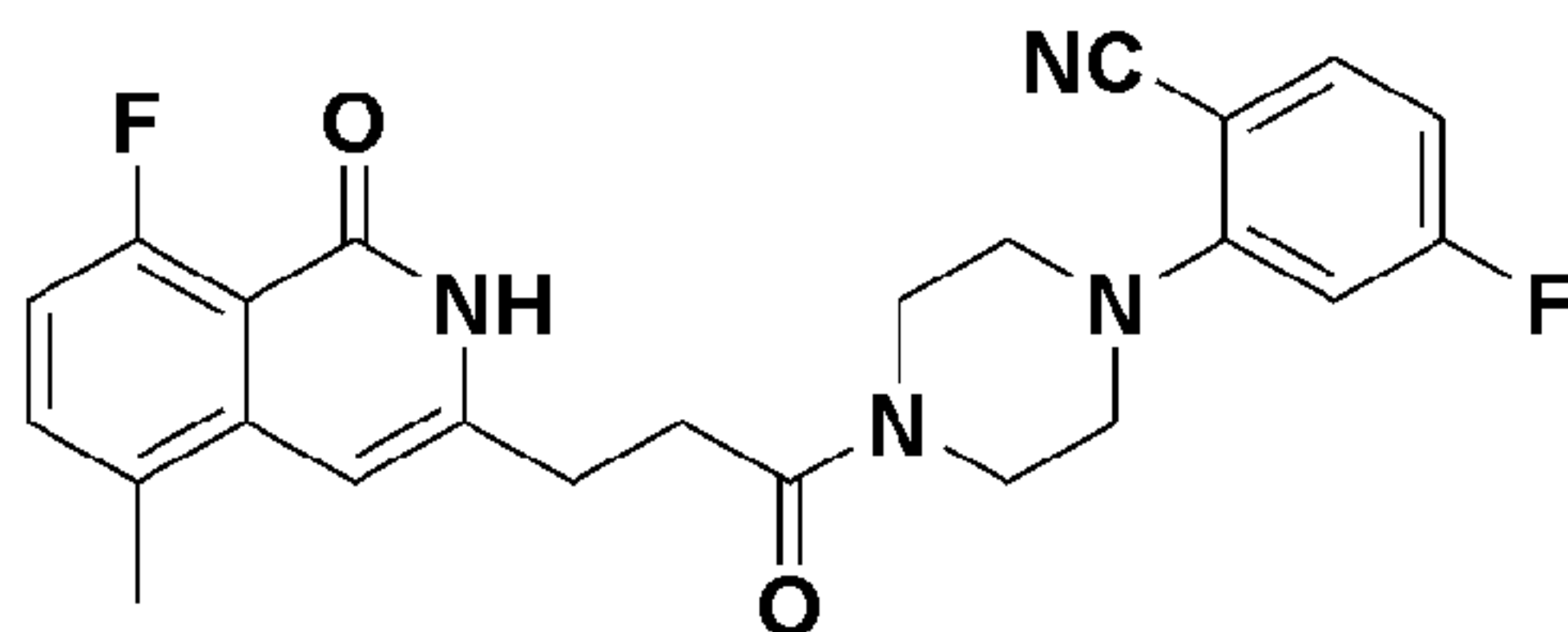
[1151] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (br, 1H) 7.47-7.43 (m, 4H) 7.03-6.98 (m, 1H) 6.38 (s, 1H) 3.63-3.62 (m, 4H) 3.03-3.02 (m, 4H) 2.77-2.78 (m, 4H) 2.38 (s, 3H)

[1152]

[1153] <실시예 134>

4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1154]



[1155] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

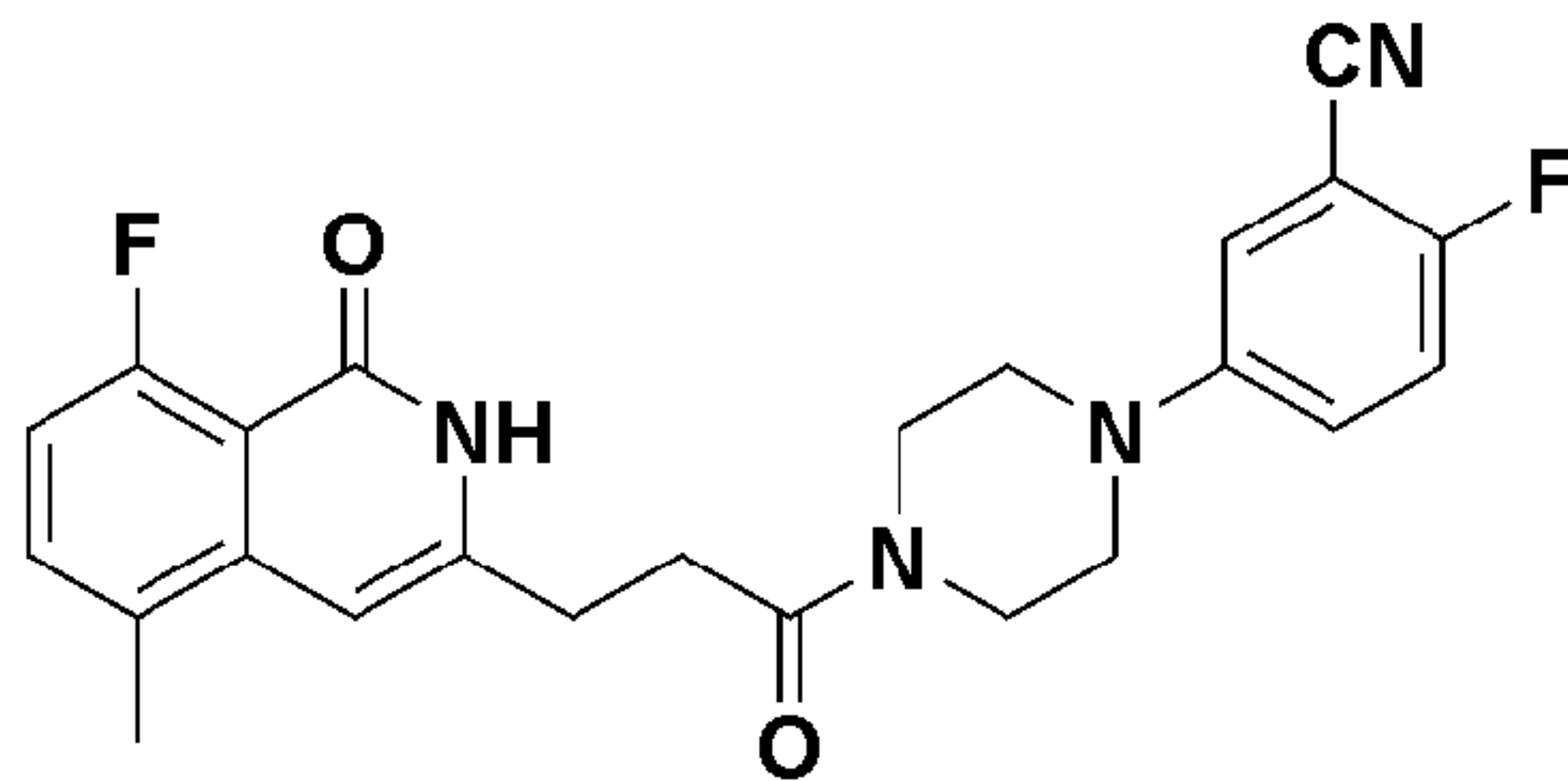
[1156] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (br, 1H) 7.84-7.79 (m, 1H) 7.48-7.44 (m, 1H) 7.03-6.94 (m, 3H) 6.38 (s, 1H) 3.66-3.65 (m, 4H) 3.19-3.13 (m, 4H) 2.78-2.72 (m, 4H) 2.38 (s, 3H)

[1157]

[1158] <실시예 135>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1159]



[1160] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

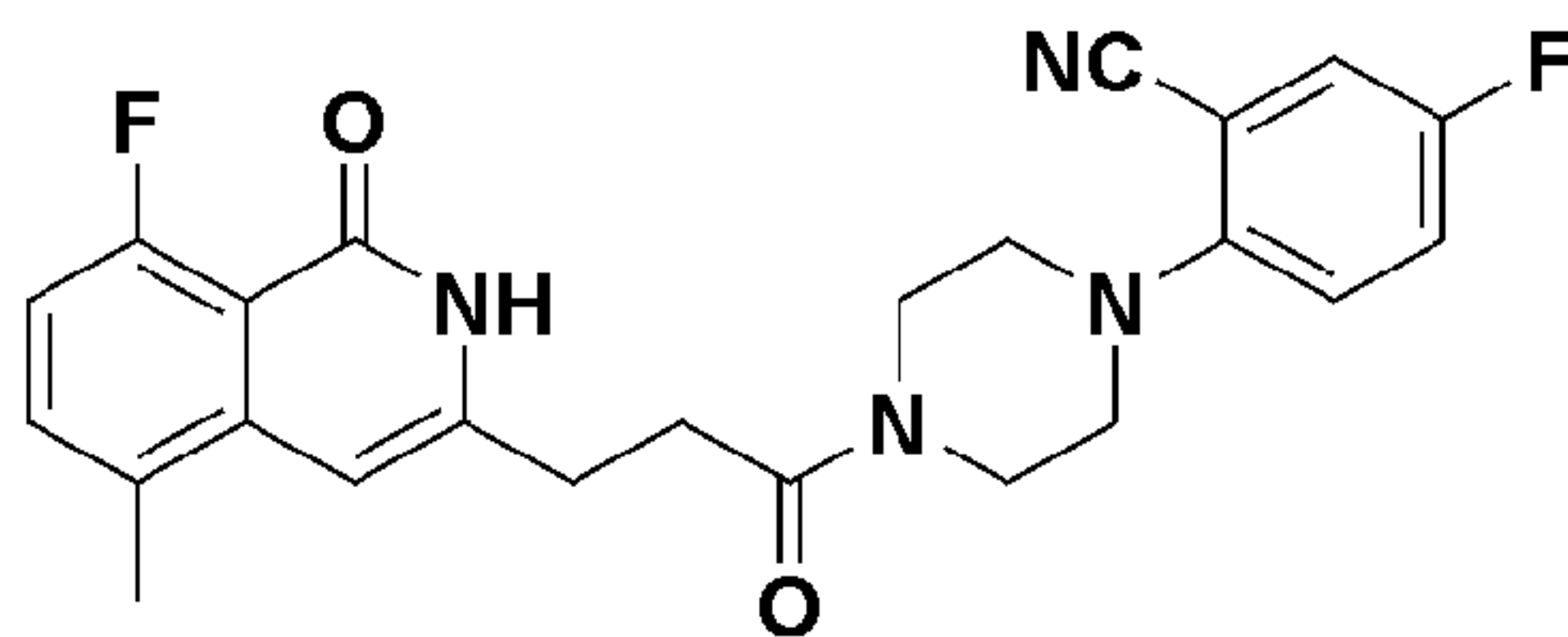
[1161] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (br, 1H) 7.47-7.35 (m, 4H) 7.02-6.95 (m, 1H) 6.37 (s, 1H) 3.61-3.60 (m, 4H) 3.17-3.12 (m, 4H) 2.78-2.77 (m, 4H) 2.37 (s, 3H)

[1162]

[1163] <실시예 136>

5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1164]



[1165] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

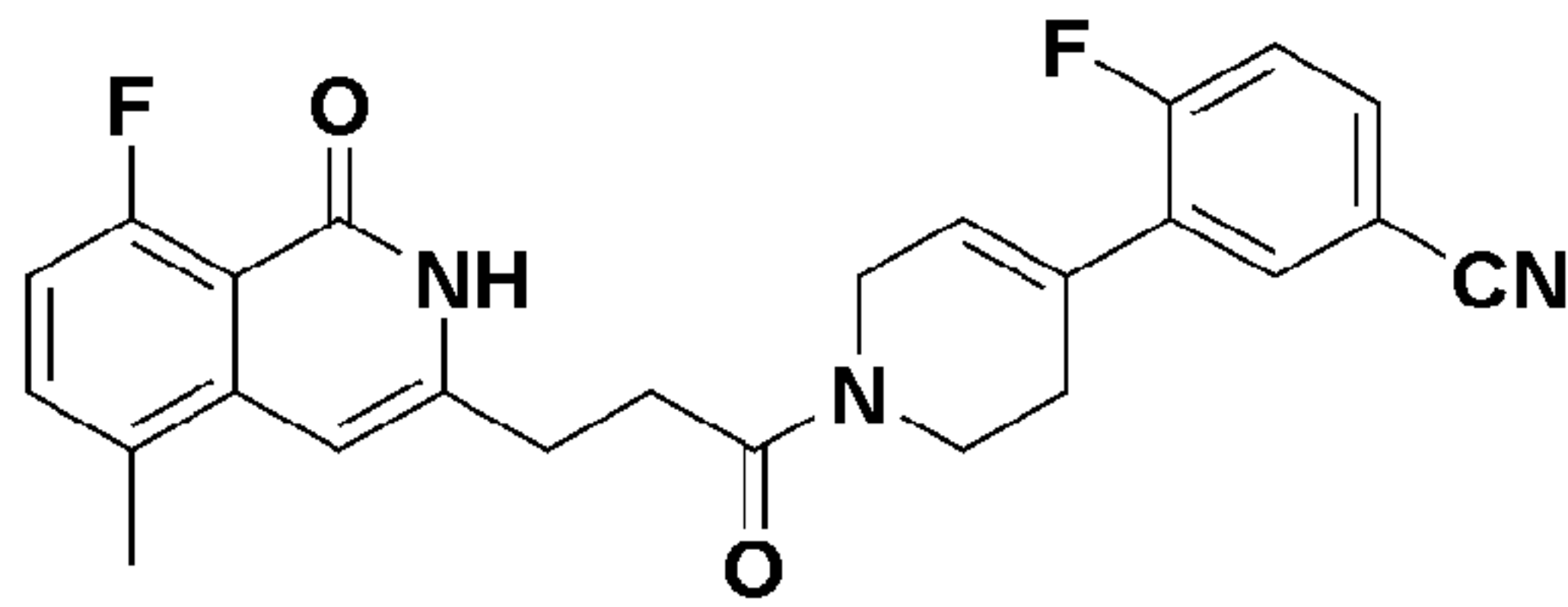
[1166] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.30 (br, 1H) 7.78-7.75 (m, 1H) 7.53-7.47 (m, 2H) 7.20-7.18 (m, 1H) 7.03-6.97 (m, 1H) 6.38 (s, 1H) 3.66 (m, 4H) 3.15-3.06 (m, 4H) 2.78-2.77 (m, 4H) 2.38 (s, 3H)

[1167]

[1168] <실시예 137>

4-플루오로-3-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1169]



[1170] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-3-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

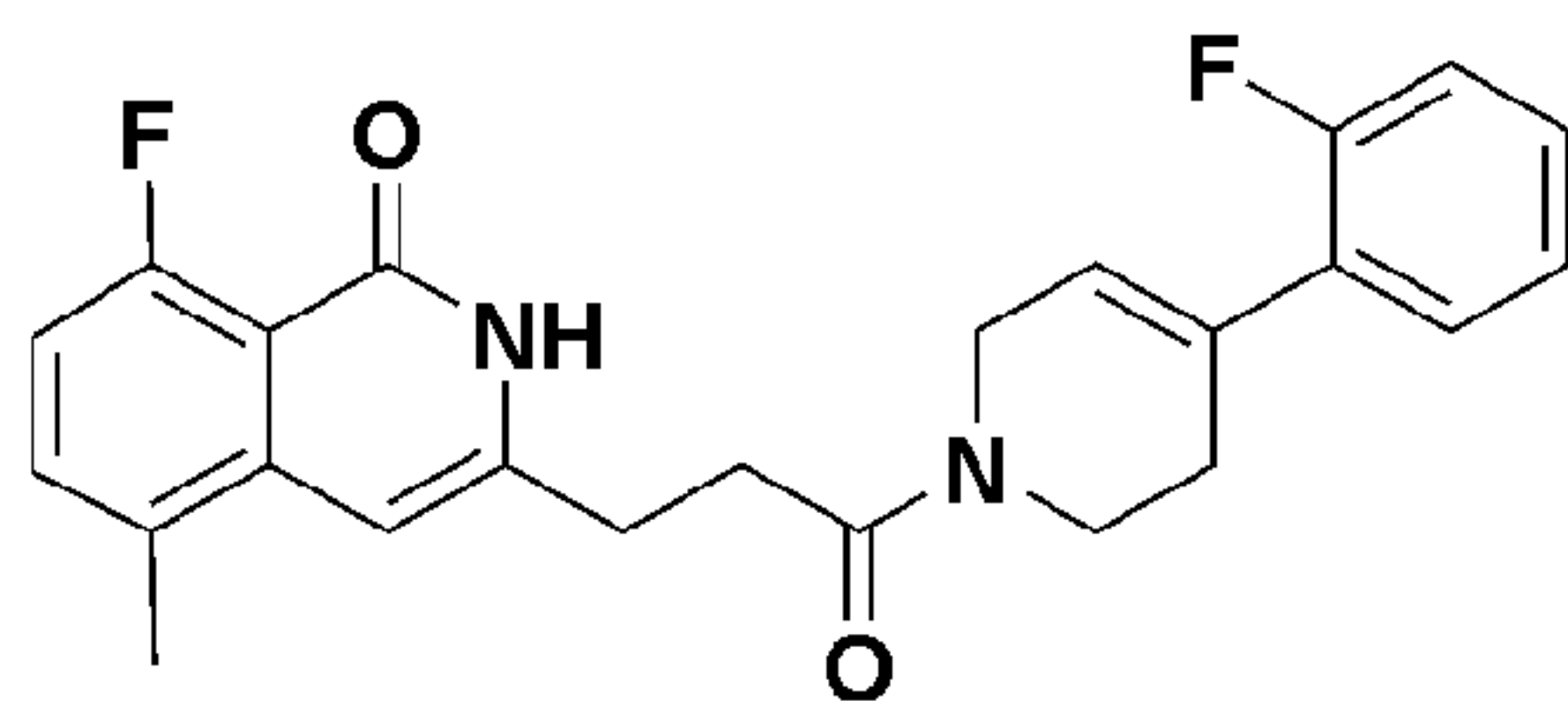
[1171] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.49 (br, 1H) 7.55-7.53 (m, 2H) 7.37-7.33 (m, 1H) 7.19-7.12 (m, 1H) 6.95-6.88 (m, 1H) 4.33-4.32 (m, 1H) 4.15-4.14 (m, 1H) 3.89-3.86 (m, 1H) 3.69-3.65 (m, 1H) 2.99-2.96 (m, 2H) 2.88-2.85 (m, 2H) 2.52-2.51 (m, 2H) 2.43 (s, 3H)

[1172]

[1173] <실시예 138>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1174]



[1175] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-(2-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

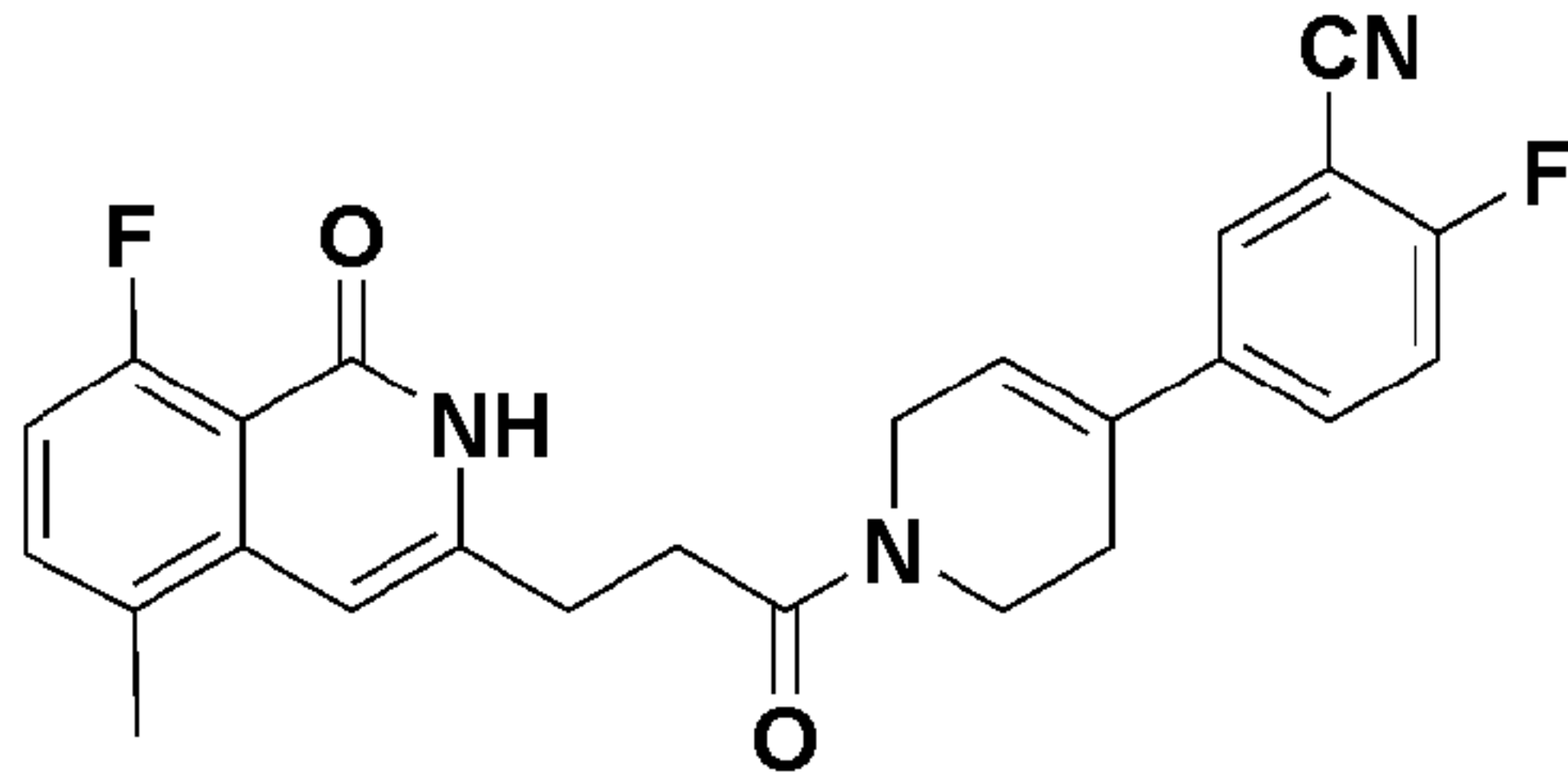
[1176] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.14 (br, 1H), 7.39-7.21(m, 3H), 7.12(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.09-7.05(m, 1H), 6.96-6.89(m, 1H), 6.29(s, 1H), 5.97-5.91(m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.89(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.64(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.97(t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 2.83-2.76(m, 2H), 2.56(m, 2H), 2.43(s, 3H)

[1177]

[1178] <실시예 139>

2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1179]



[1180] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

2-플루오로-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

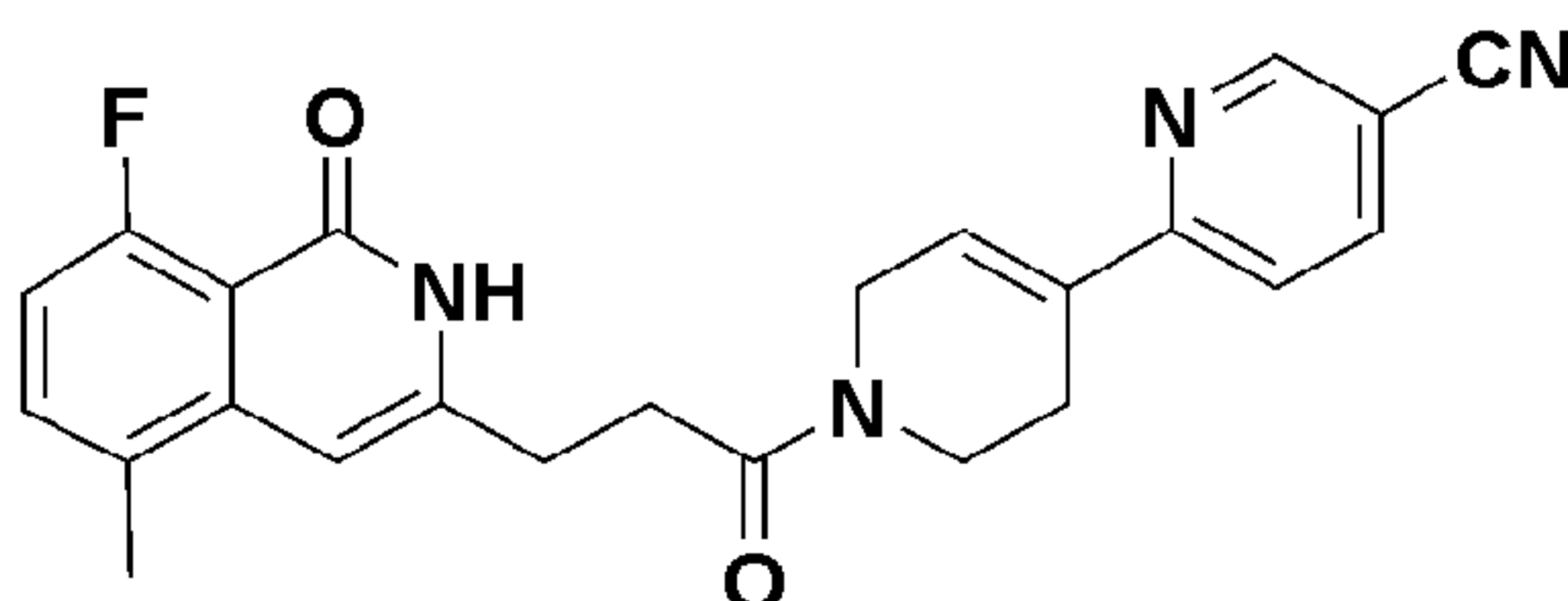
[1181] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.39(br, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.22-7.16(m, 1H), 6.95-6.87(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.11-5.97(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.14(m, 1H), 3.89(t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 3.69(t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.99(m, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.43(s, 3H)

[1182]

[1183] <실시예 140>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[1184]



[1185] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1186] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.52(br, 1H), 8.80(s, 1H), 7.92-7.89(m, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.32(m, 1H), 6.92-6.79(m, 2H), 6.32(s, 1H), 4.41(m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.69(m, 1H), 2.99-2.97(m, 2H), 2.87-2.85(m, 2H), 2.69-2.64(m, 2H), 2.42(s, 3H)

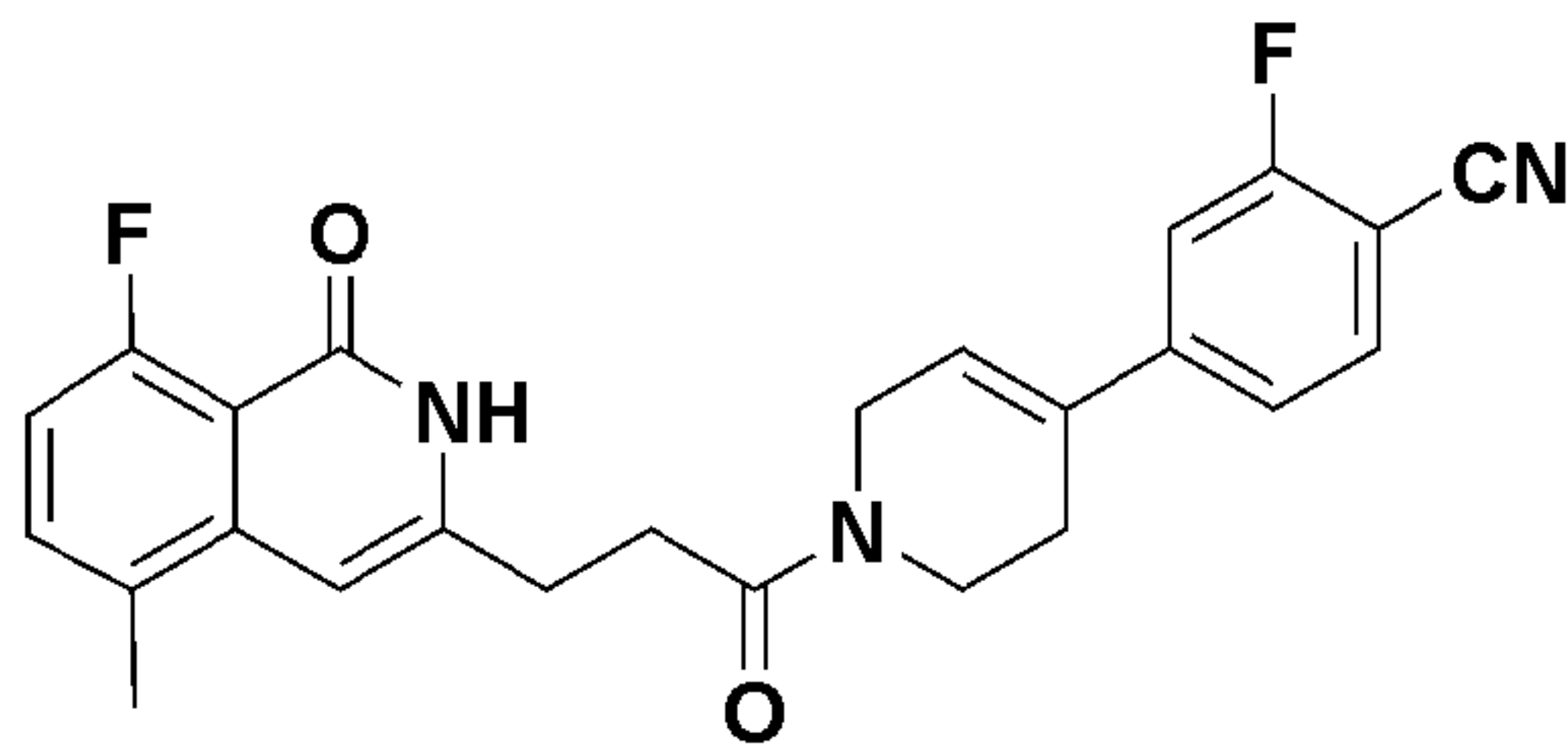
[1187]

[1188] <실시예 141>

2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프

로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1189]



[1190] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-플루오로-4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

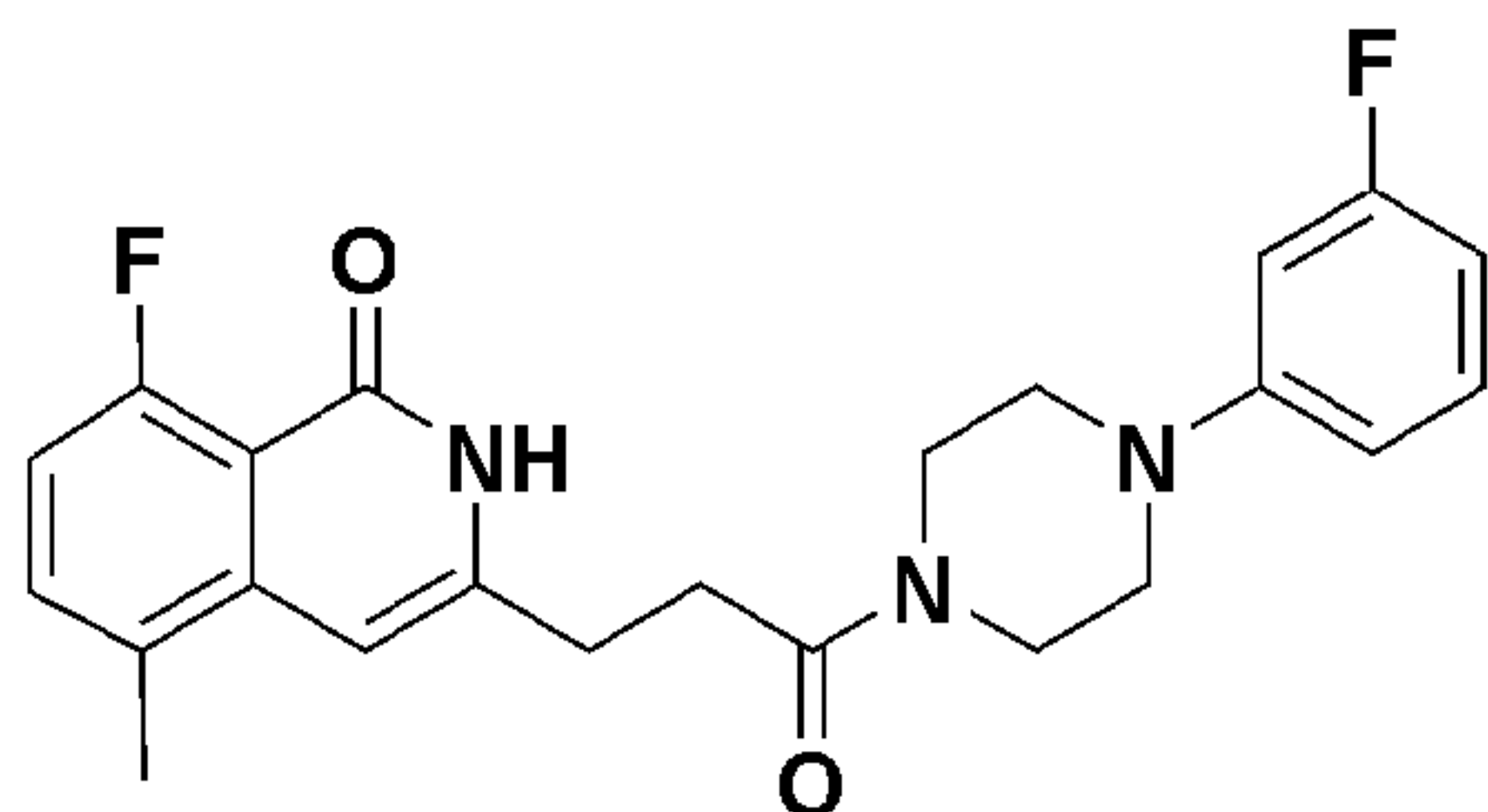
[1191] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.69(br, 1H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.22(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.11(m, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.34(s, 1H), 6.27-6.13(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.19(m, 1H), 3.88(t, 1H, $J = 4.5$ Hz), 3.70(t, 1H, $J = 4.5$ Hz), 3.00(m, 2H), 2.89-2.85(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.42(s, 3H)

[1192]

[1193] <실시예 142>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1194]



[1195] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1-(3-플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

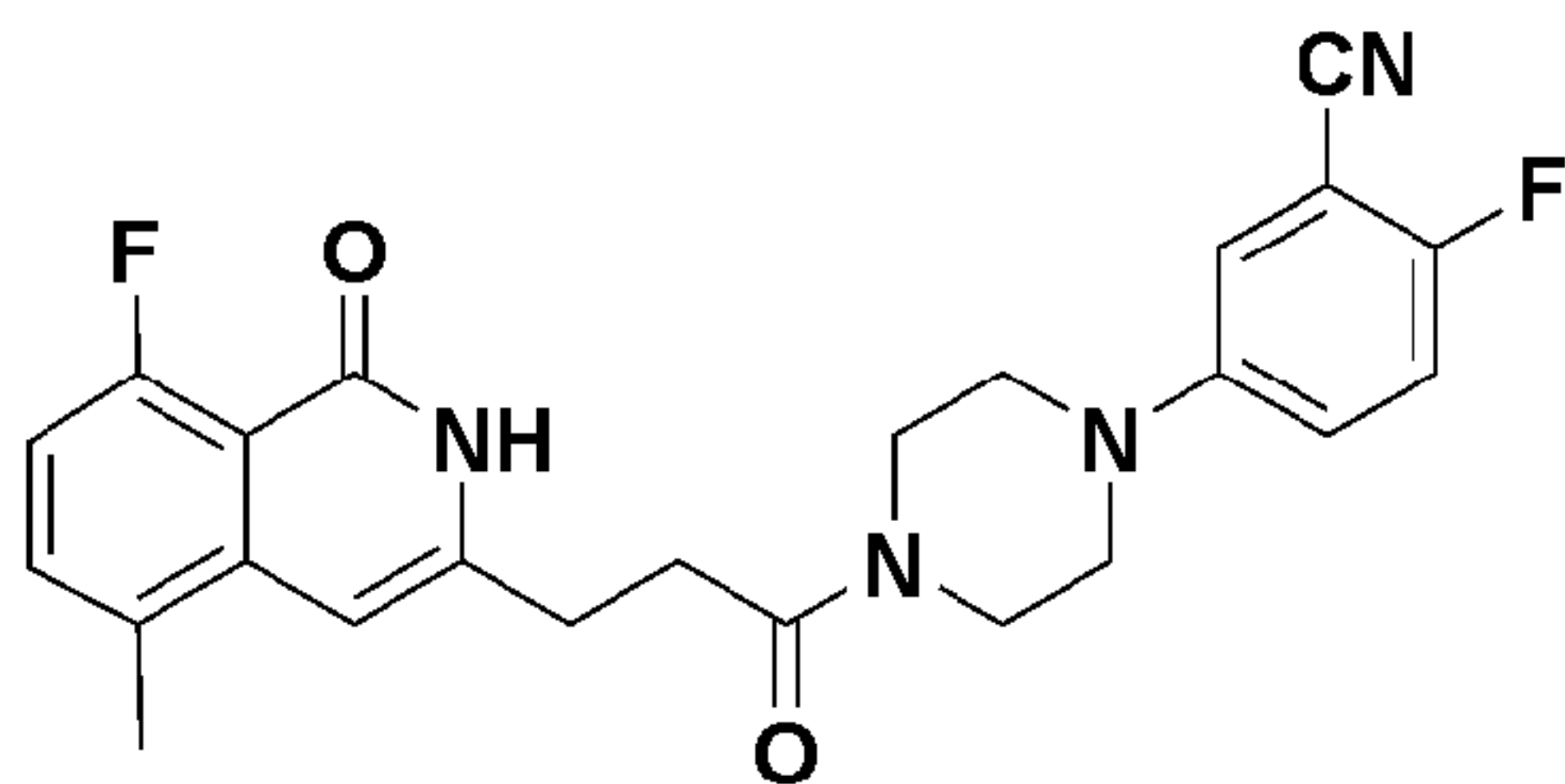
[1196] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.19 (br, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 7.20(q, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.94-6.87(m, 1H), 6.65-6.52(m, 3H), 6.39(s, 1H), 3.81(t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.66(t, 2H, $J = 4.7$ Hz), 3.19-3.12(m, 4H), 3.01(t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.90(t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.44(s, 3H)

[1197]

[1198] <실시예 143>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1199]



[1200] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

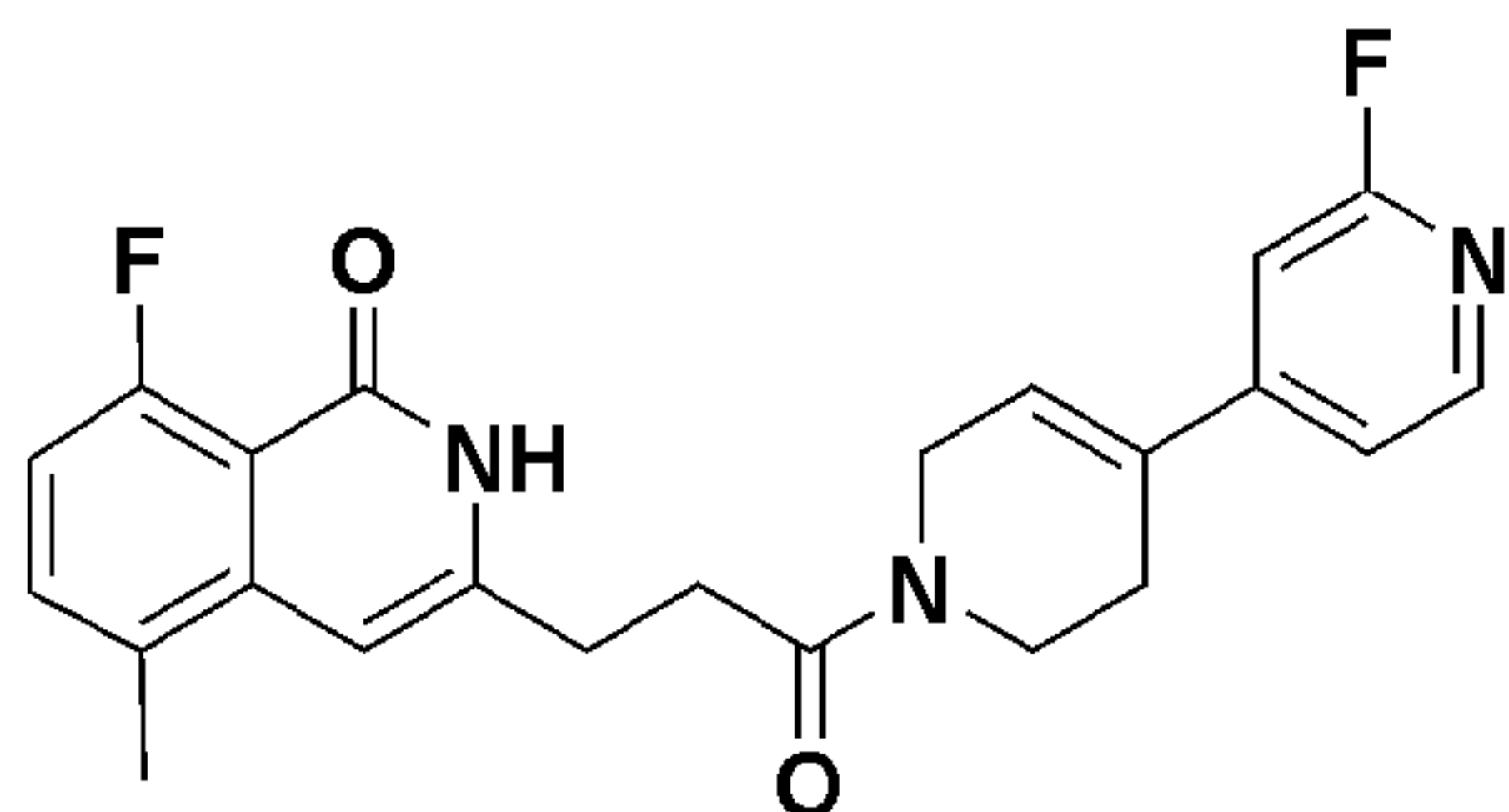
[1201] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.36 (br, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 6.94-6.87(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.81(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.75-6.71(m, 1H), 6.42(s, 1H), 3.82(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.24-3.22(m, 4H), 3.01-3.00(m, 2H), 2.96-2.94(m, 2H), 2.45(s, 3H)

[1202]

[1203] <실시예 144>

8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1204]



[1205] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2'-플루오로-1,2,3,6-테트라히드로-4,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

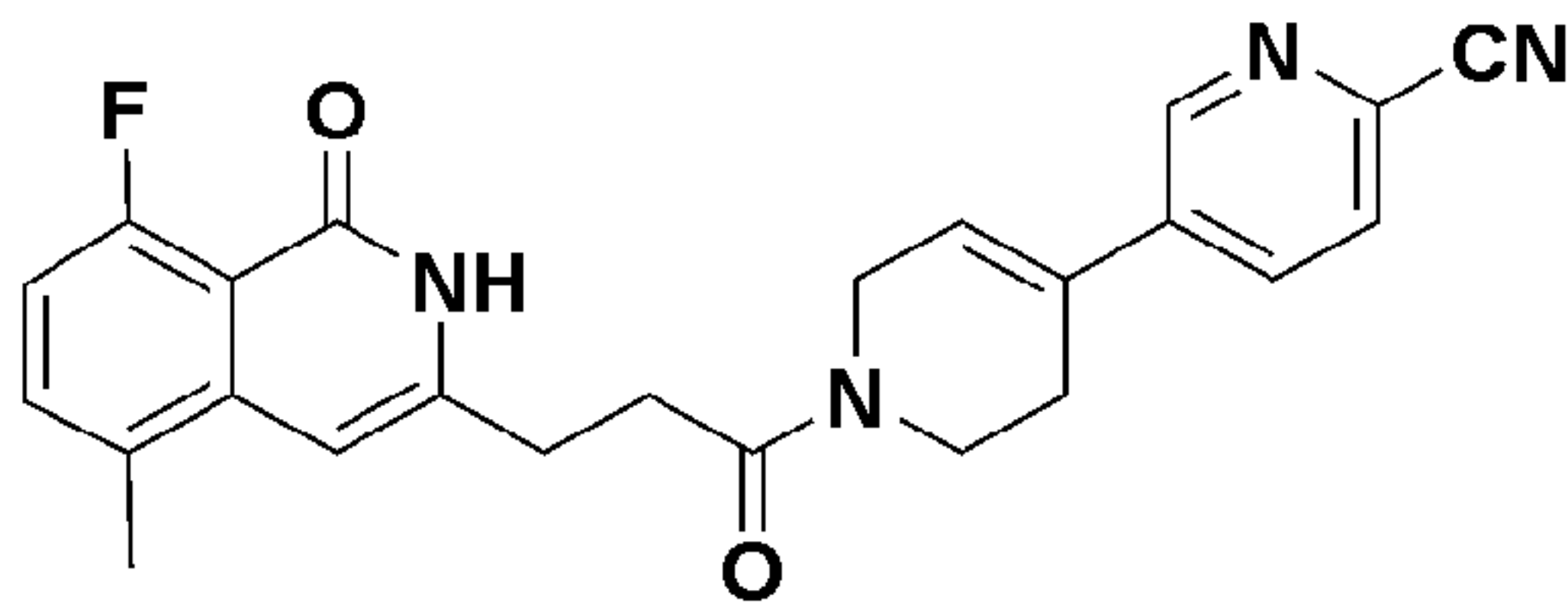
[1206] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.42(br, 1H), 8.17(d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.35-7.33(m, 1H), 7.13(d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 6.95-6.88(m, 1H), 6.82(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.38-6.23(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.90(t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 3.70(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.99(m, 2H), 2.88-2.82(m, 2H), 2.53(m, 2H), 2.43(s, 3H)

[1207]

[1208] <실시예 145>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴의 제조

[1209]



[1210] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

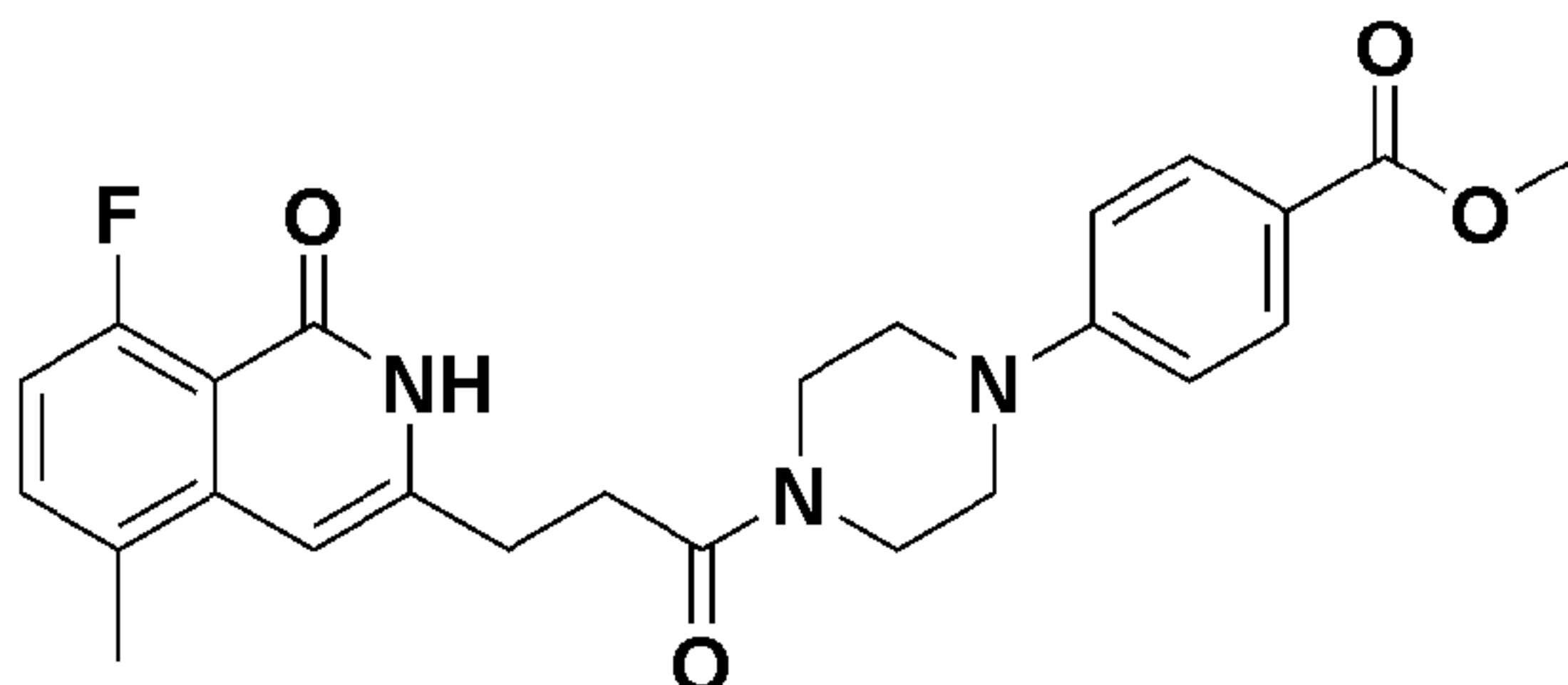
[1211] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.67(br, 1H), 8.70(s, 1H), 7.75-7.45(m, 2H), 7.36-7.34(m, 1H), 6.93-6.85(m, 1H), 6.35-6.19(m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 1H), 3.92(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.74(t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.01-2.99(m, 2H), 2.92-2.86(m, 2H), 2.56(m, 2H), 2.43(s, 3H)

[1212]

[1213] <실시예 146> 메틸

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조에이트의 제조

[1214]



[1215] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여 메틸

4-(피페라진-1-일)벤조에이트 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

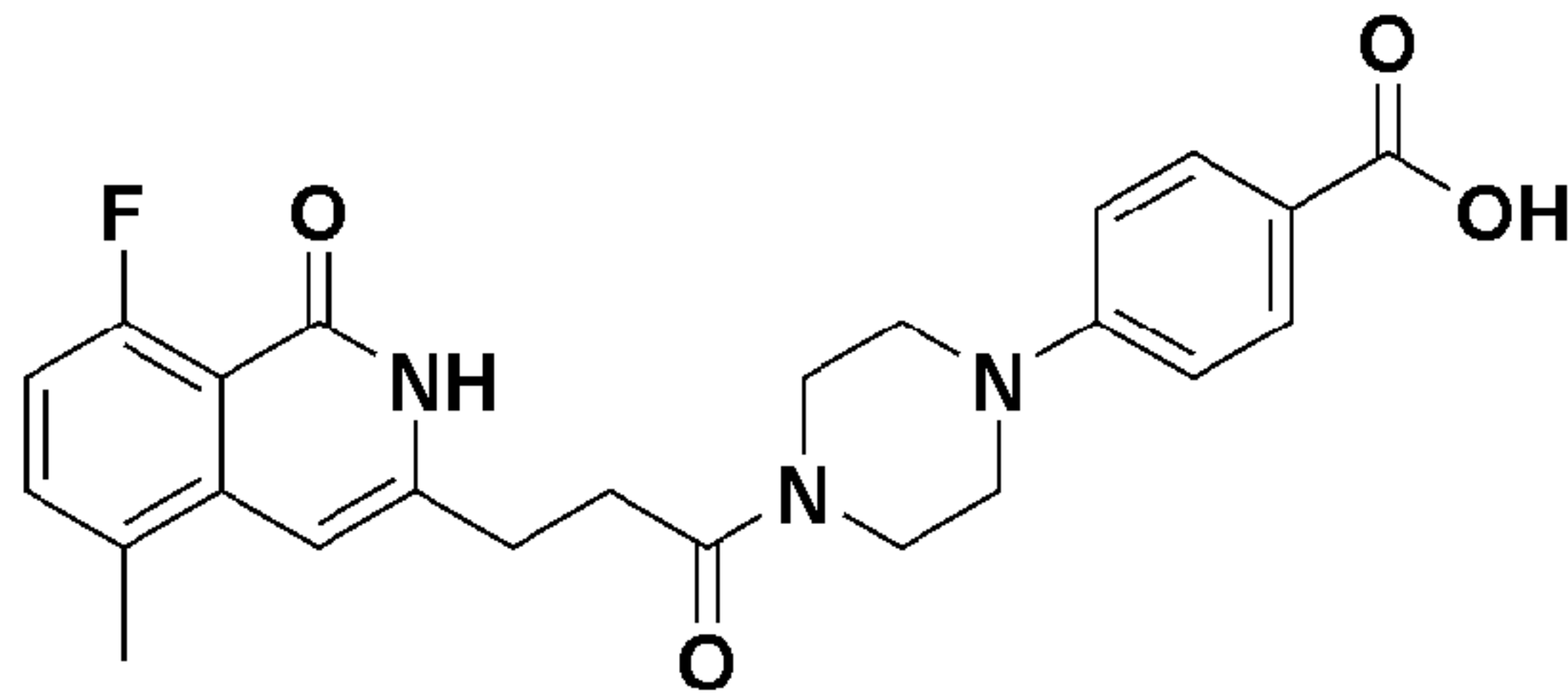
[1216] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.97(br, 1H), 7.97-7.91(m, 2H), 7.38-7.34(m, 1H), 6.93-6.87(m, 1H), 6.84-6.81(m, 2H), 6.37(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.83(t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.67(t, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.34-3.32(m, 4H), 3.00(t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.88(t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.43(s, 3H)

[1217]

[1218] <실시예 147>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조익애시드의 제조

[1219]



[1220] 상기 실시예 19에서 사용한 메틸

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조에이트를 대신하여 메틸

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 19에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

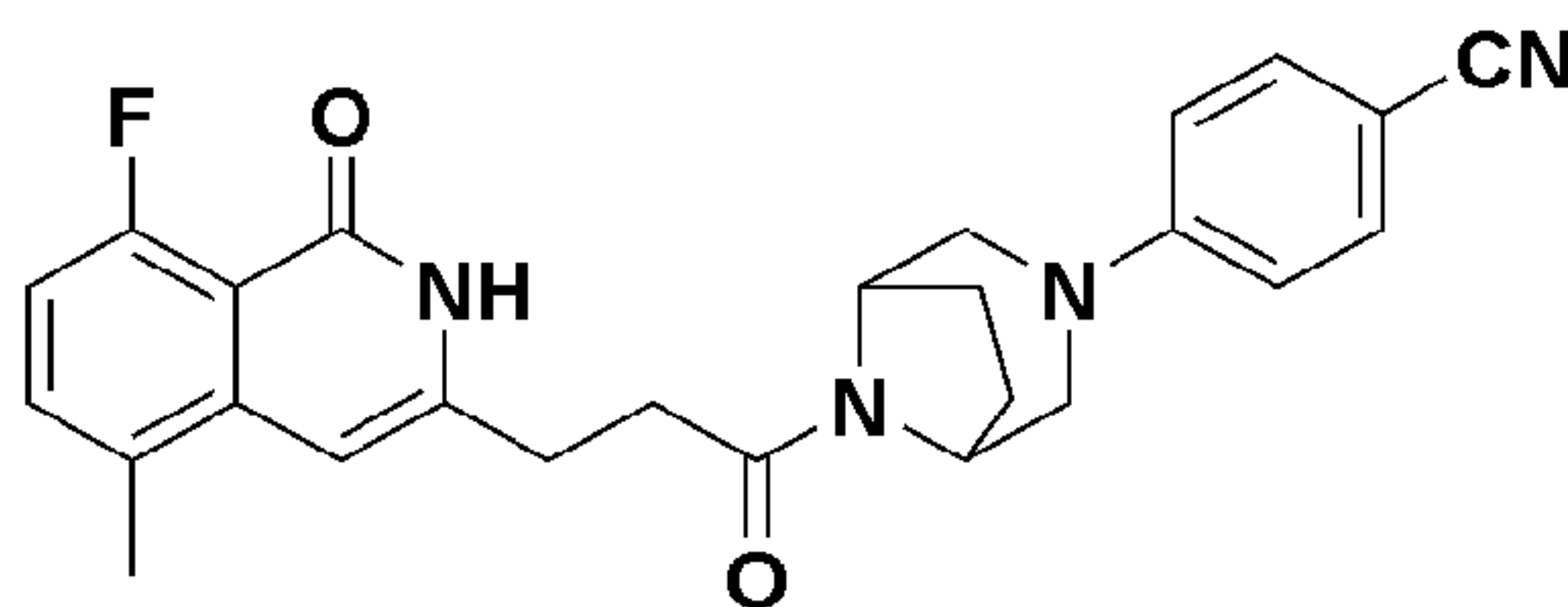
[1221] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(br, 1H), 7.80-7.77(m, 2H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.03-6.98(m, 3H), 6.37(s, 1H), 3.63-3.33(m, 8H), 2.78(m, 4H), 2.38(s, 3H)

[1222]

[1223] <실시예 148>

4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥테인-3-일)벤조니트릴의 제조

[1224]



[1225] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥테인-3-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

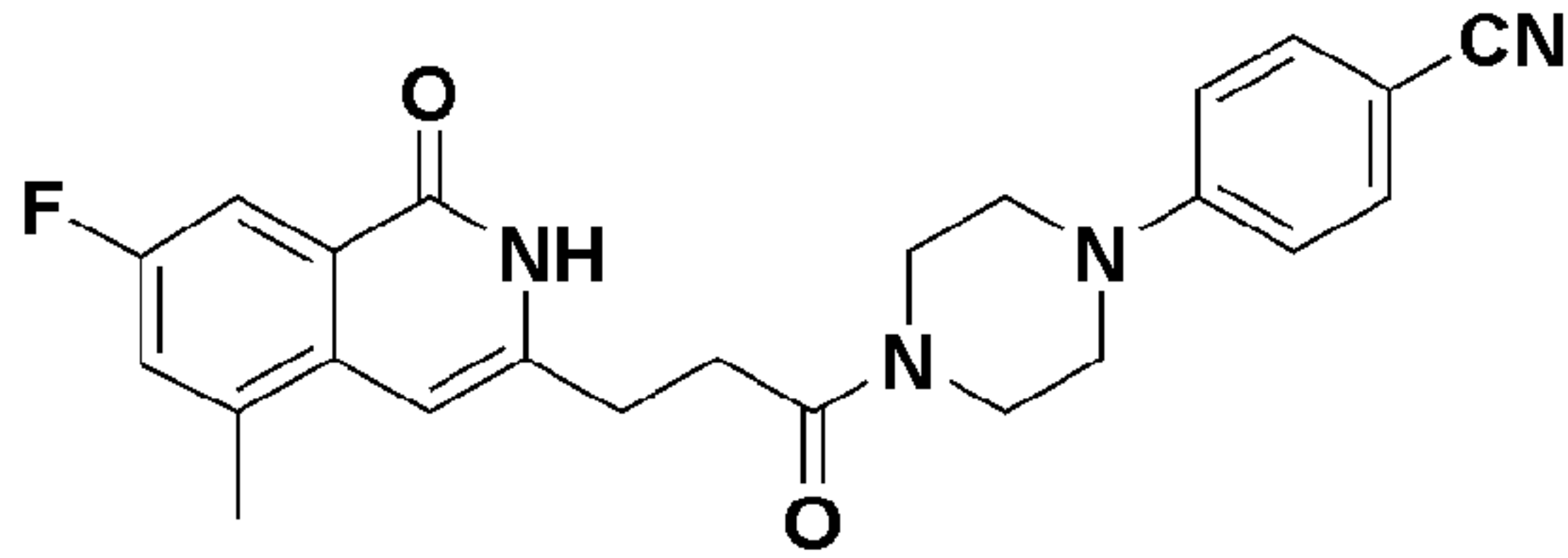
[1226] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.03(br, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.34-7.30(m, 1H), 6.85-6.78(m, 1H), 6.71-6.68(m, 2H), 6.37(s, 1H), 4.93(m, 1H), 4.40(m, 1H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 3.01-2.87(m, 5H), 2.41(s, 3H), 2.01-1.79(m, 4H)

[1227]

[1228] <실시예 149>

4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1229]



[1230] 상기 실시예 68의 단계 1에서

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

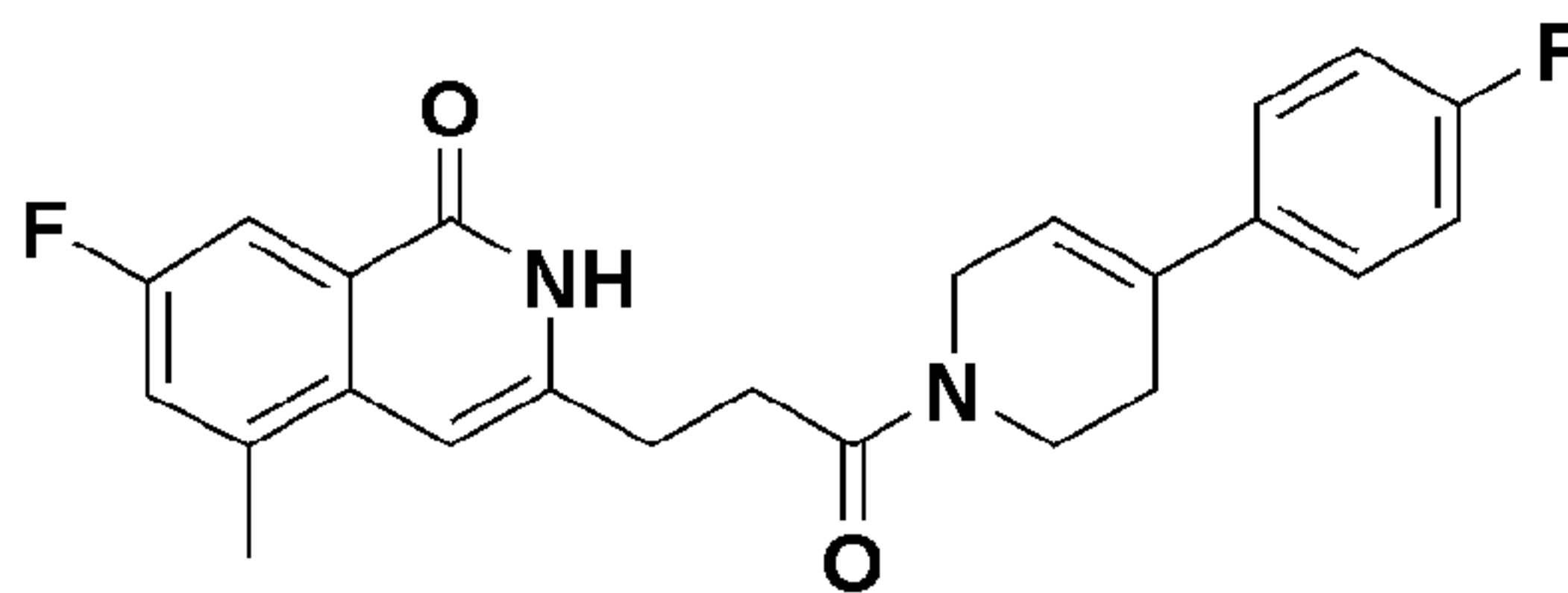
[1231] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.40(br, 1H), 7.65-7.59(m, 3H), 7.44 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.03-7.00(m, 2H), 6.45(s, 1H), 3.63-3.62(m, 4H), 3.33(m, 4H), 2.79(m, 4H), 2.47(s, 3H).

[1232]

[1233] <실시예 150>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1234]



[1235] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl를 대신하여

4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

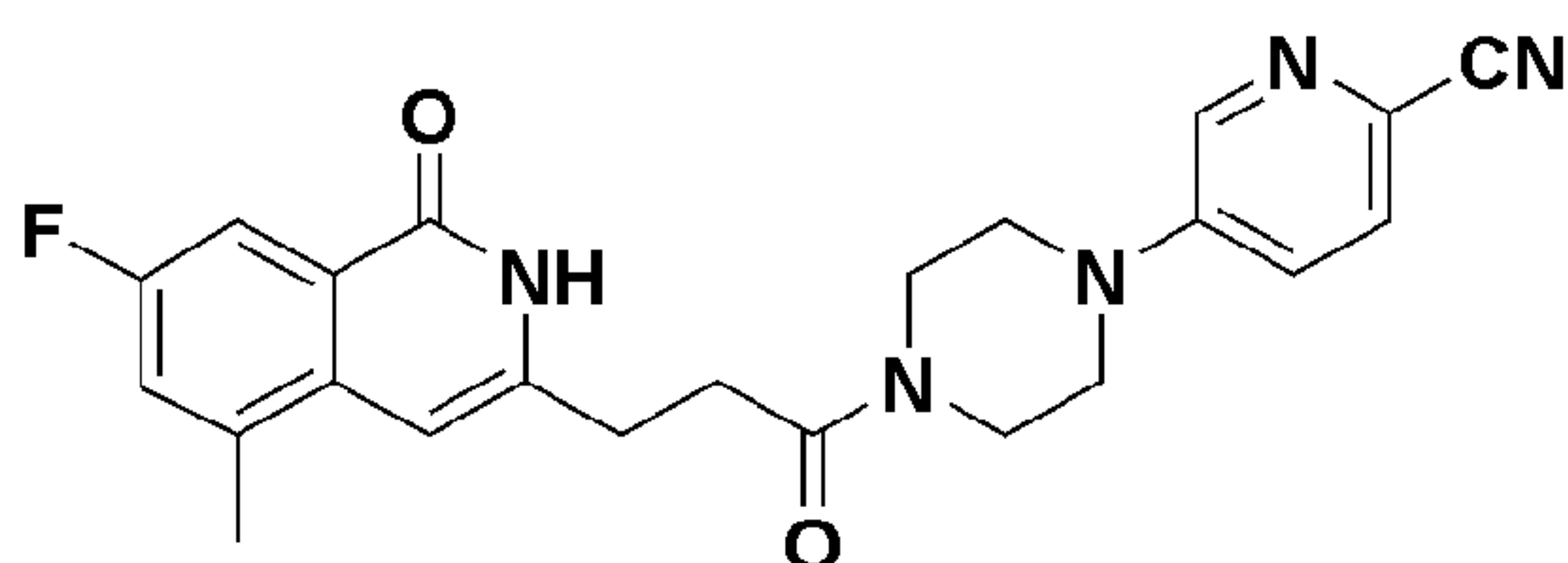
[1236] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.42(br, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.47-7.39(m, 3H), 7.19-7.14(m, 2H), 6.45-6.43(m, 1H), 6.16-6.10(m, 1H), 4.17-4.13(m, 2H), 3.68(t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.81-2.78(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.46(s, 3H)

[1237]

[1238] <실시예 151>

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[1239]



- [1240] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계
3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여
5-(피페라진-1-일)피콜리노니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고,
상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

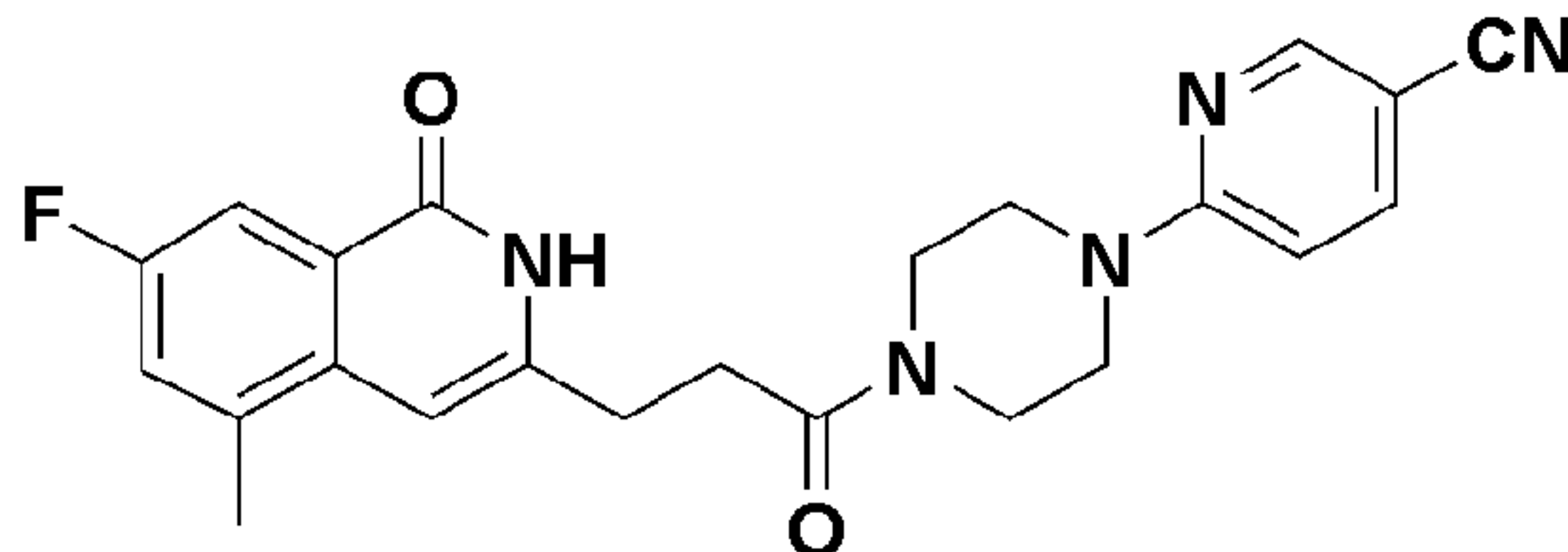
- [1241] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(br, 1H), 8.42(d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.77(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.64(dd, 1H, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.44(dd, 1H, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.36(dd, 1H, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 6.45(s, 1H), 3.64(m, 4H), 3.46-3.41(m, 4H), 2.79(m, 4H), 2.48(s, 3H)

[1242]

- [1243] <실시예 152>

6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 제조

[1244]



- [1245] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여
7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계
3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여
6-(피페라진-1-일)니코티노니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고,
상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

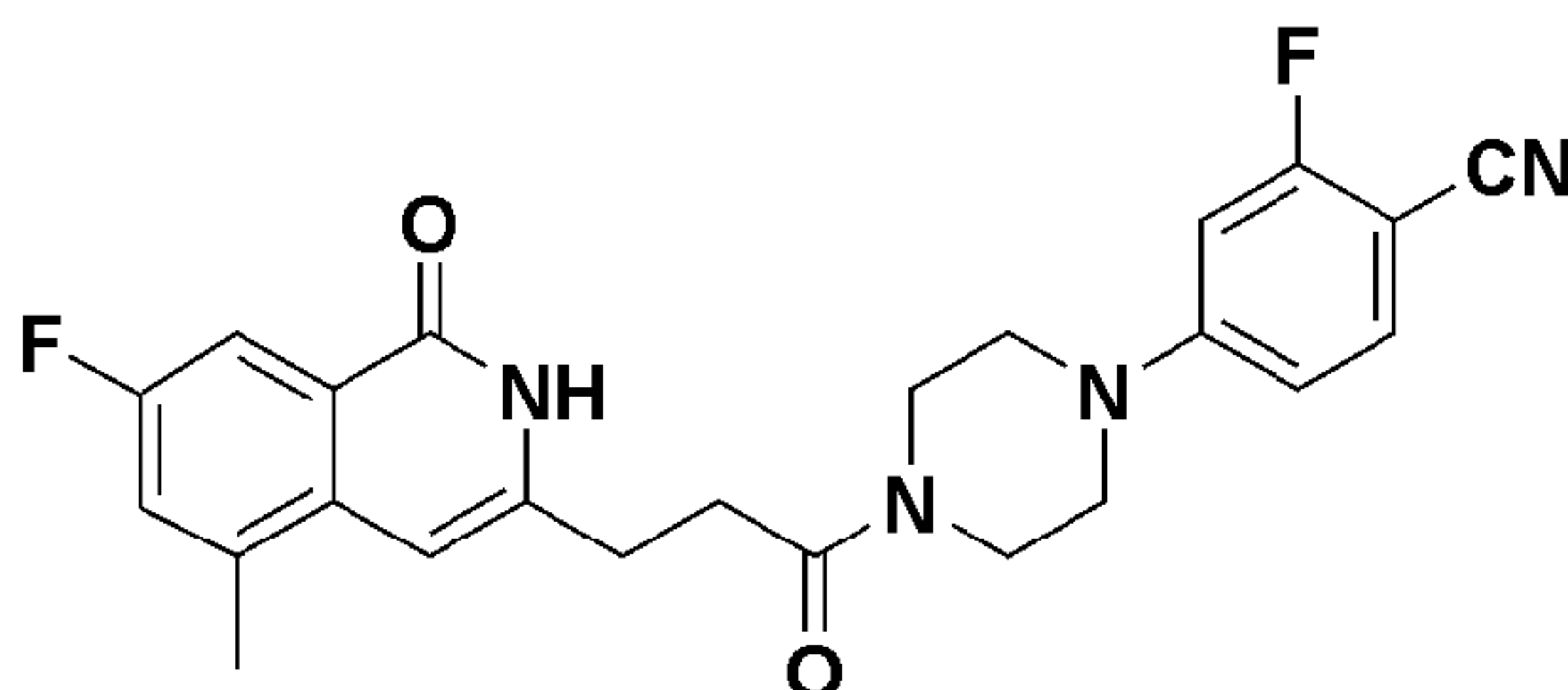
- [1246] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(br, 1H), 8.51(s, 1H), 7.89(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.64(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.44(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.94(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 6.46(s, 1H), 3.71-3.61(m, 8H), 2.79(m, 4H), 2.48(s, 3H)

[1247]

- [1248] <실시예 153>

2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1249]



- [1250] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한
8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여 2-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

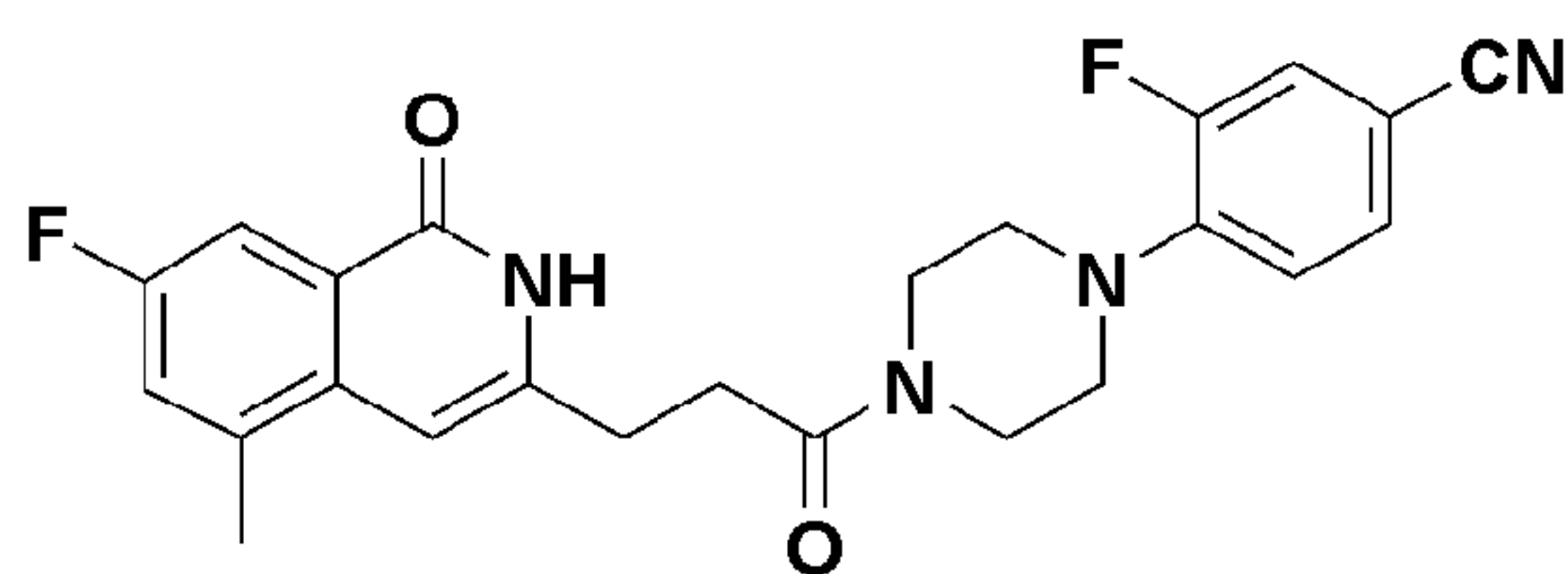
[1251] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.39(br, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.44(d, 1H, J = 9.6 Hz), 6.95(d, 1H, J = 13.5 Hz), 6.84(d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.45(s, 1H), 3.62(m, 4H), 3.45-3.42(m, 4H), 2.79(m, 4H), 2.48(s, 3H)

[1252]

[1253] <실시예 154>

3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1254]



[1255] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

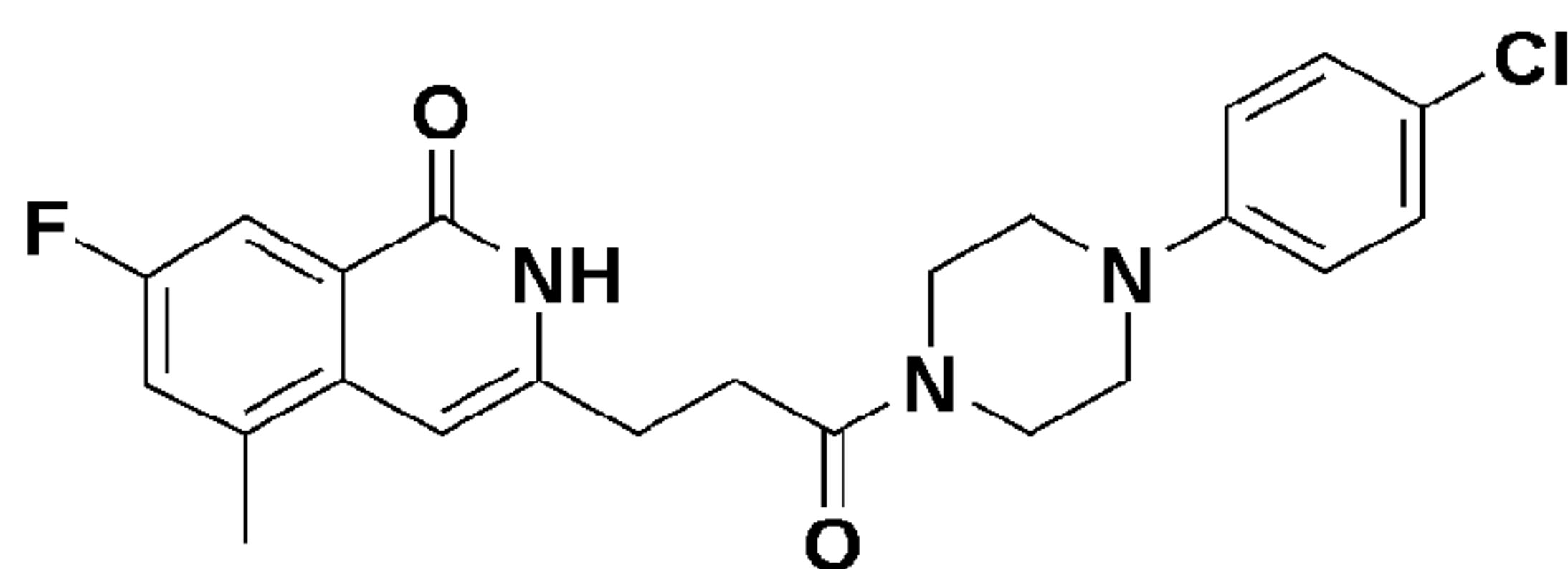
[1256] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.43(br, 1H), 7.74(d, 1H, J = 13.2 Hz), 7.64(d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.59(d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.45(d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.14-7.08(m, 1H), 6.46(s, 1H), 3.64(m, 4H), 3.15(m, 4H), 2.78(m, 4H), 2.48(s, 3H)

[1257]

[1258] <실시예 155>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1259]



[1260] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1-(4-클로로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기

실시에 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

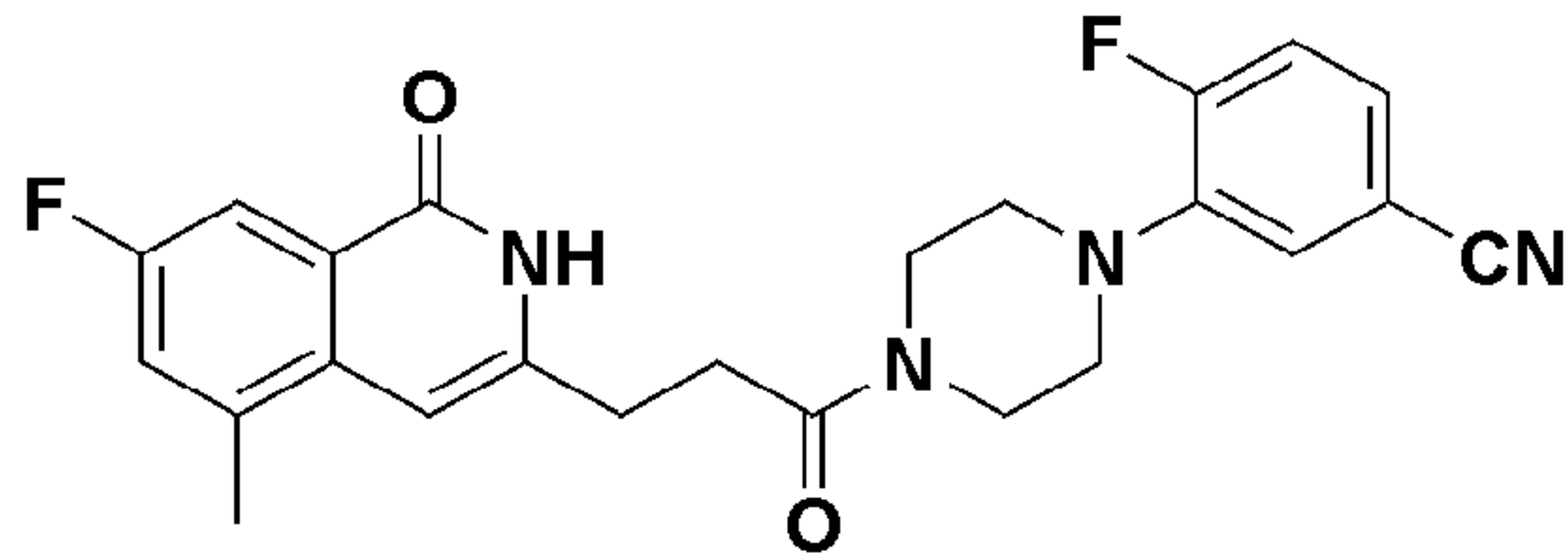
- [1261] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.43(br, 1H), 7.64(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.44(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.26-7.23(m, 2H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.45(s, 1H), 3.61(m, 4H), 3.12-3.10(m, 4H), 2.78(m, 4H), 2.47(s, 3H)

[1262]

[1263] <실시예 156>

4-플루오로-3-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1264]



[1265] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-3-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

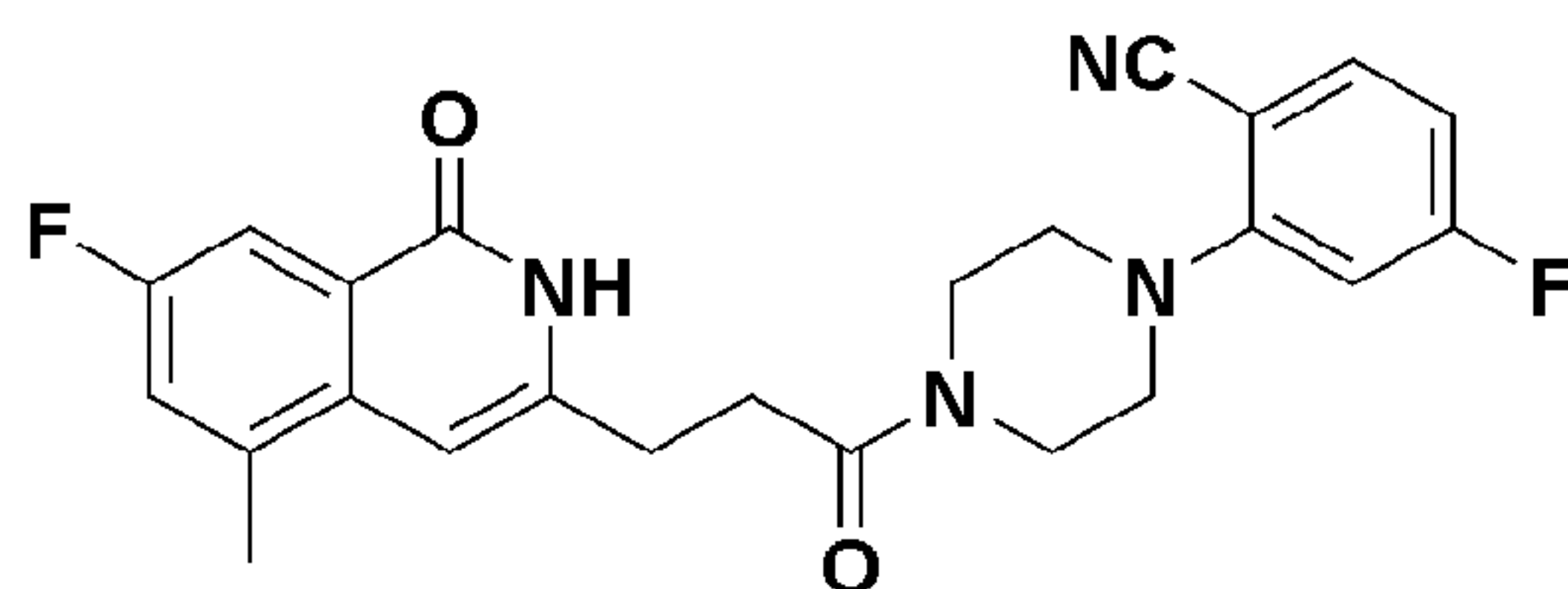
- [1266] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.65-7.62 (m, 1H) 7.50-7.39 (m, 4H) 6.46 (s, 1H) 3.63-3.62 (m, 4H) 3.02-3.01 (m, 4H) 2.78-2.77 (m, 4H) 2.50 (s, 3H)

[1267]

[1268] <실시예 157>

4-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1269]



[1270] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

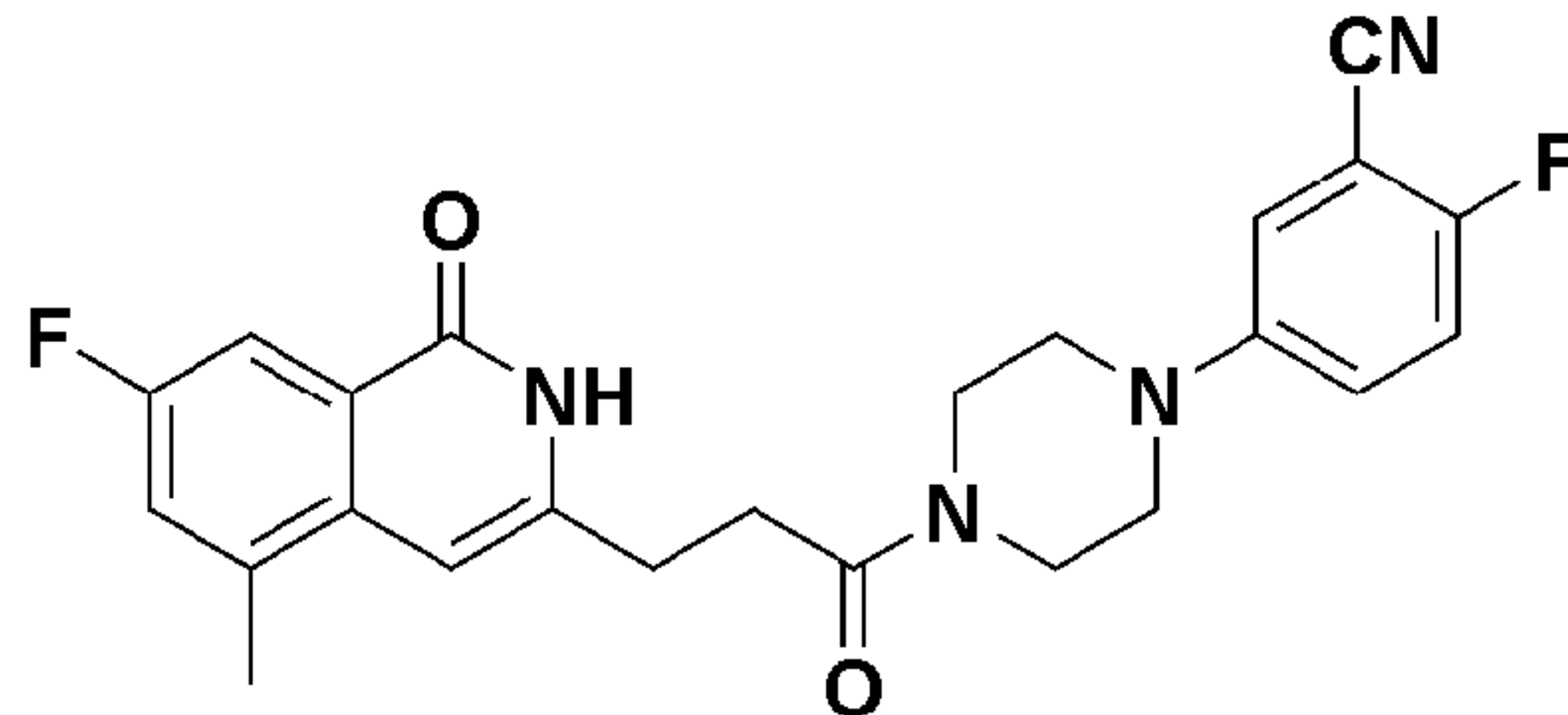
- [1271] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (br, 1H) 7.84-7.79 (m, 1H) 7.66-7.63 (m, 1H) 7.46-7.43 (m, 1H) 6.99-6.94 (m, 2H) 6.46 (s, 1H) 3.66-3.65 (m, 4H) 3.17-3.13 (m, 4H) 2.79-2.78 (m, 4H) 2.48 (s, 3H)

[1272]

[1273] <실시예 158>

2-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1274]



[1275] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1276] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (br, 1H) 7.65-7.62 (m, 1H) 7.45-7.34 (m, 4H)

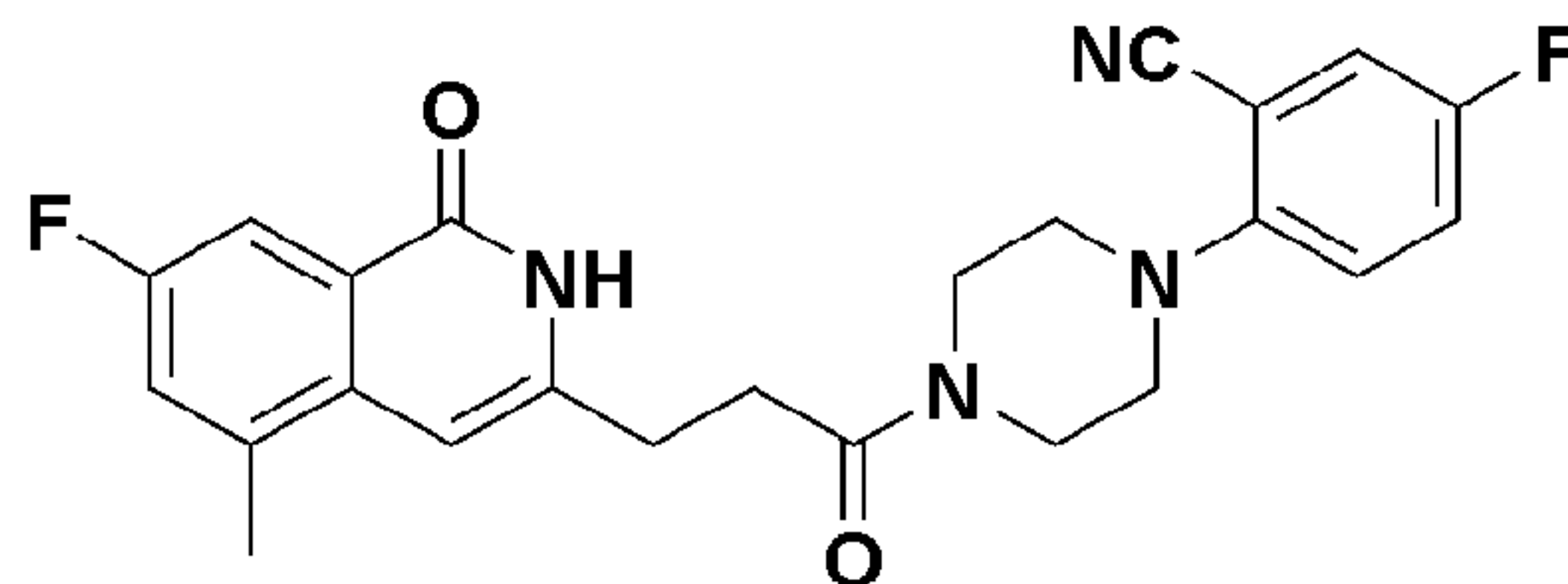
6.44 (s, 1H) 3.61-3.60 (m, 4H) 3.15-3.14 (m, 4H) 2.78-2.77 (m, 4H) 2.47 (s, 3H)

[1277]

[1278] <실시예 159>

5-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1279]



[1280] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

5-플루오로-2-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1281] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.71 (br, 1H) 7.88-7.85 (m, 1H) 7.31-7.19 (m, 3H)

6.98-6.93 (m, 1H) 6.37 (s, 1H) 3.89-3.88 (m, 2H) 3.67-3.66 (m, 2H) 3.09-3.08 (m, 4H)

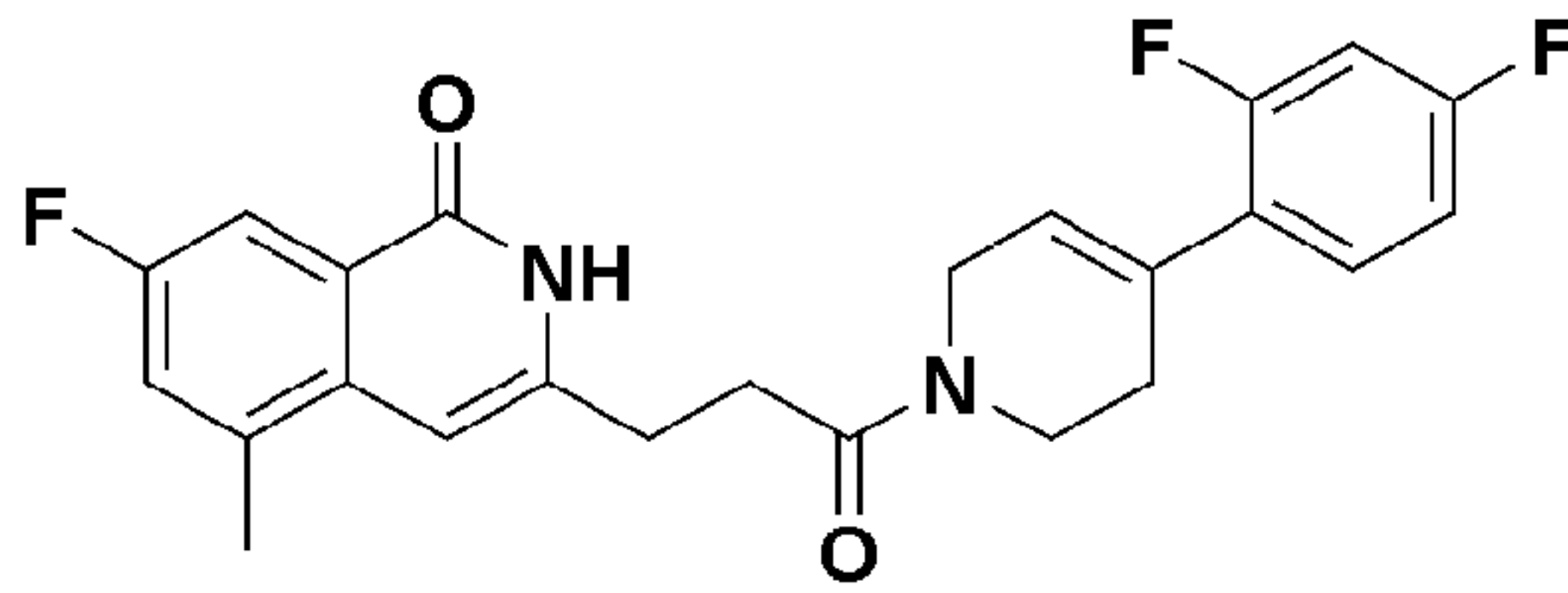
2.99-2.97 (m, 2H) 2.83-2.81 (m, 2H) 2.51 (s, 3H)

[1282]

[1283] <실시예 160>

4-플루오로-3-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프

[1294]



[1295] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-(2,4-디플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

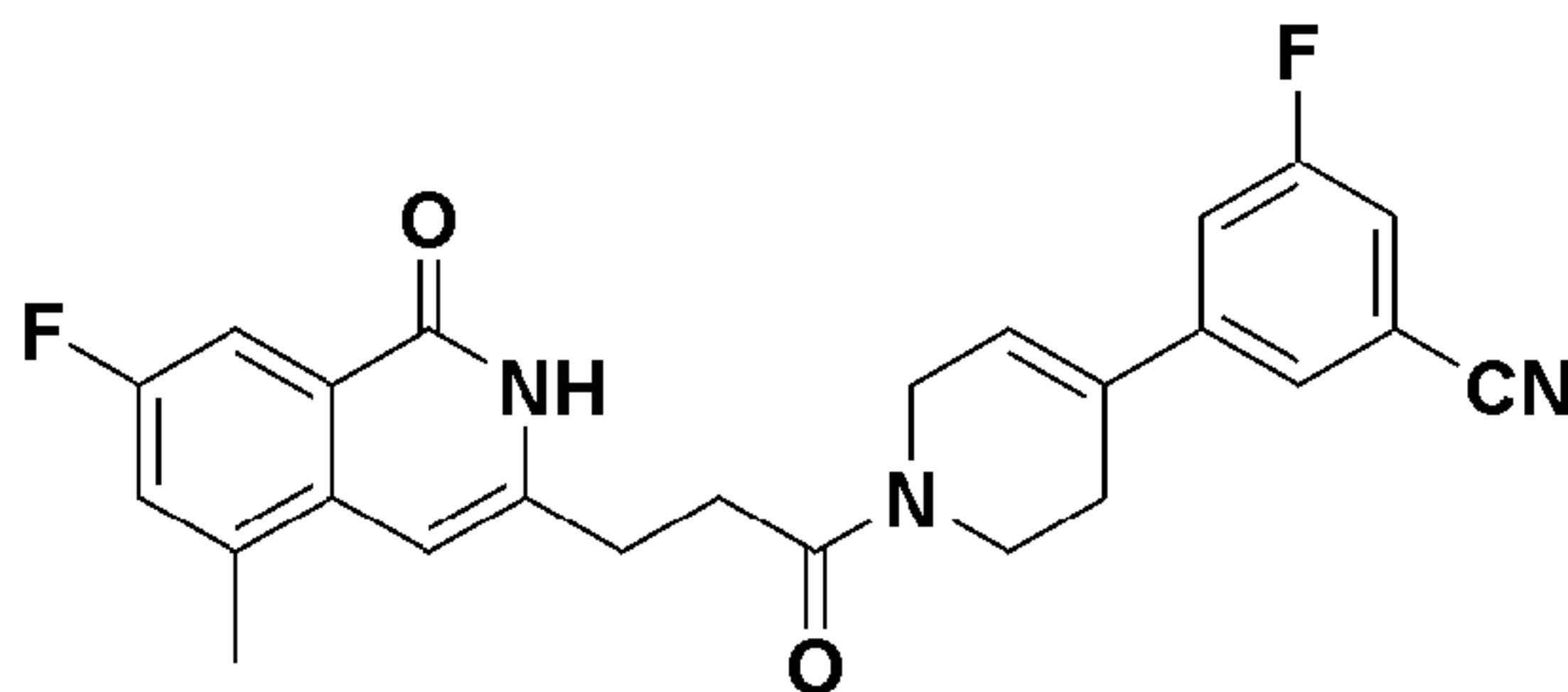
[1296] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.77 (br, 1H) 7.88-7.85 (m, 1H) 7.20-7.18 (m, 2H) 6.83-6.80 (m, 2H) 6.37 (s, 1H) 6.93-6.85 (m, 1H) 4.31-4.30 (m, 1H) 4.11-4.10 (m, 1H) 3.87-3.86 (m, 1H) 3.65-3.64 (m, 1H) 3.01-3.00 (m, 2H) 2.83-2.82 (m, 2H) 2.51-2.50 (m, 5H)

[1297]

[1298] <실시예 163>

3-플루오로-5-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1299]



[1300] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

3-플루오로-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1301] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.53 (br, 1H) 7.86-7.83 (m, 1H) 7.42-7.39 (m, 1H) 7.20-7.17 (m, 3H) 6.36 (s, 1H) 6.21-6.07 (m, 1H) 4.35-4.34 (m, 1H) 4.15-4.14 (m, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.70-3.66 (m, 1H) 2.99-2.98 (m, 2H) 2.88-2.81 (m, 2H) 2.79-2.78 (m, 5H)

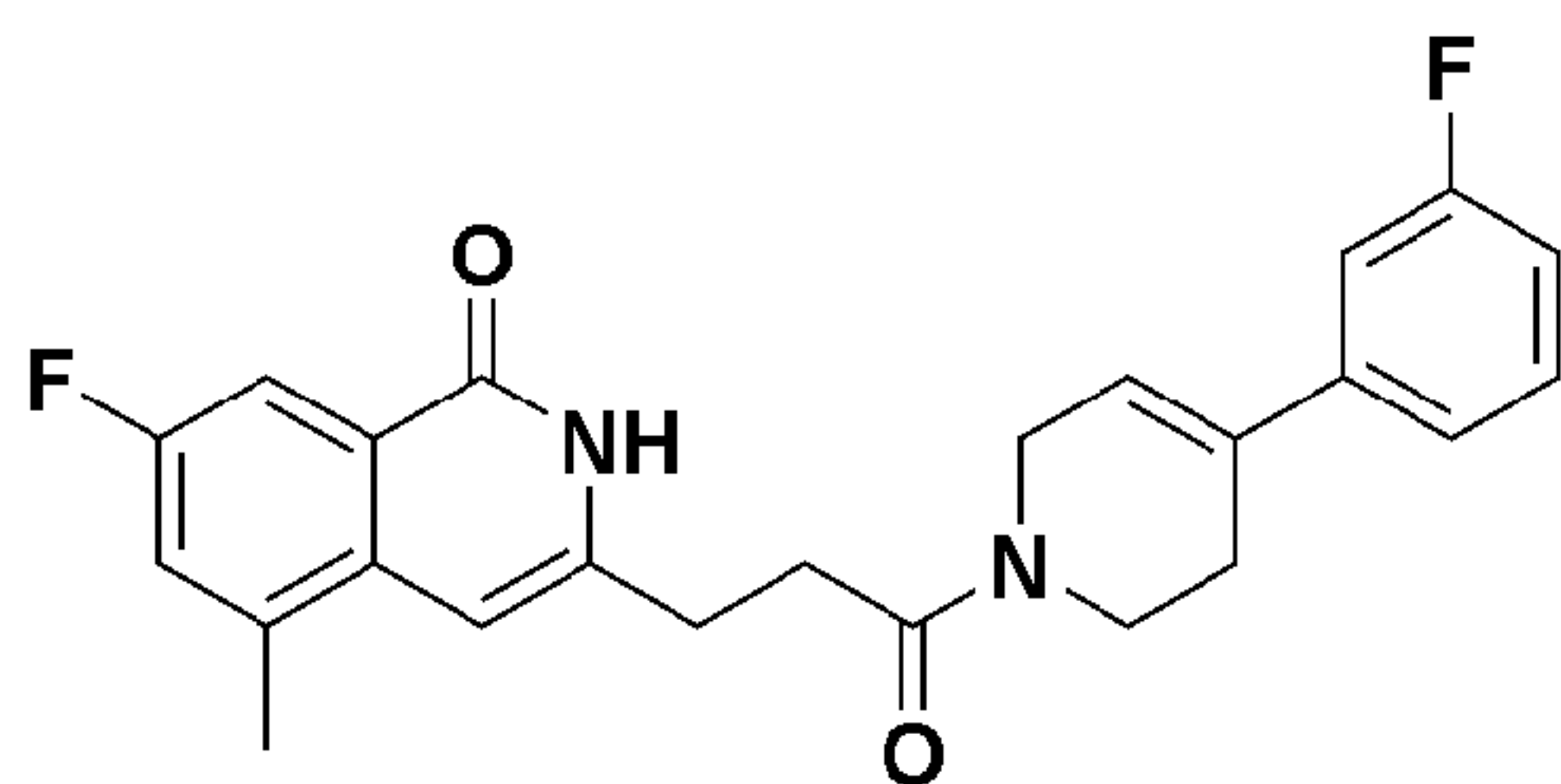
[1302]

[1303] <실시예 164>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로

필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1304]



[1305] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

4-(3-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

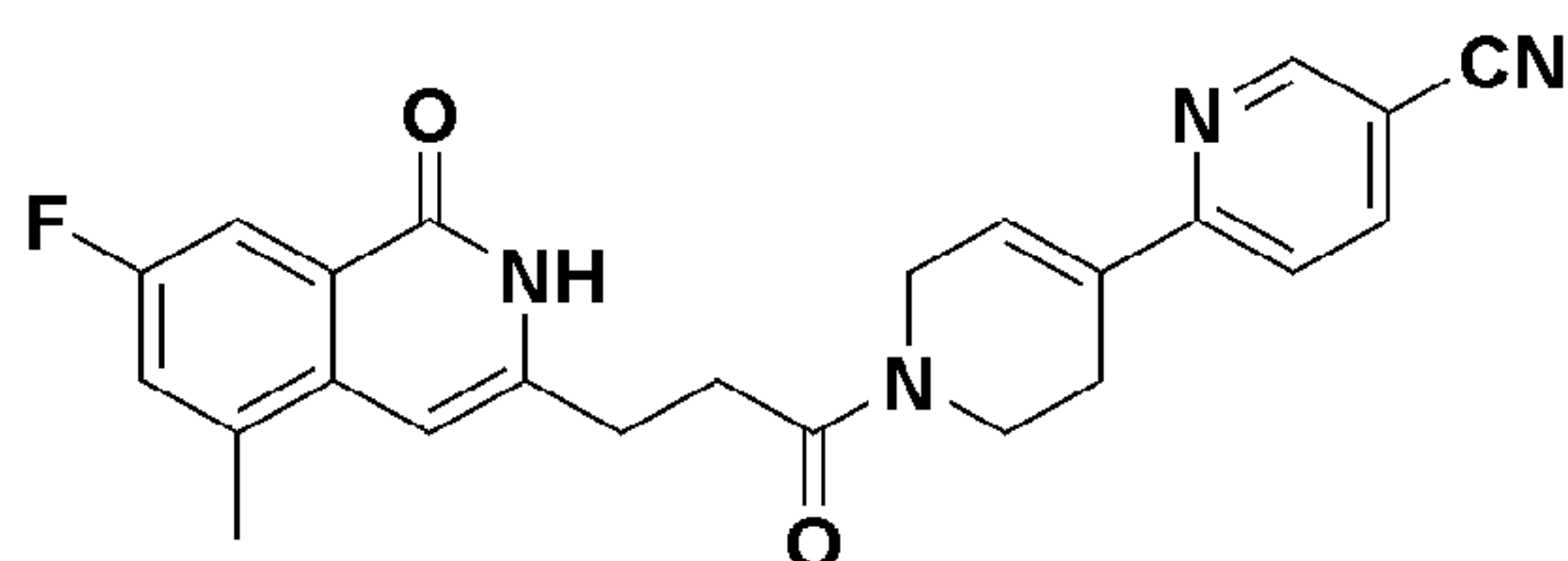
[1306] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.53 (br, 1H) 7.86-7.83 (m, 1H) 7.42-7.39 (m, 2H) 7.20-7.17 (m, 3H) 6.36 (s, 1H) 6.21-6.07 (m, 1H) 4.35-4.34 (m, 1H) 4.15-4.14 (m, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.70-3.66 (m, 1H) 2.99-2.98 (m, 2H) 2.88-2.81 (m, 2H) 2.79-2.78 (m, 5H)

[1307]

[1308] <실시예 165>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[1309]



[1310] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1311] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.37 (br, 1H) 8.80 (s, 1H) 7.92-7.86 (m, 2H) 7.52-7.49 (m, 1H) 7.45-7.42 (m, 1H) 7.21-7.20 (m, 1H) 6.81-6.78 (m, 1H) 6.34 (s, 1H) 4.43-4.42 (m, 1H) 4.21-4.20 (m, 1H) 3.93-3.92 (m, 1H) 3.67-3.65 (m, 1H) 2.97-2.96 (m, 2H) 2.82-2.80 (m, 2H) 2.78-2.70 (m, 2H)

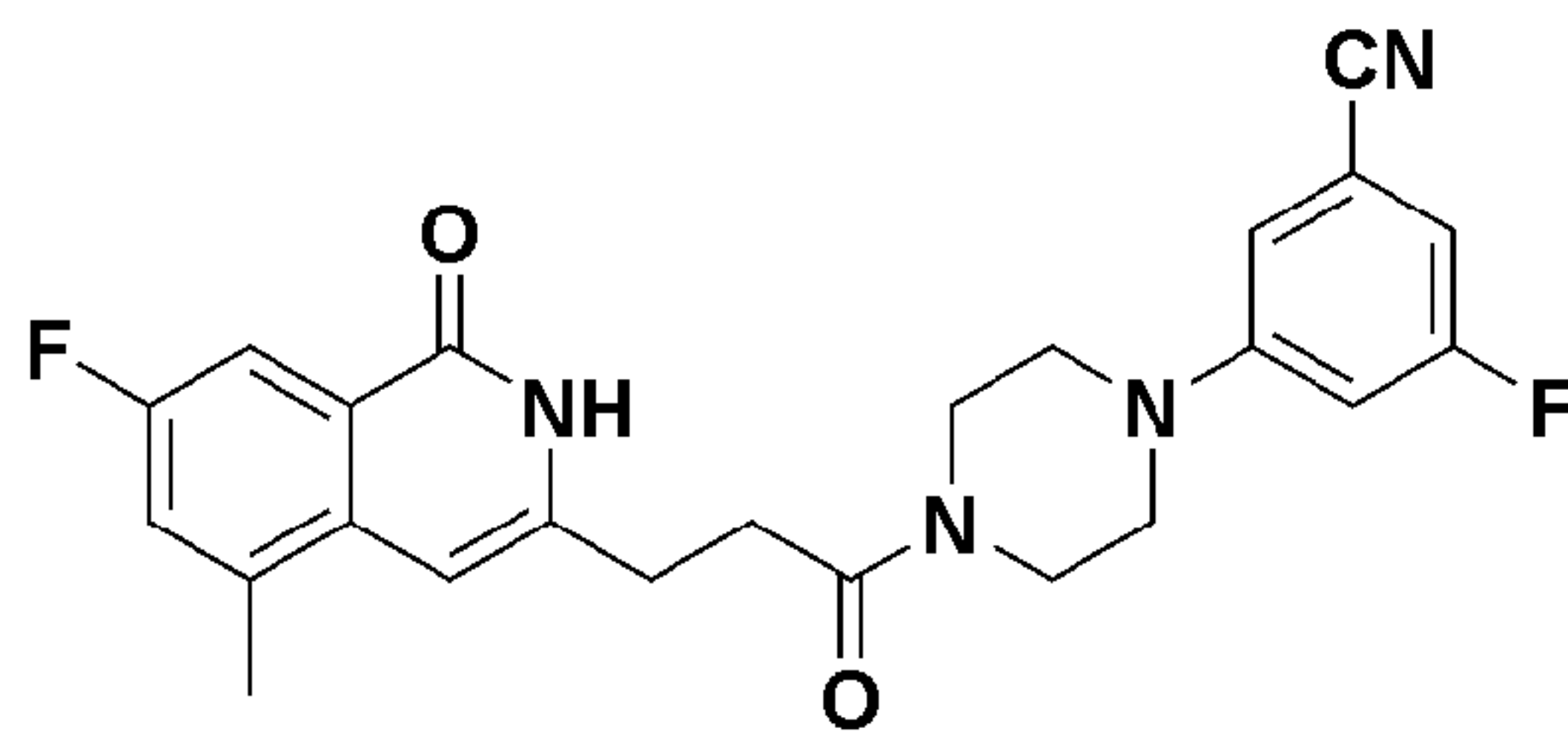
[1312]

[1313] <실시예 166>

3-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프

로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 제조

[1314]



[1315] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

3-플루오로-5-(피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

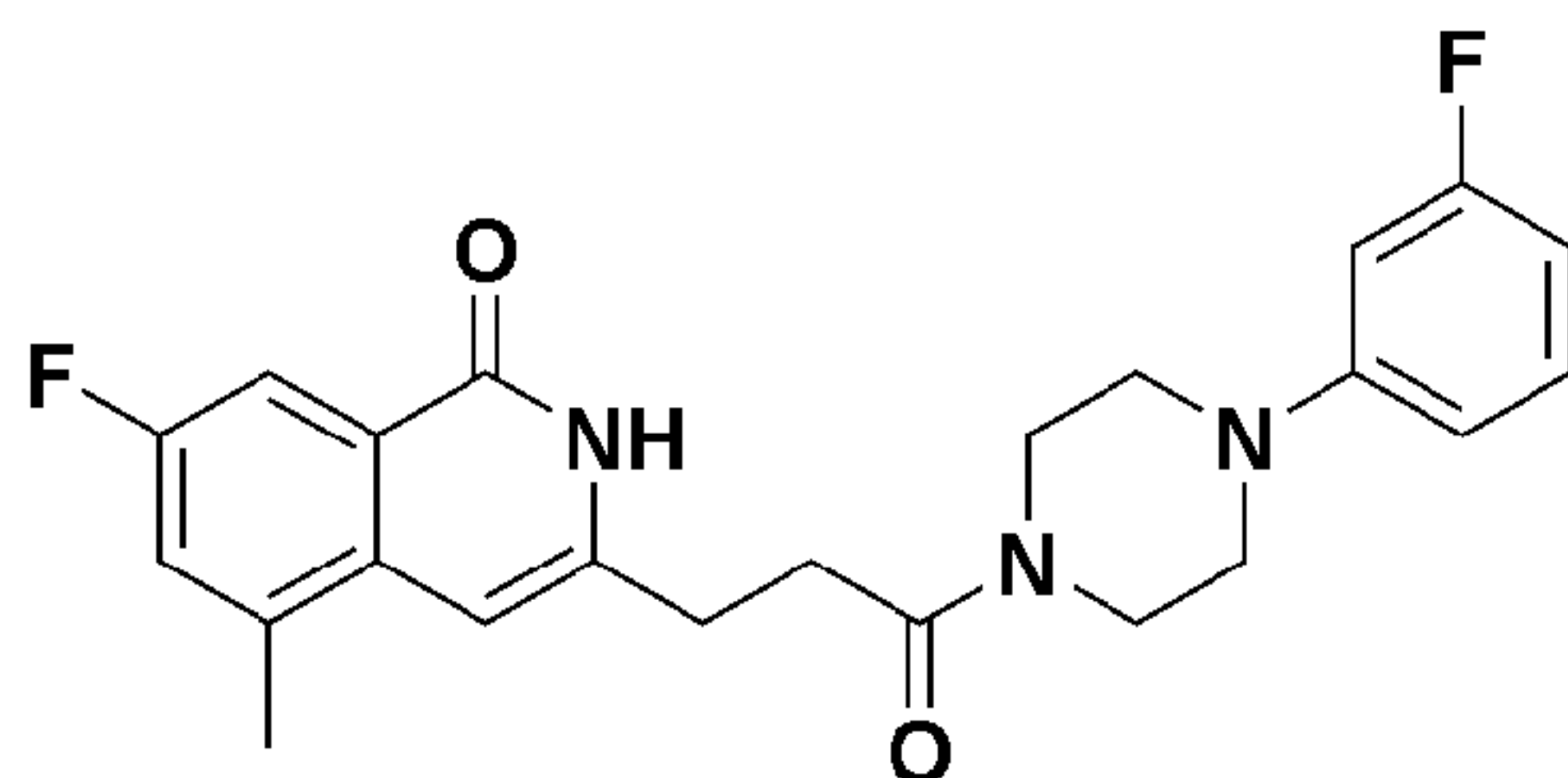
[1316] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.32 (br, 1H) 7.88-7.85 (m, 1H) 7.26-7.19 (m, 1H) 6.88-6.74 (m, 3H) 6.35 (s, 1H) 3.86-3.79 (m, 2H) 3.76-3.63 (m, 2H) 3.28-3.26 (m, 4H) 2.98-2.96 (m, 2H) 2.79-2.76 (m, 2H) 2.50 (s, 3H)

[1317]

[1318] <실시예 167>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1319]



[1320] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

1-(3-플루오로페닐)피페라진 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

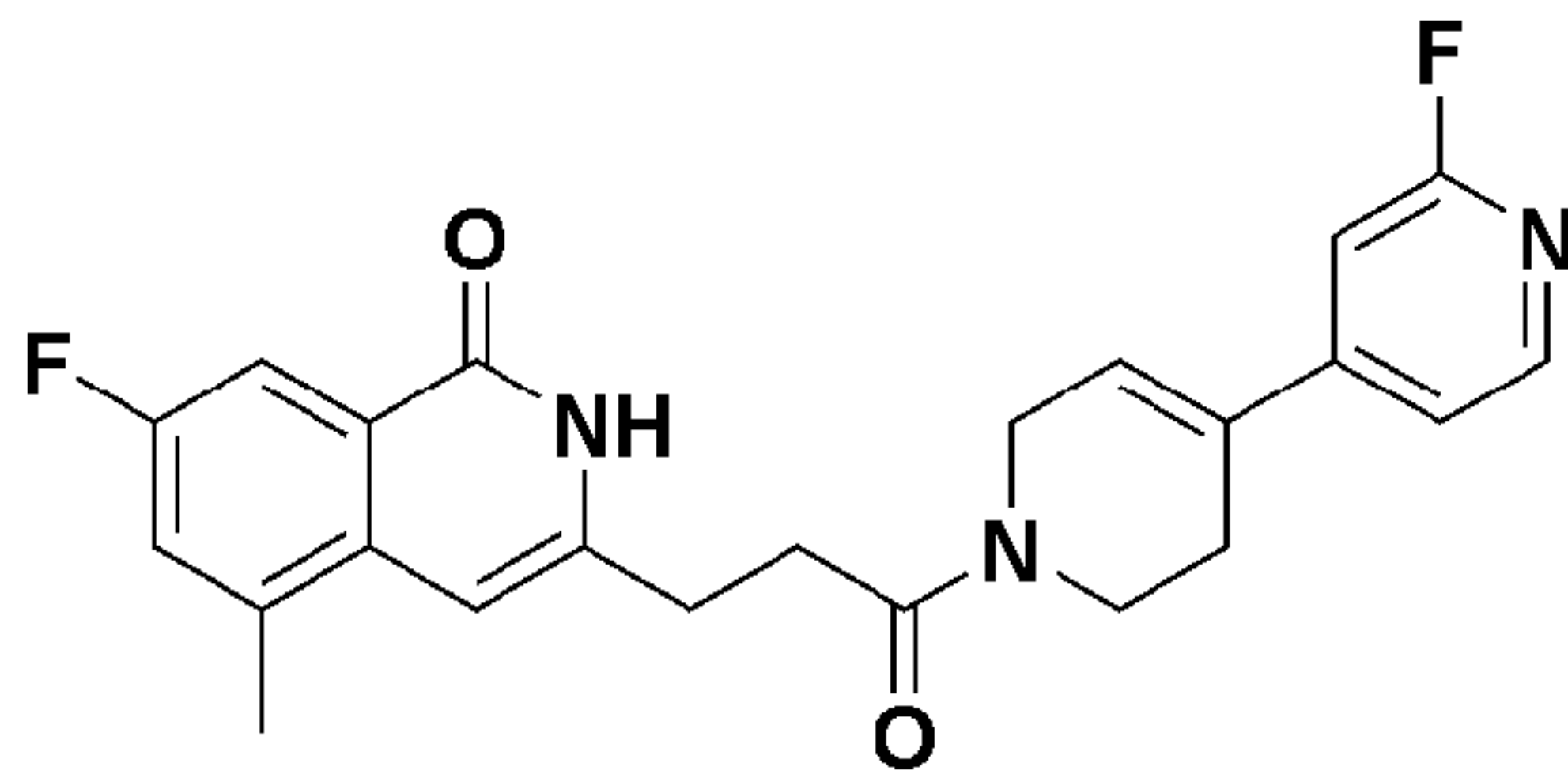
[1321] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.54 (br, 1H) 7.88-7.85 (m, 1H) 7.21-7.19 (m, 2H) 6.67-6.55 (m, 3H) 6.36 (s, 1H) 3.84-3.83 (m, 2H) 3.61-3.60 (m, 2H) 3.18-3.17 (m, 4H) 2.98-2.96 (m, 2H) 2.82-2.80 (m, 2H)

[1322]

[1323] <실시예 168>

7-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1324]



[1325] 상기 실시예 68의 단계 1에서 사용한

8-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-1H-이소크로멘-1-온을 대신하여

7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온을 사용하고, 단계 3에서 사용한 4-(피페라진-1-일)벤조니트릴 2 HCl 를 대신하여

2'-플루오로-1,2,3,6-테트라히드로-4,4'-비피리딘 히드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 68에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1326] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.64 (br, 1H) 8.17-8.16 (m, 1H) 7.86-7.83 (m, 1H)

7.17-7.12 (m, 2H) 6.84-6.80 (m, 1H) 6.37 (s, 1H) 6.37-6.23 (m, 1H) 4.36-4.35 (m, 1H)

4.17-4.16 (m, 1H) 3.92-3.89 (m, 1H) 3.71-3.67 (m, 1H) 3.00-2.99 (m, 2H) 2.87-2.78

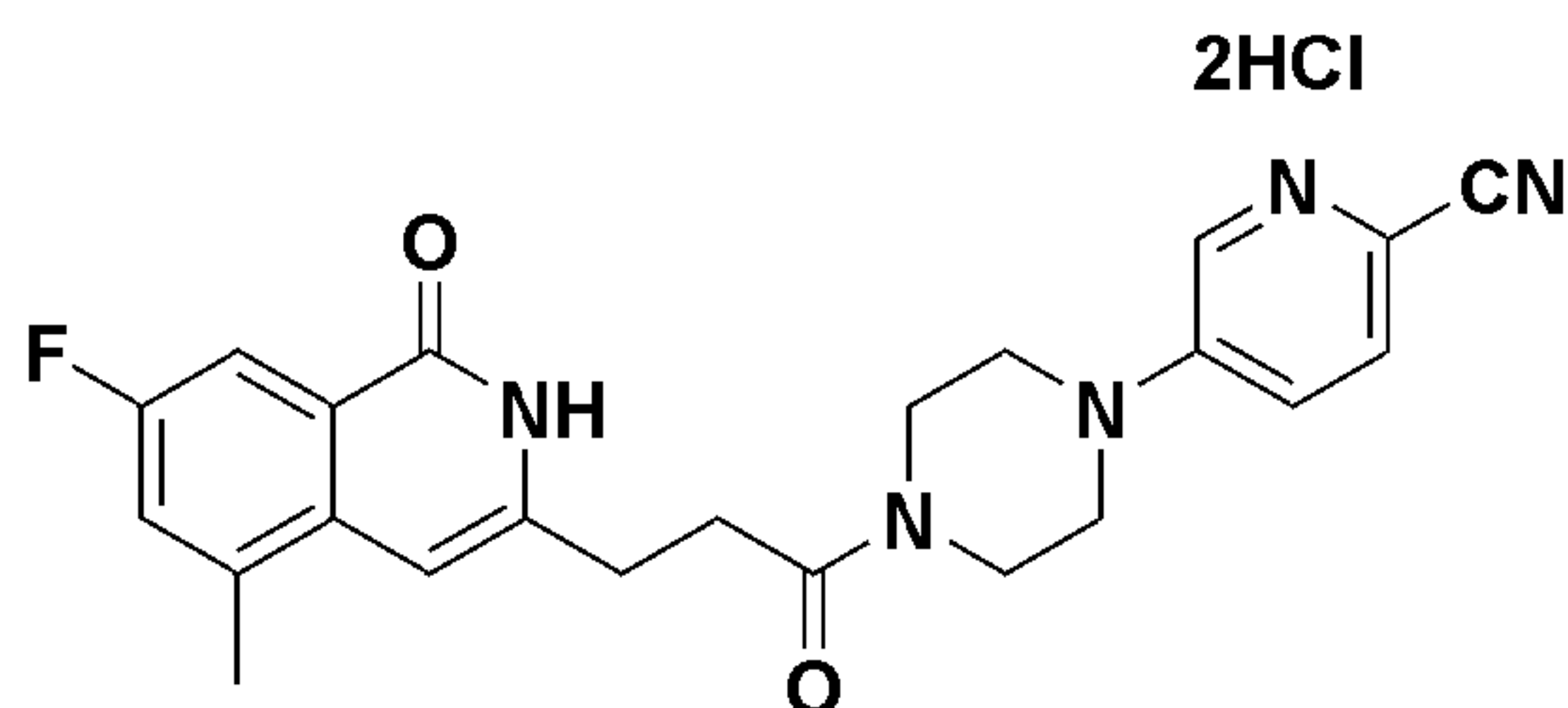
(m, 2H) 2.53-2.50 (m, 5H)

[1327]

[1328] <실시예 169>

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴 히드로클로라이드의 제조

[1329]



[1330] 상기 실시예 6에서 사용한

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴을 대신하여

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 6에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다

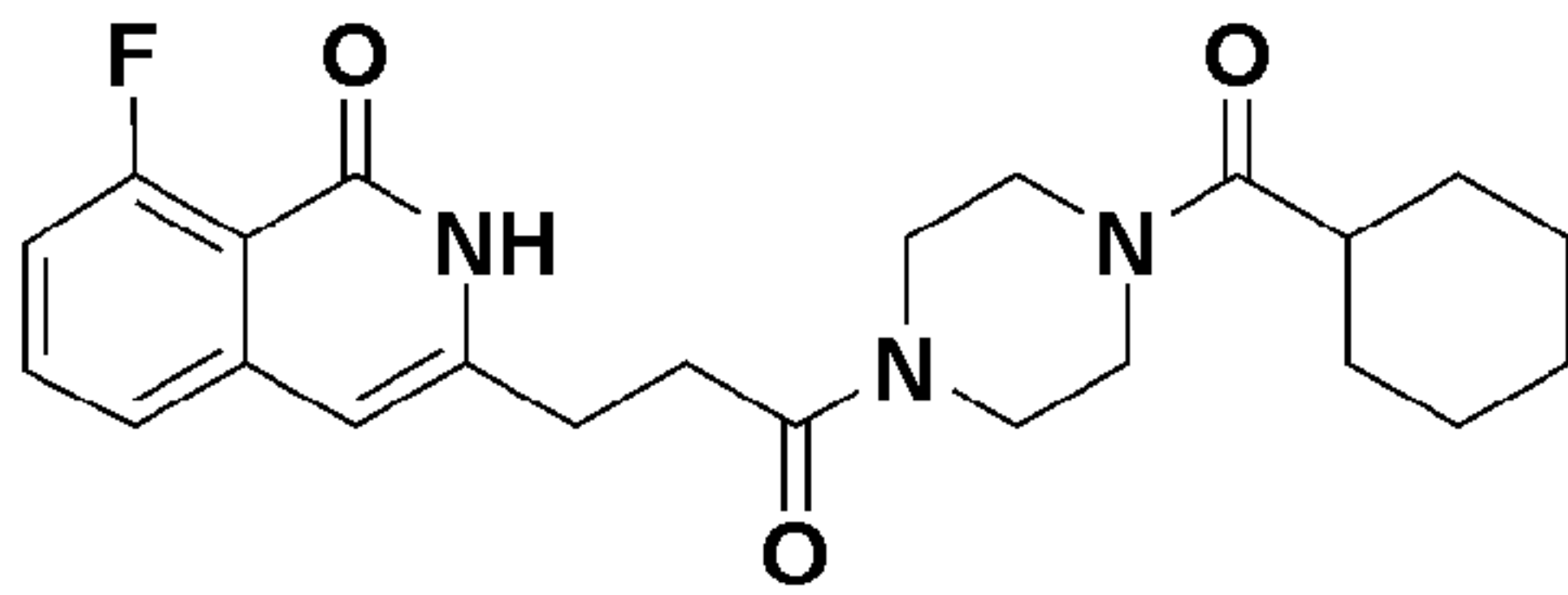
[1331] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.41(br, 1H), 8.49(d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.75(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.63(dd, 1H, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.44(dd, 1H, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.36(dd, 1H, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 6.45(s, 1H), 3.64(m, 4H), 3.46-3.41(m, 4H), 2.79(m, 4H), 2.48(s, 3H)

[1332]

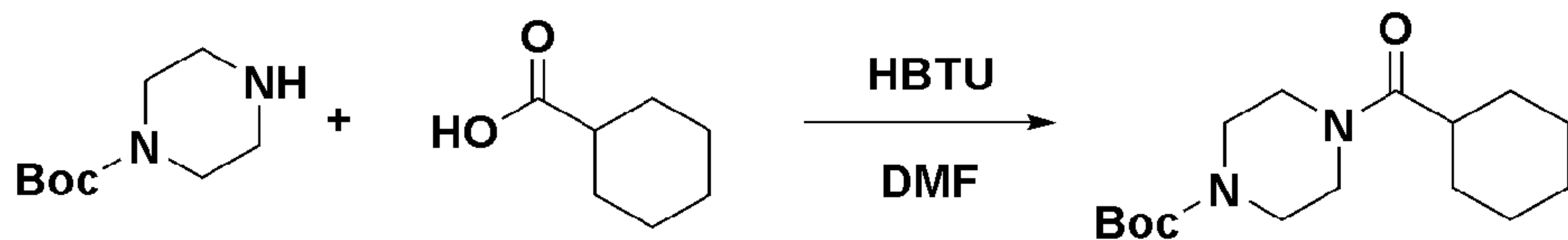
[1333] <실시예 170>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1334]

[1335] 단계 1 : tert-부틸 4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-카보실레이트의 제조

[1336]



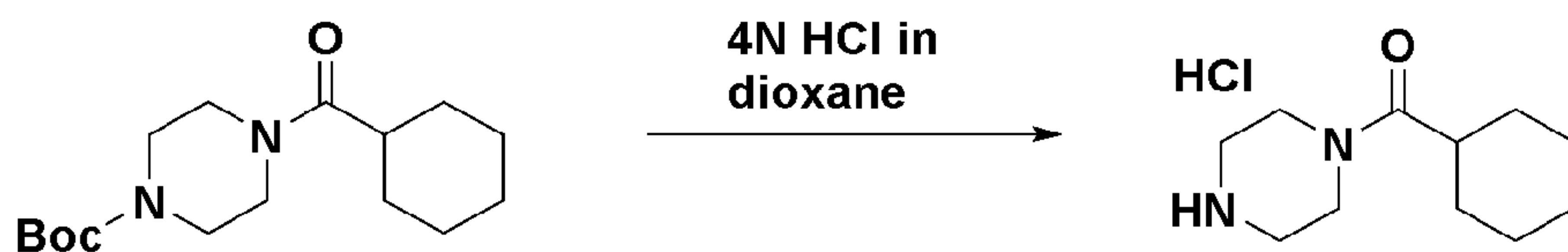
[1337] 1-Boc-피페라진 (3.5 g, 22.3 mmol), 시클로헥세인카복실산(2.0 g, 15.6 mmol)을 DMF (52 mL)에 녹인 후, HBTU (8.9 g, 22.3 mmol), TEA (10.9 mL, 78.0 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-부틸 4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-카보실레이트 (3.45 g, 75%)을 얻었다.

[1338] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 3.57-3.31 (m, 8H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.79-1.08 (m, 19 H).

[1339]

[1340] 단계 2 : 시클로헥실(피페라진-1-일)메타논 HCl의 제조

[1341]



[1342] tert-부틸 4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-카보실레이트 (3.45 g, 11.64 mmol)에 4N HCl (30 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물 시클로헥실(피페라진-1-일)메타논 HCl (2.52 g, 93%)을 얻었다.

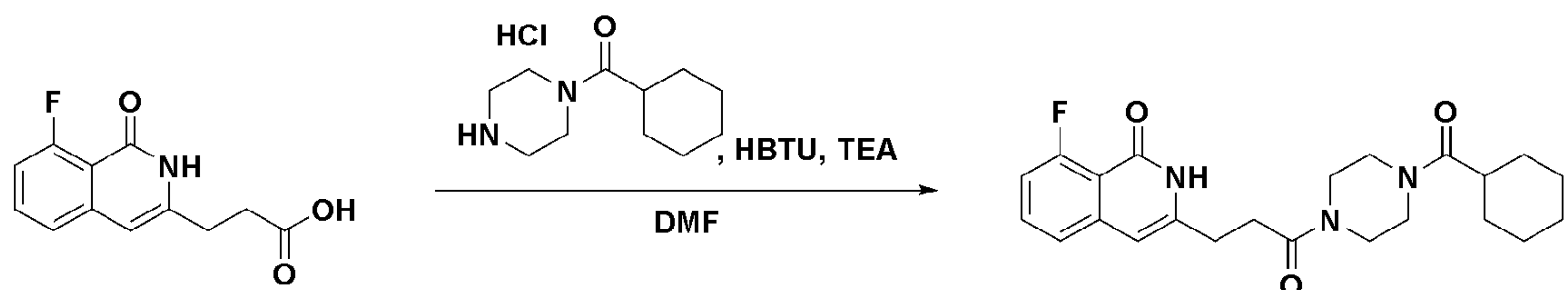
[1343] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (br, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 1.62 (m, 5H), 1.28 (m, 5H)

[1344]

[1345] 단계 3 :

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1346]



[1347] 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드(60 mg, 0.25 mmol), 시클로헥실(피페라진-1-일)메탄 HCl (89 mg, 0.37 mmol)을 CH₂Cl₂ (2.5 mL)에 녹인 후, HBTU (231 mg, 0.61 mmol), TEA (0.18 mL, 1.27 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온 (56 mg, 53%)을 얻었다.

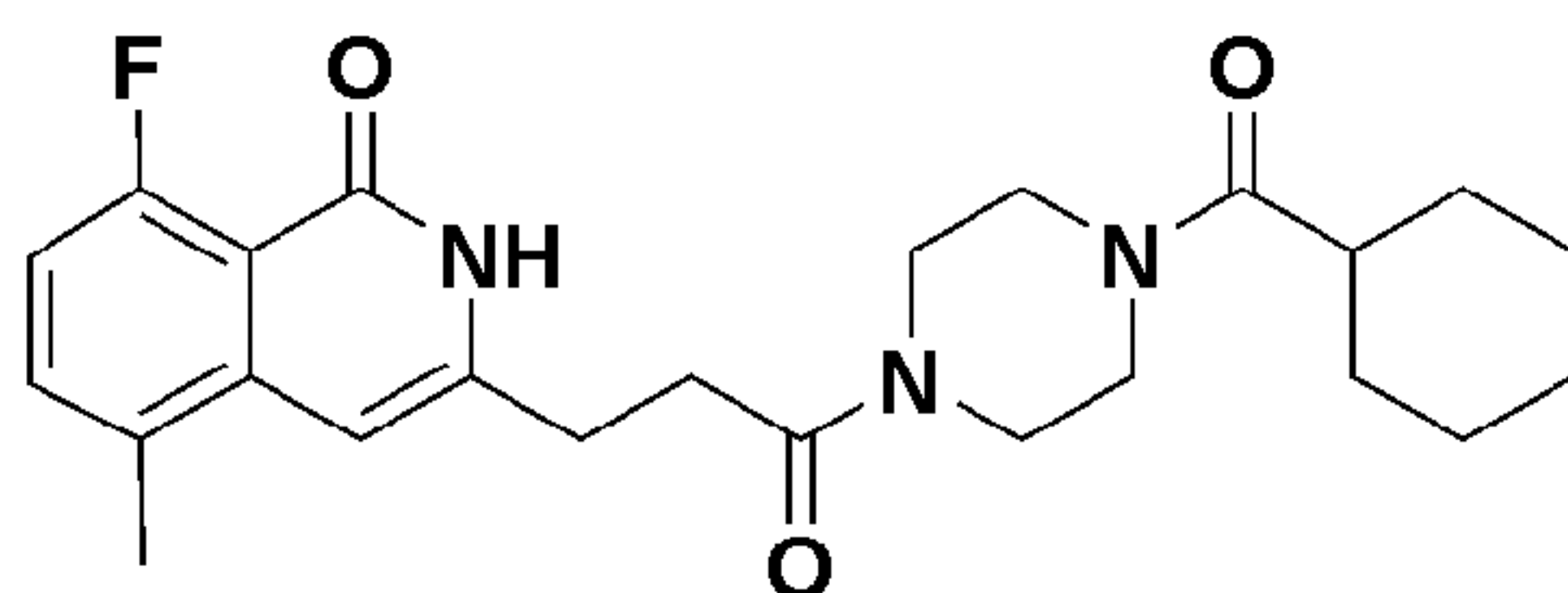
[1348] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.54(br, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.22(d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.06-6.99(m, 1H), 6.28(s, 1H), 3.69-3.62(m, 4H), 3.52-3.45(m, 4H), 2.94(m, 2H), 2.82(m, 2H), 2.47-2.43(m, 1H), 1.80- 1.69(m, 4H), 1.54-1.50(m, 2H), 1.28-1.19(m, 4H),

[1349]

[1350] <실시예 171>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸 이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1351]



[1352] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여

3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

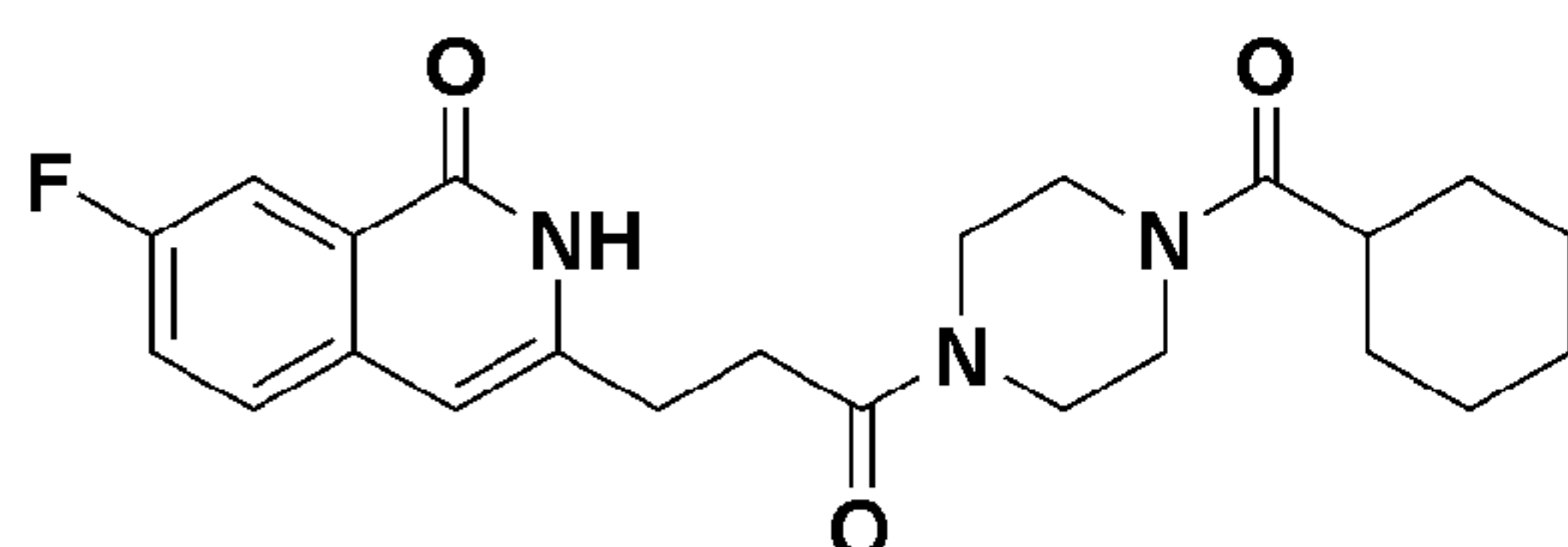
[1353] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.48(br, 1H), 7.37(m, 1H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.32(s, 1H), 3.70-3.62(m, 4H), 3.51-3.47(m, 4H), 2.97(m, 2H), 2.82(m, 2H), 2.43(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.24-1.19(m, 4H).

[1354]

[1355] <실시예 172>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1356]



[1357] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여

3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

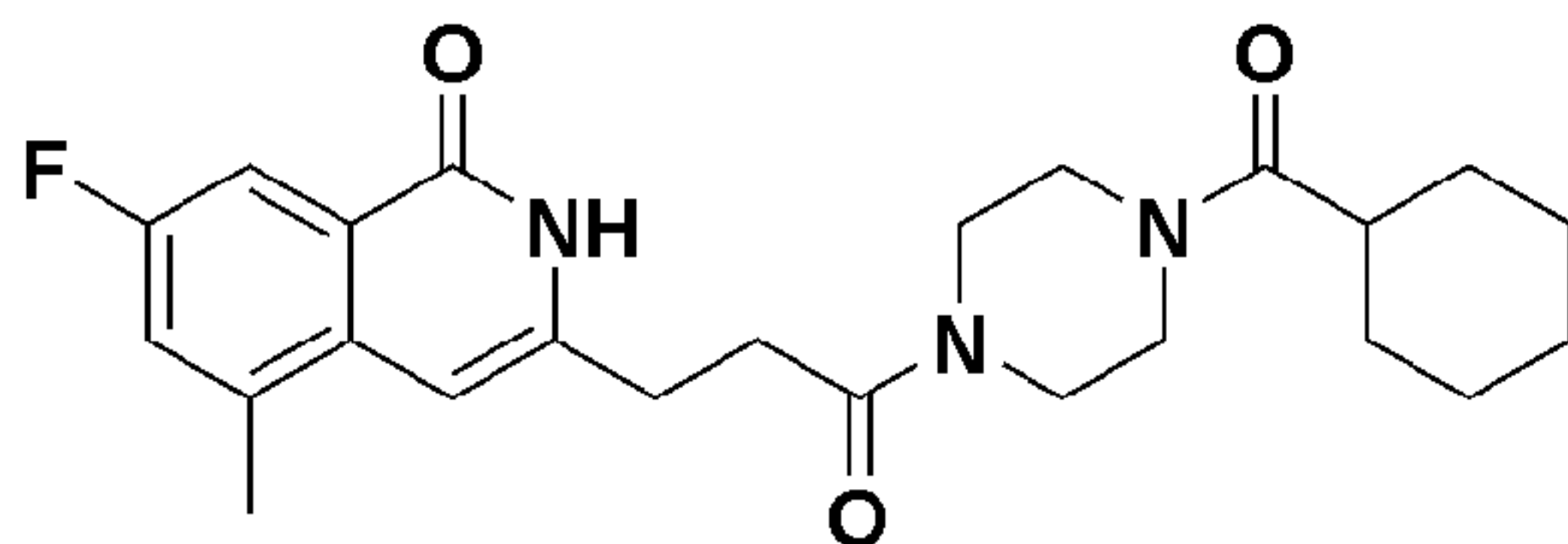
[1358] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.30 (br, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.36-7.34 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 3.70-3.63 (m, 4H) 3.52-3.42 (m, 4H) 2.93-2.91 (m, 2H) 2.77-2.75 (m, 2H) 2.50-2.41 (m, 1H) 1.81-1.80 (m, 2H) 1.69-1.68 (m, 2H) 1.58-1.54 (m, 2H) 1.27-1.25 (m, 4H).

[1359]

[1360] <실시예 173>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1361]



[1362] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여

3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

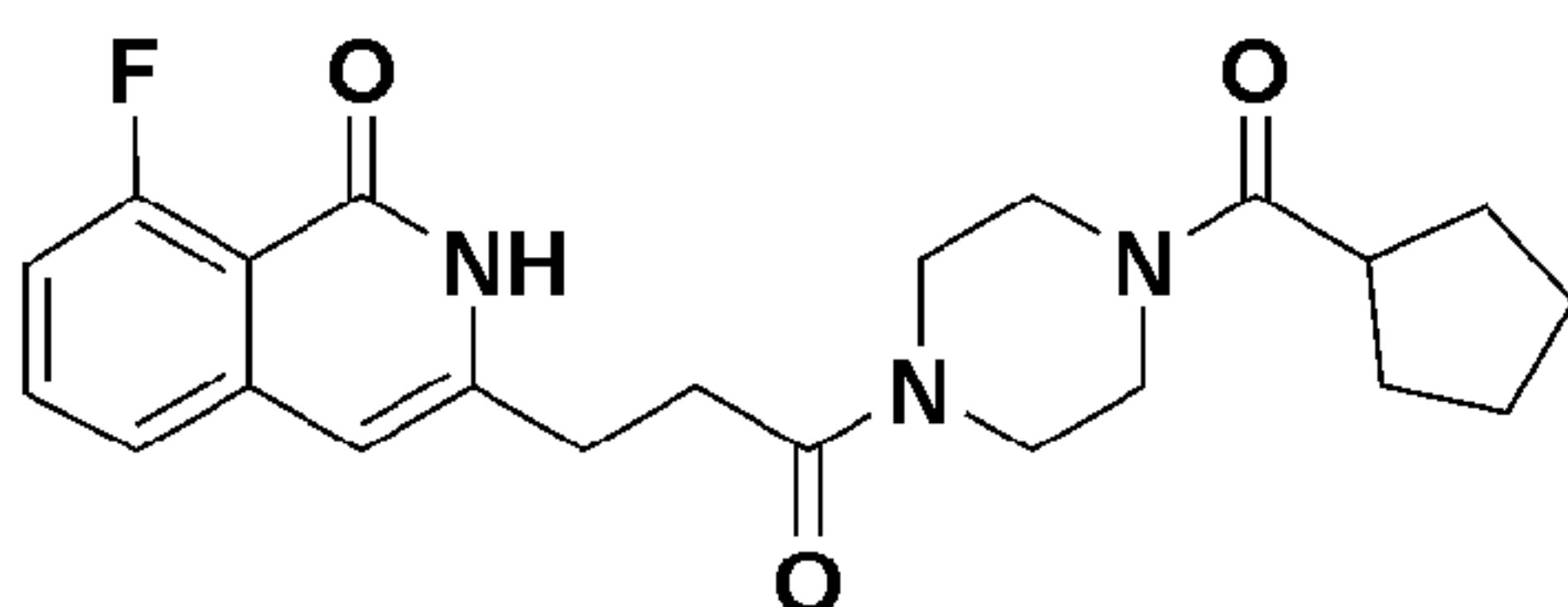
[1363] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (br, 1H) 7.87-7.84 (m, 1H) 7.22-7.19 (m, 1H) 6.35 (s, 1H) 3.70-3.61 (m, 4H) 3.50-3.42 (m, 4H) 2.96-2.95 (m, 2H) 2.77-2.76 (m, 2H) 2.51-2.50 (m, 4H) 1.81-1.80 (m, 2H) 1.68-1.67 (m, 2H) 1.26-1.25 (m, 2H).

[1364]

[1365] <실시예 174>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1366]



[1367] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 시클로펜테인카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1368] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.42(br, 1H), 7.53-7.52(m, 1H), 7.22(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.06-6.99(m, 1H), 6.26(s, 1H), 3.69-3.64(m, 4H), 3.52-3.45(m, 4H), 2.92-2.80(m,

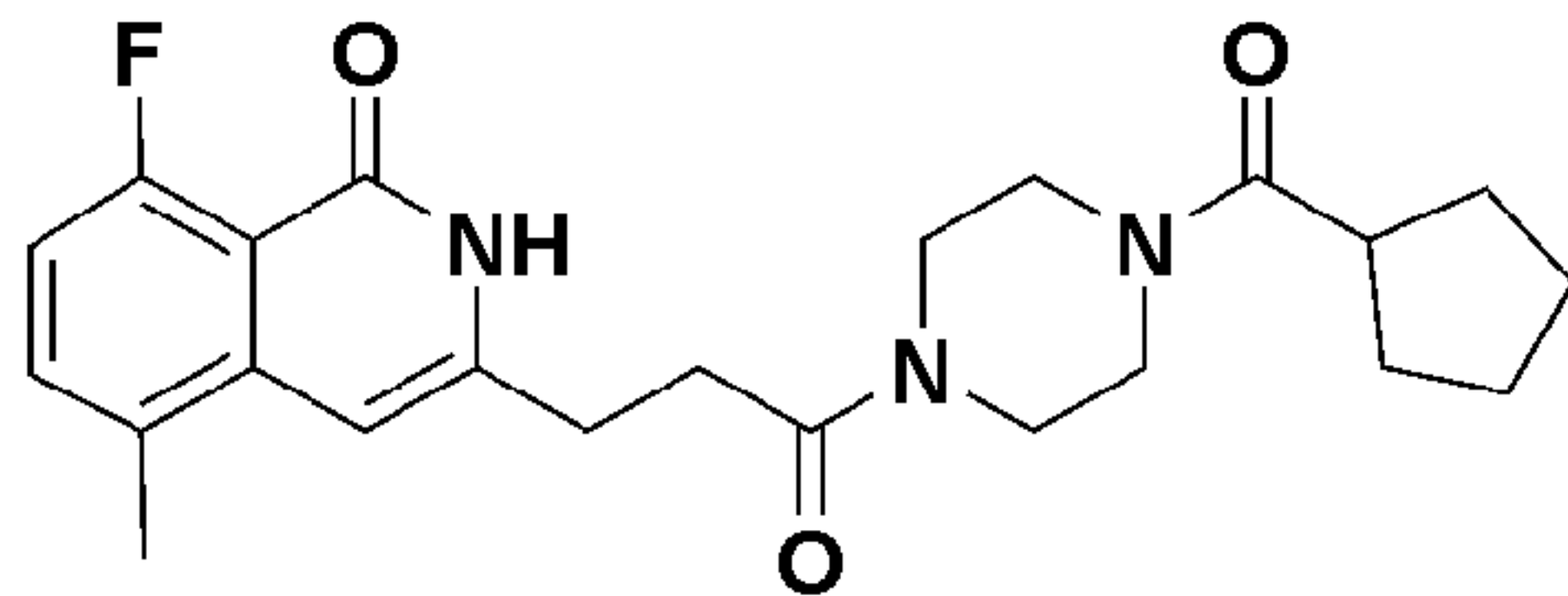
5H), 1.81(m, 6H), 1.23-1.19(m, 2H),

[1369]

[1370] <실시예 175>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸
이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1371]



[1372] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여
시클로펜테인카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
대신하여

3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

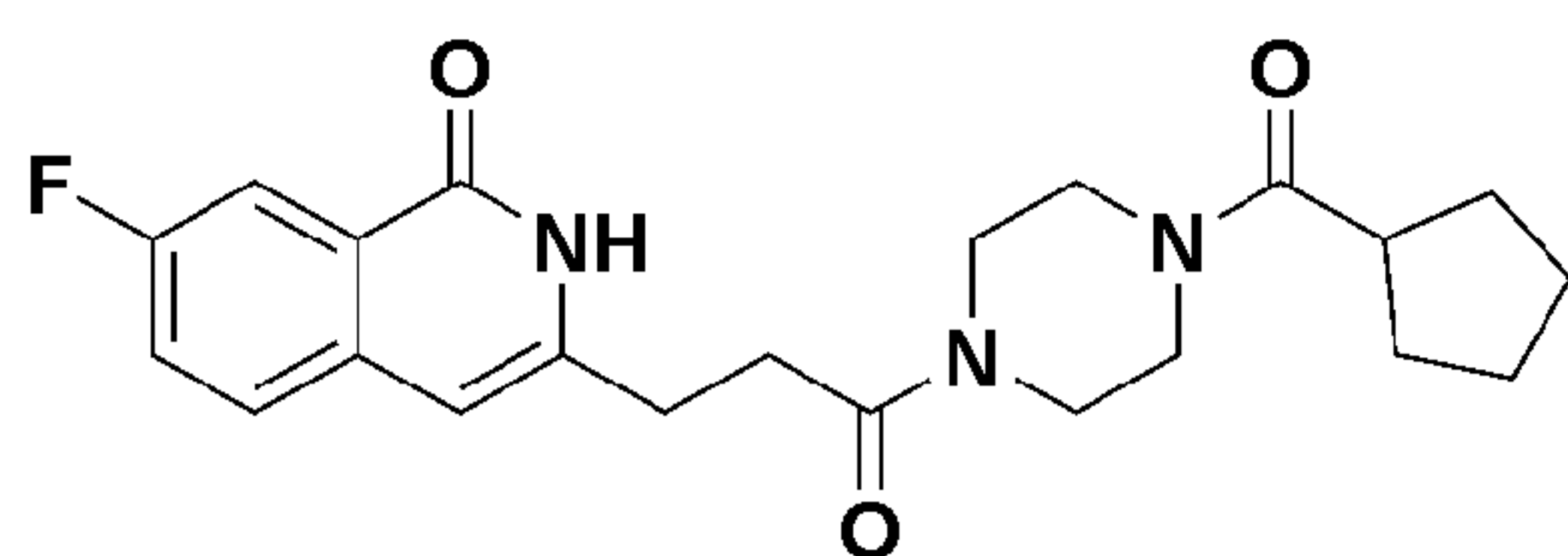
[1373] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.53(br, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 6.96-6.70(m, 1H),
6.32(s, 1H), 3.68-3.64(m, 4H), 3.52-3.47(m, 4H), 2.97-2.82(m, 5H), 2.43(s, 3H),
1.81-1.71(m, 6H), 1.25-1.19(m, 2H),

[1374]

[1375] <실시예 176>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴
놀린-1(2H)-온의 제조

[1376]



[1377] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여
시클로펜테인카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
대신하여

3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

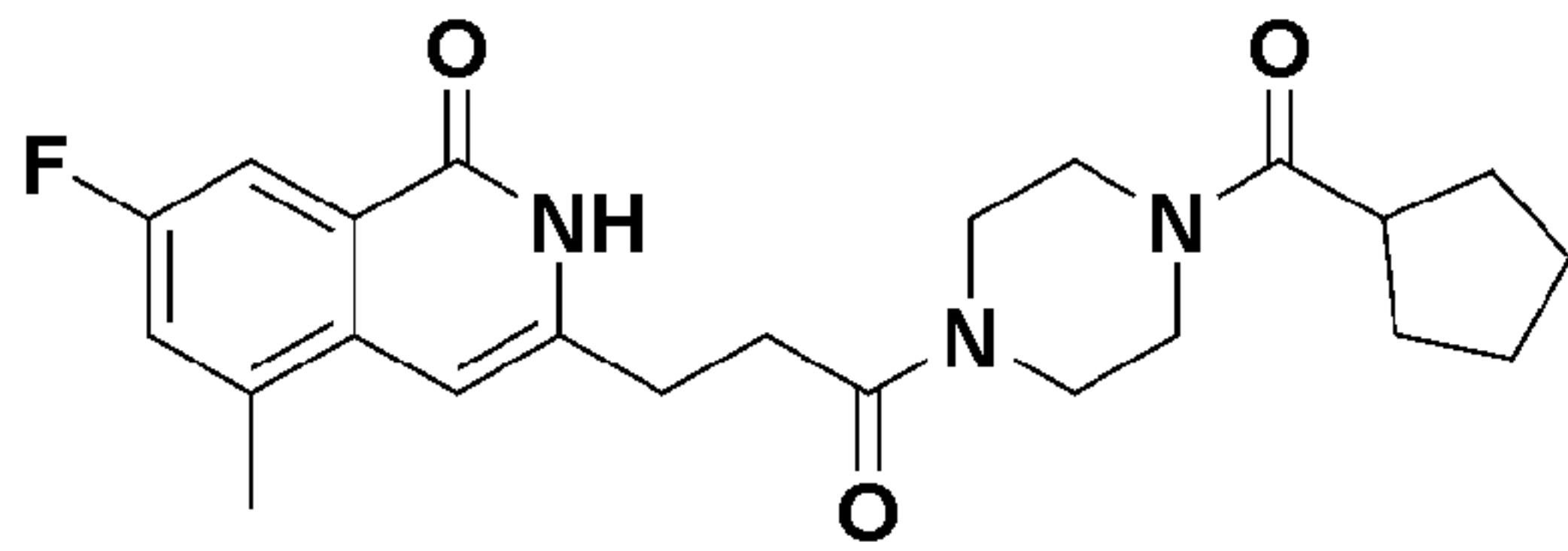
[1378] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.44 (br, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.45-7.43 (m, 1H)
7.37-7.34 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 3.69-3.64 (m, 4H) 3.54-3.43 (m, 4H) 2.94-2.89 (m, 3H)
2.79-2.77 (m, 2H) 1.81-1.65 (m, 8H)

[1379]

[1380] <실시예 177>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸
이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1381]



[1382] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여
시클로펜테인카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
대신하여

3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

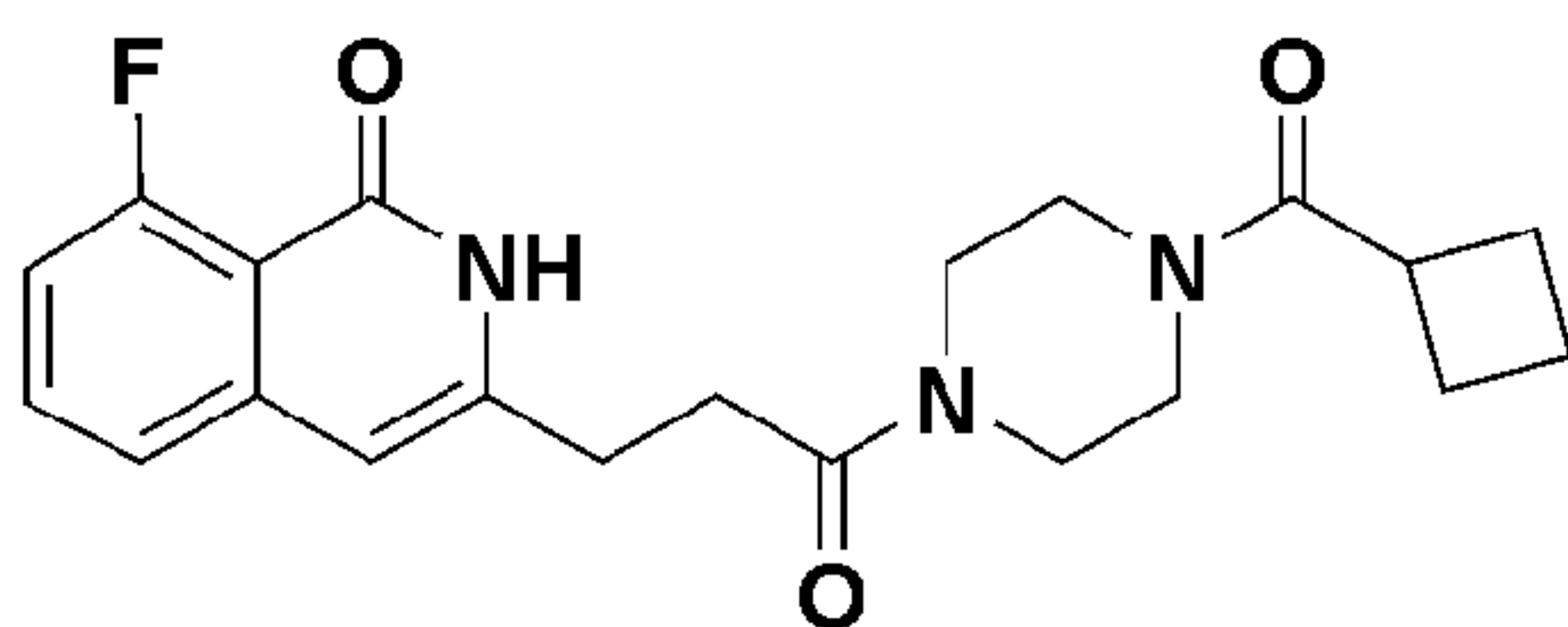
[1383] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.35 (br, 1H) 7.88 -7.85 (m, 1H) 7.26-7.22 (m, 1H)
6.34 (s, 1H) 3.71-3.65 (m, 4H) 3.54-3.44 (m, 4H) 2.97-2.95 (m, 3H) 2.78-2.77 (m, 2H)
2.51 (s, 3H) 1.82-1.80 (m, 8H).

[1384]

[1385] <실시예 178>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴
놀린-1(2H)-온의 제조

[1386]



[1387] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여
시클로부테인카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라
목적화합물을 얻을 수 있었다.

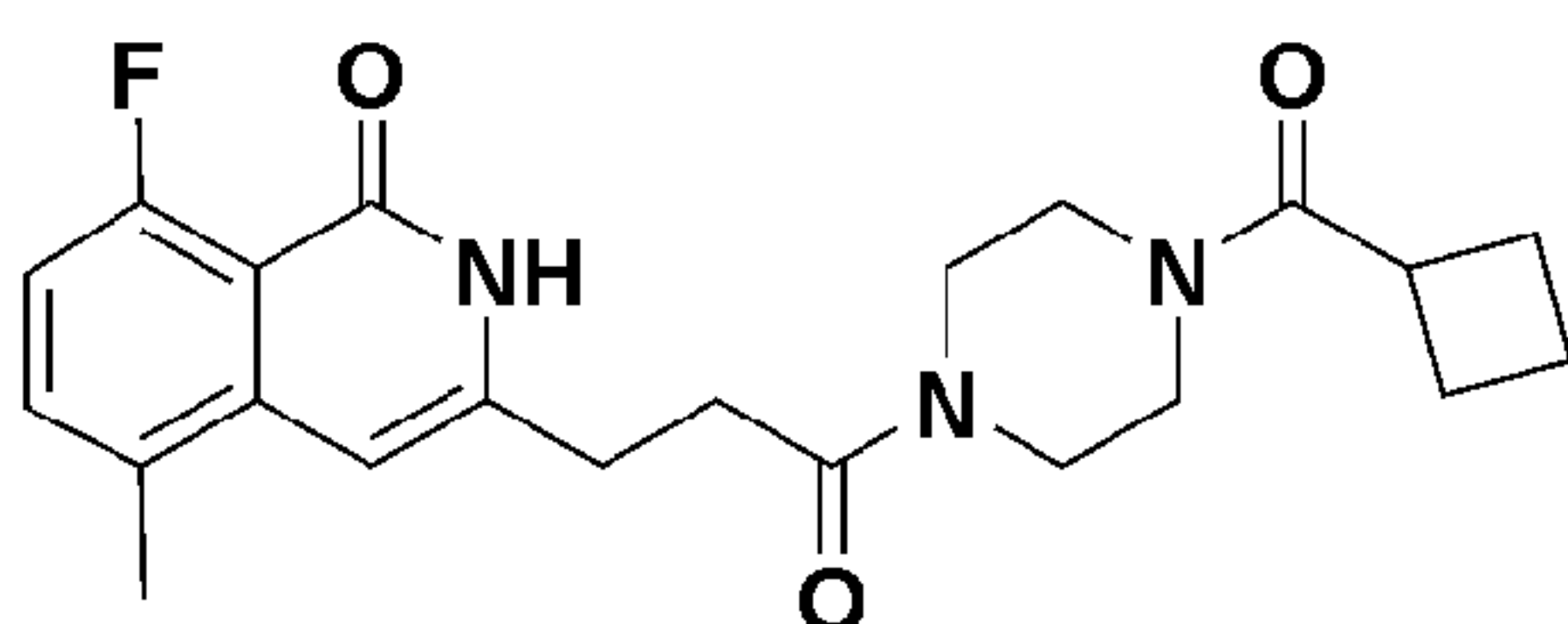
[1388] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.30(br, 1H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.22-7.19(m, 1H),
7.06-6.99(m, 1H), 6.25(s, 1H), 3.63(m, 4H), 3.49-3.36(m, 4H), 3.30-3.24(m, 1H),
2.92(m, 2H), 2.79-2.78(m, 2H), 2.40-2.31(m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.03-1.89(m, 2H)

[1389]

[1390] <실시예 179>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸
이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1391]



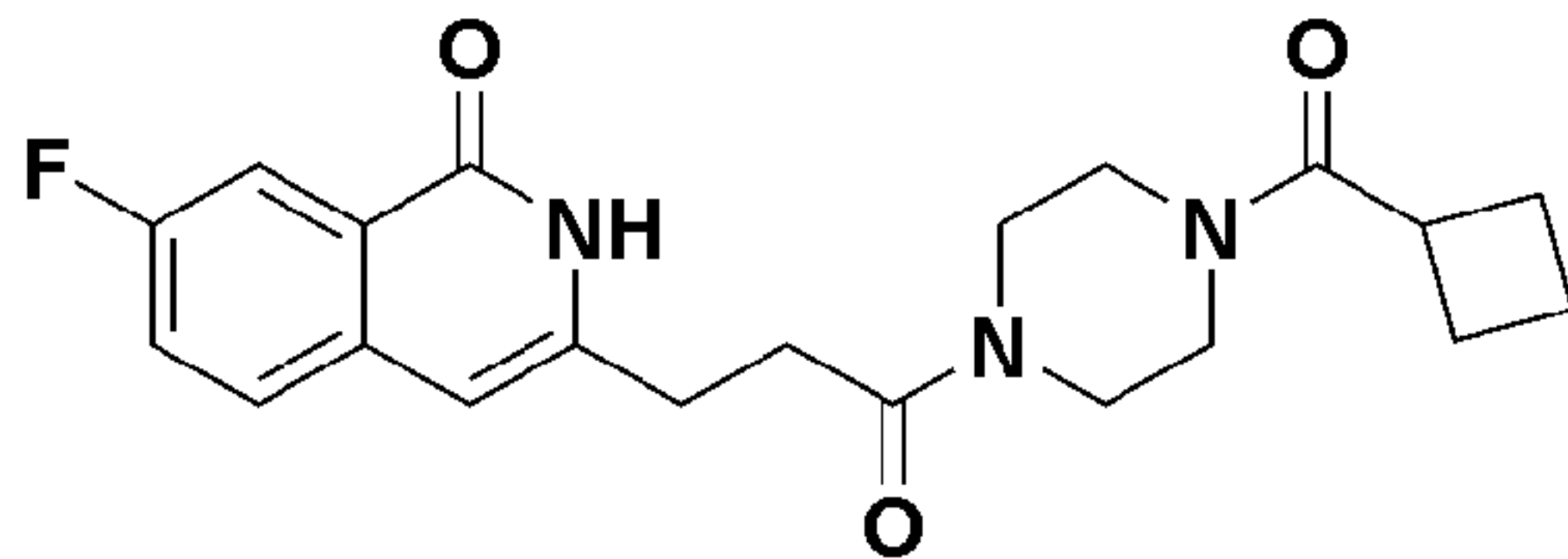
- [1392] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 시클로부테인카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.
- [1393] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.51(br, 1H), 7.37(m, 1H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.32(s, 1H), 3.63(m, 4H), 3.49-3.45(m, 2H), 3.36(m, 2H), 3.30-3.22(m, 1H), 2.97(m, 2H), 2.81(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.37-2.28(m, 2H), 2.18-2.15(m, 2H), 2.03-1.89(m, 2H).

[1394]

[1395] <실시예 180>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1396]



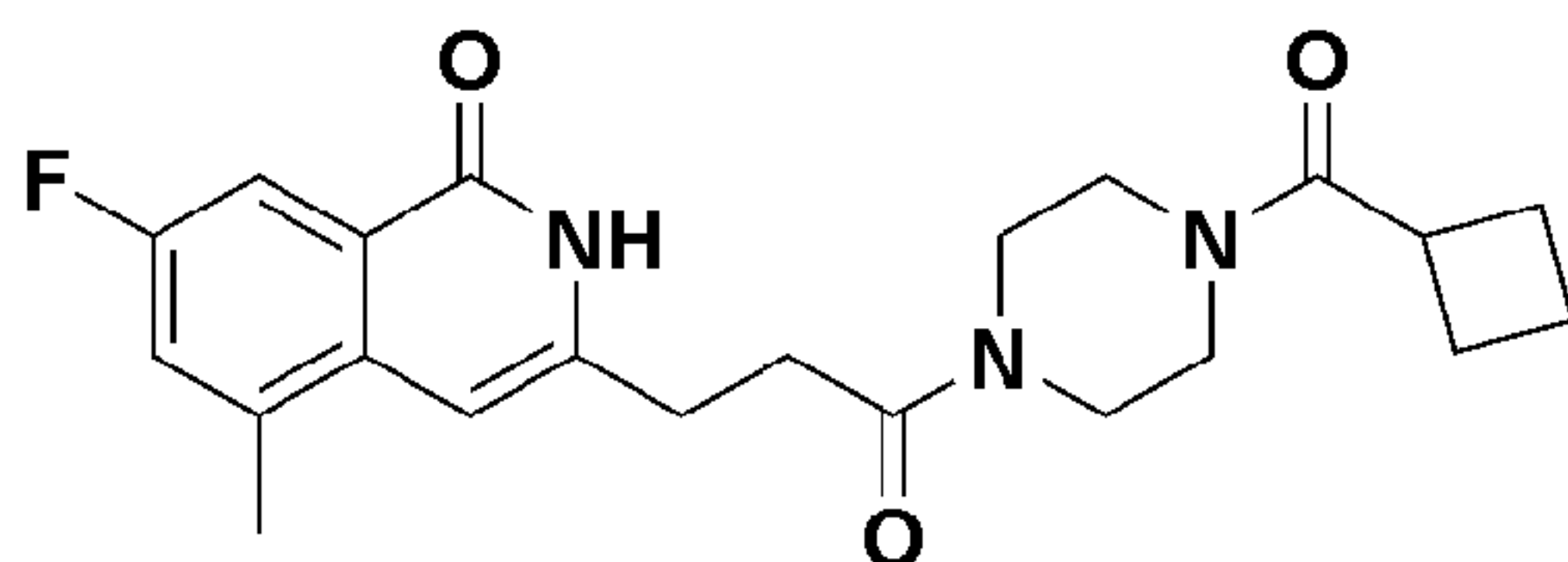
- [1397] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 시클로부테인카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.
- [1398] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.51 (br, 1H) 7.99-7.96 (m, 1H) 7.47-7.42 (m, 1H) 7.37-7.31 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 3.65-3.61 (m, 4H) 3.42-3.29 (m, 4H) 3.26-3.24 (m, 1H) 2.94-2.92 (m, 2H) 2.78-2.74 (m, 2H) 2.36-2.30 (m, 2H) 2.17-2.15 (m, 2H) 1.96-1.88 (m, 2H).

[1399]

[1400] <실시예 181>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1401]



- [1402] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 시클로부테인카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
대신하여

3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

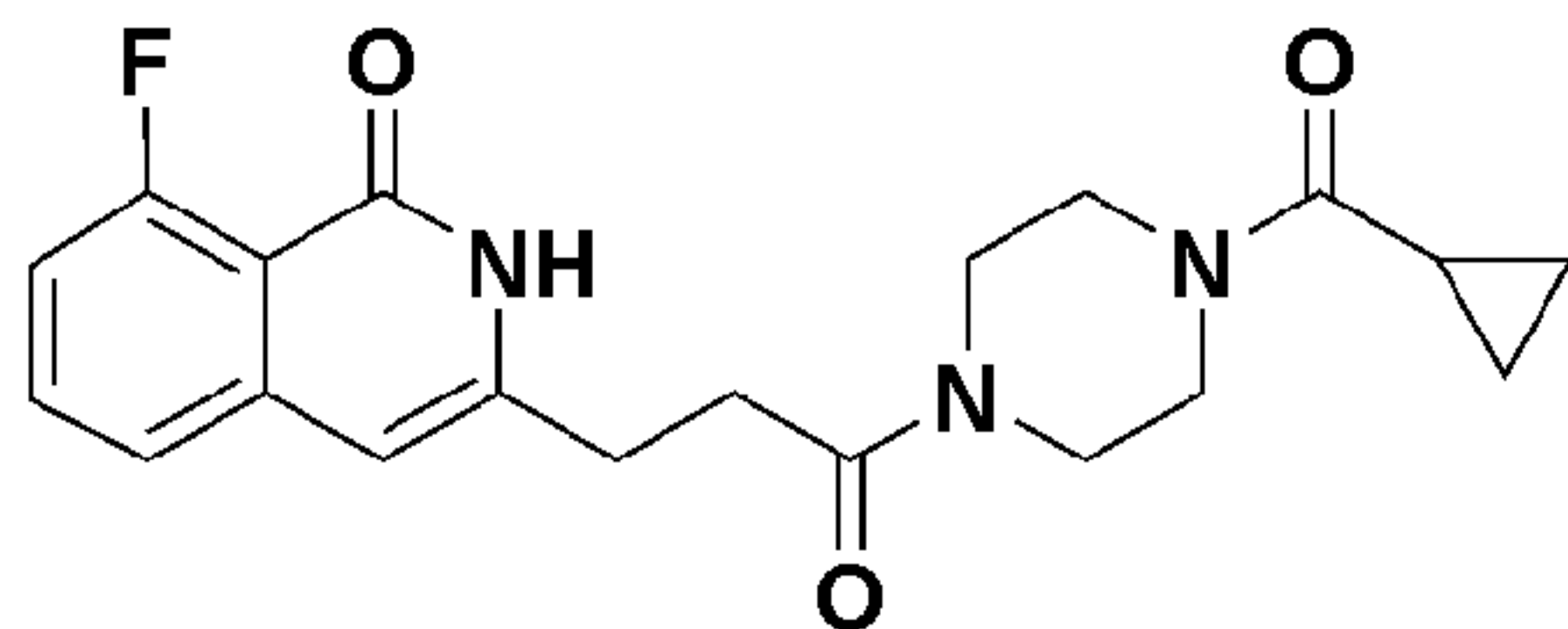
[1403] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.41 (br, 1H) 7.87-7.84 (m, 1H) 7.22-7.19 (m, 1H)
6.35 (s, 1H) 3.66-3.61 (m, 4H) 3.42-3.37 (m, 4H) 3.30-3.27 (m, 1H) 2.96-2.95 (m, 2H)
2.76-2.75 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 2.37-2.31 (m, 2H) 2.16-2.15 (m, 2H) 2.03-1.88 (m,
2H).

[1404]

[1405] <실시예 182>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소
퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1406]



[1407] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한 시클로헥실(피페라진-1-일)메탄 HCl
를 대신하여 시클로프로필(피페라진-1-일)메탄 HCl 을 사용하는 것을
제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

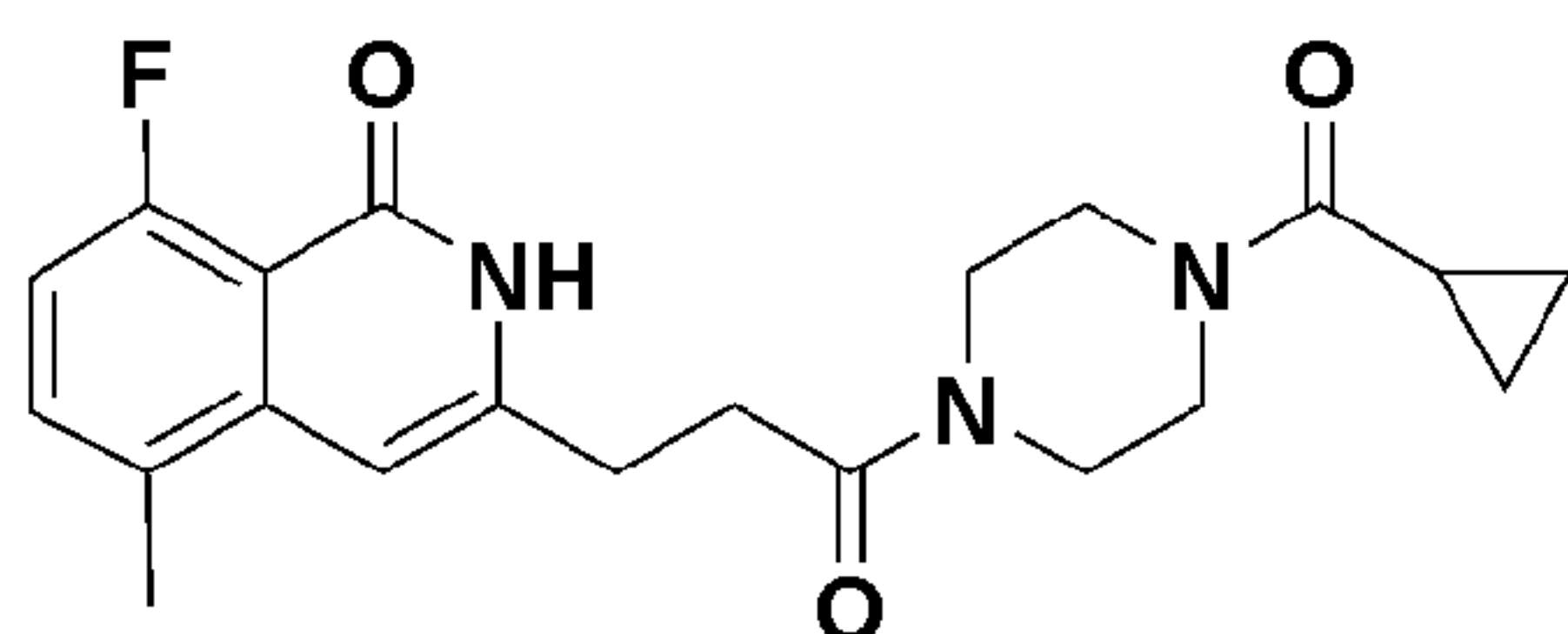
[1408] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.22(br, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.34(d, 1H, $J =$
7.8 Hz), 7.16-7.07(m, 1H), 6.39(s, 1H), 3.65(m, 2H), 3.48-3.44(m, 6H), 2.73(m, 4H),
1.98(m, 1H), 0.73-0.71(m, 4H).

[1409]

[1410] <실시예 183>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메
틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1411]



[1412] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한 시클로헥실(피페라진-1-일)메탄 HCl
를 대신하여 시클로프로필(피페라진-1-일)메탄 HCl 을 사용하고,
3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
대신하여

3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를
사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1413] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.26(br, 1H), 7.46(m, 1H), 7.02-6.97(m, 1H),

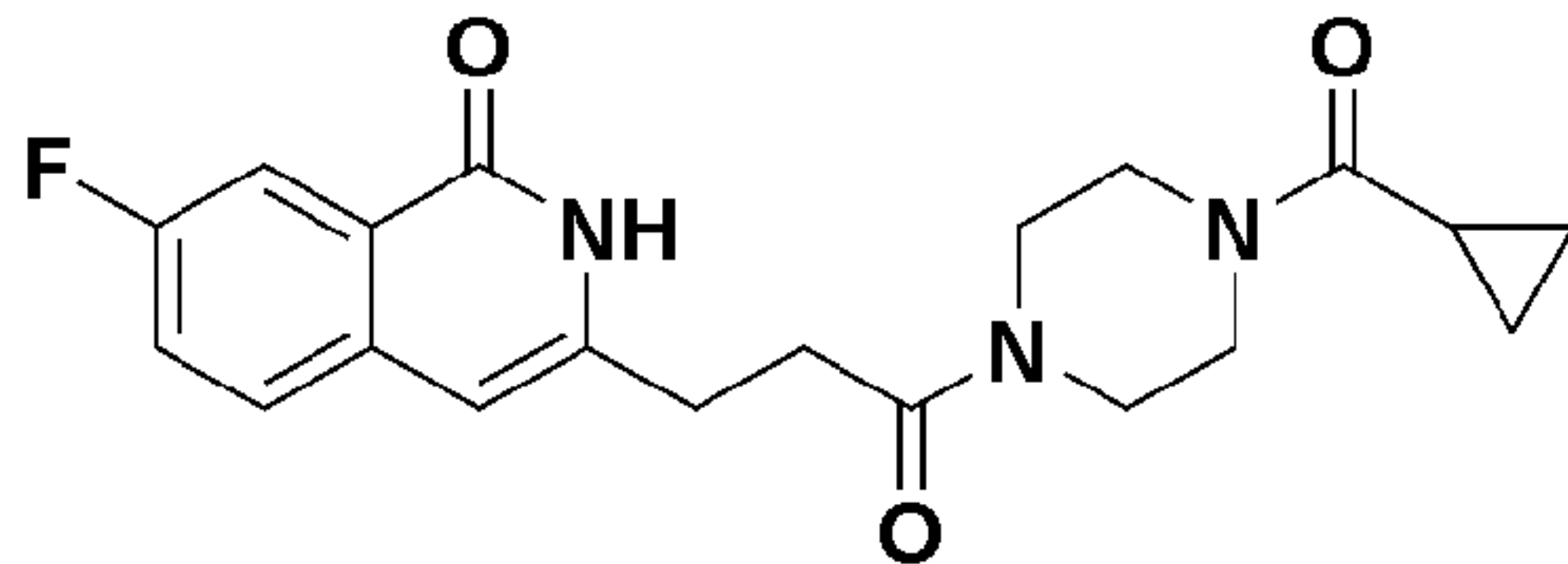
6.37(s, 1H), 3.65(m, 2H), 3.48(m, 6H), 2.76(m, 4H), 2.38(s, 3H), 1.98(m, 1H), 0.73(m, 4H).

[1414]

[1415] <실시예 184>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1416]



[1417] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한 시클로헥실(피페라진-1-일)메타논 HCl를 대신하여 시클로프로필(피페라진-1-일)메타논 HCl을 사용하고, 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여

3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

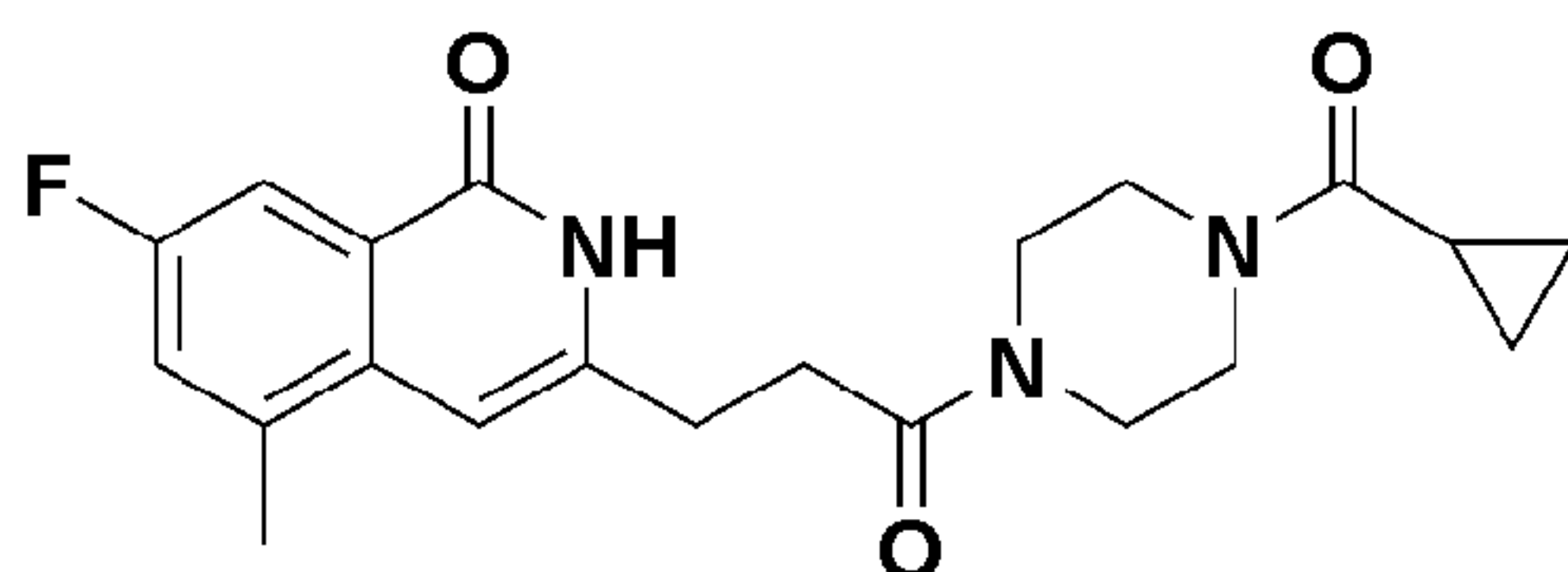
[1418] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.50 (br, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.43-7.41 (m, 1H) 7.32-7.27 (m, 2H) 7.12-7.10 (m, 1H) 7.04-6.93 (m, 2H) 6.27 (s, 1H) 6.12-5.98 (m, 1H) 4.31-4.30 (m, 1H) 4.11-4.10 (m, 1H) 3.91-3.87 (m, 1H) 3.67-3.64 (m, 1H) 2.96-2.94 (m, 2H) 2.84-2.75 (m, 2H) 2.55-2.54 (m, 2H)

[1419]

[1420] <실시예 185>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1421]



[1422] 상기 실시예 170의 단계 3에서 사용한 시클로헥실(피페라진-1-일)메타논 HCl를 대신하여 시클로프로필(피페라진-1-일)메타논 HCl을 사용하고, 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여

3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

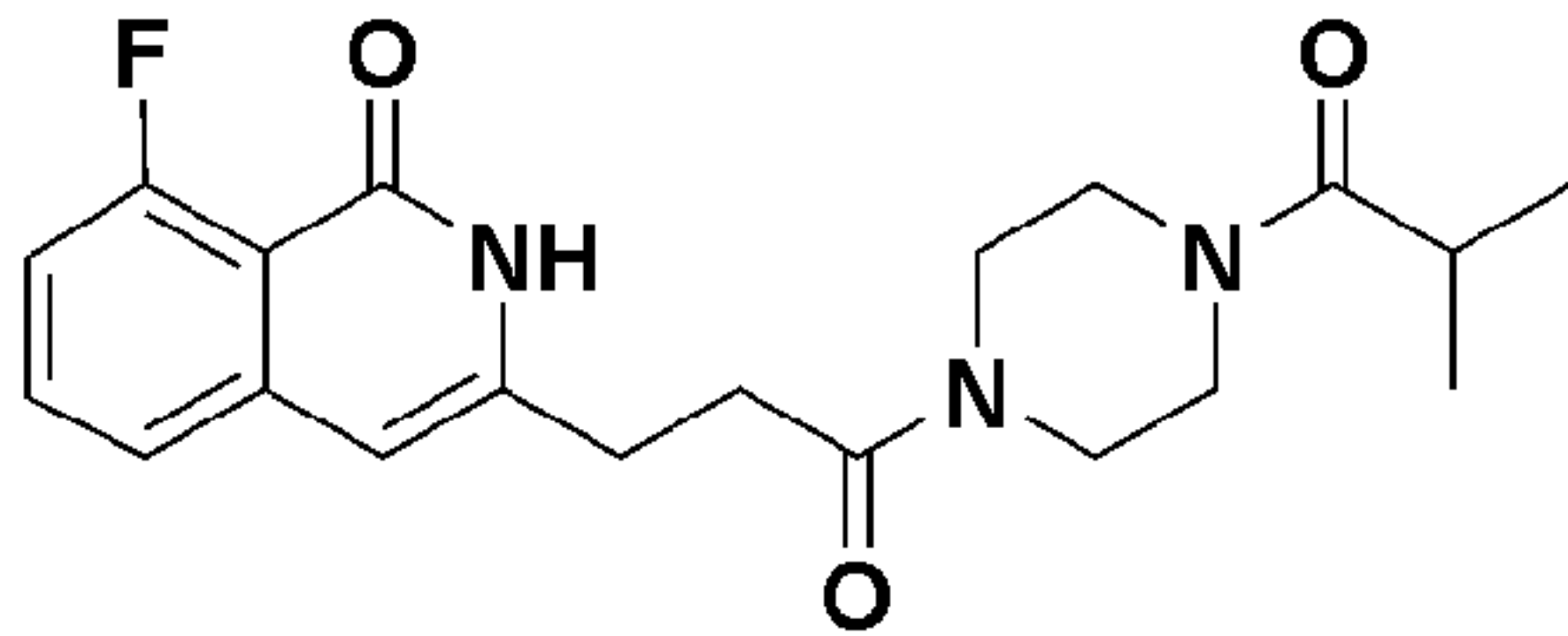
[1423] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.55 (br, 1H) 7.87-7.84 (m, 1H) 7.22-7.19 (m, 1H) 6.36 (s, 1H) 3.71-3.46 (m, 8H) 2.98-2.96 (m, 2H) 2.81-2.79 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 1.78-1.72 (m, 1H) 1.02-1.01 (m, 2H) 0.83-0.82 (m, 2H)

[1424]

[1425] <실시예 186>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[1426]



[1427] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 이소부티릭 엑시드(isobutyric acid)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

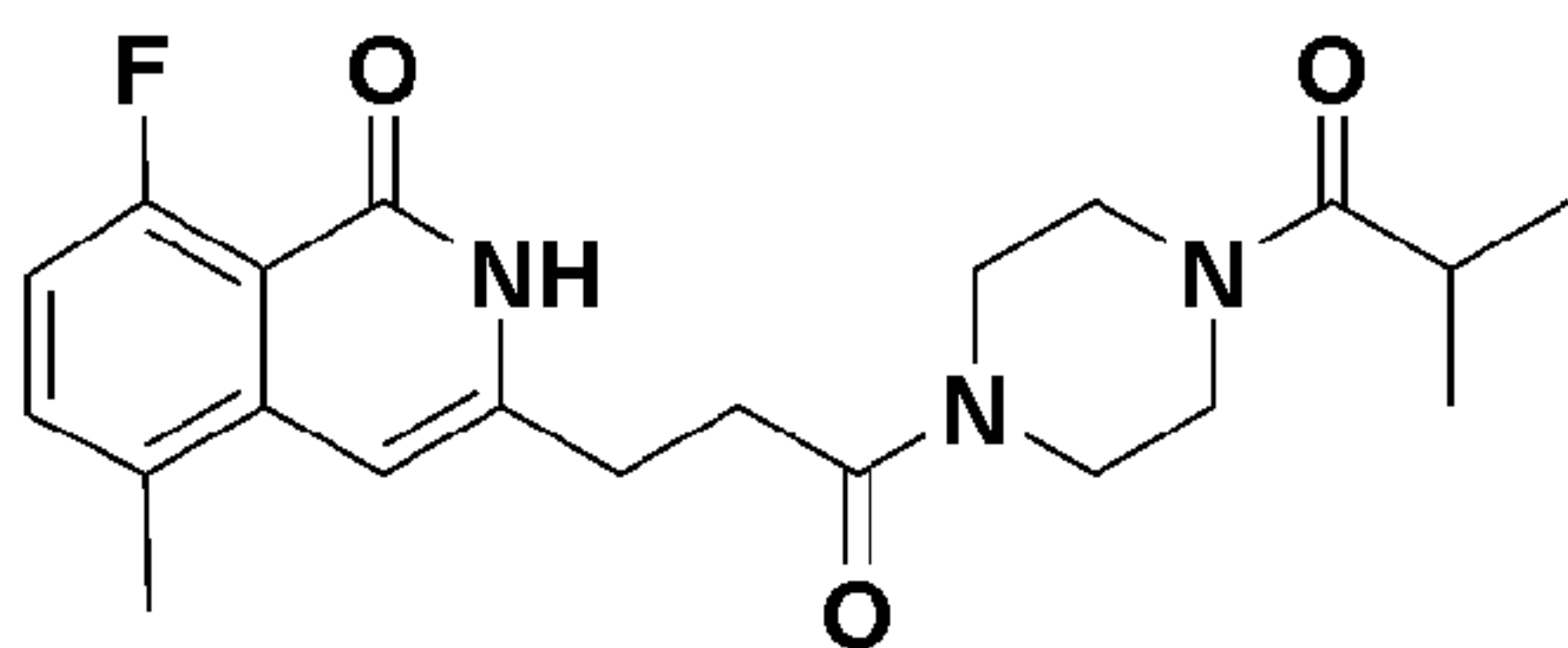
[1428] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.23(br, 1H), 7.63-7.61(m, 1H), 7.34(d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.14-7.08(m, 1H), 6.40(s, 1H), 3.48-3.34(m, 8H), 2.88(m, 1H), 2.73(m, 4H), 1.00-0.98(m, 6H).

[1429]

[1430] <실시예 187>

8-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1431]



[1432] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 이소부티릭 엑시드(isobutyric acid)를 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여

3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

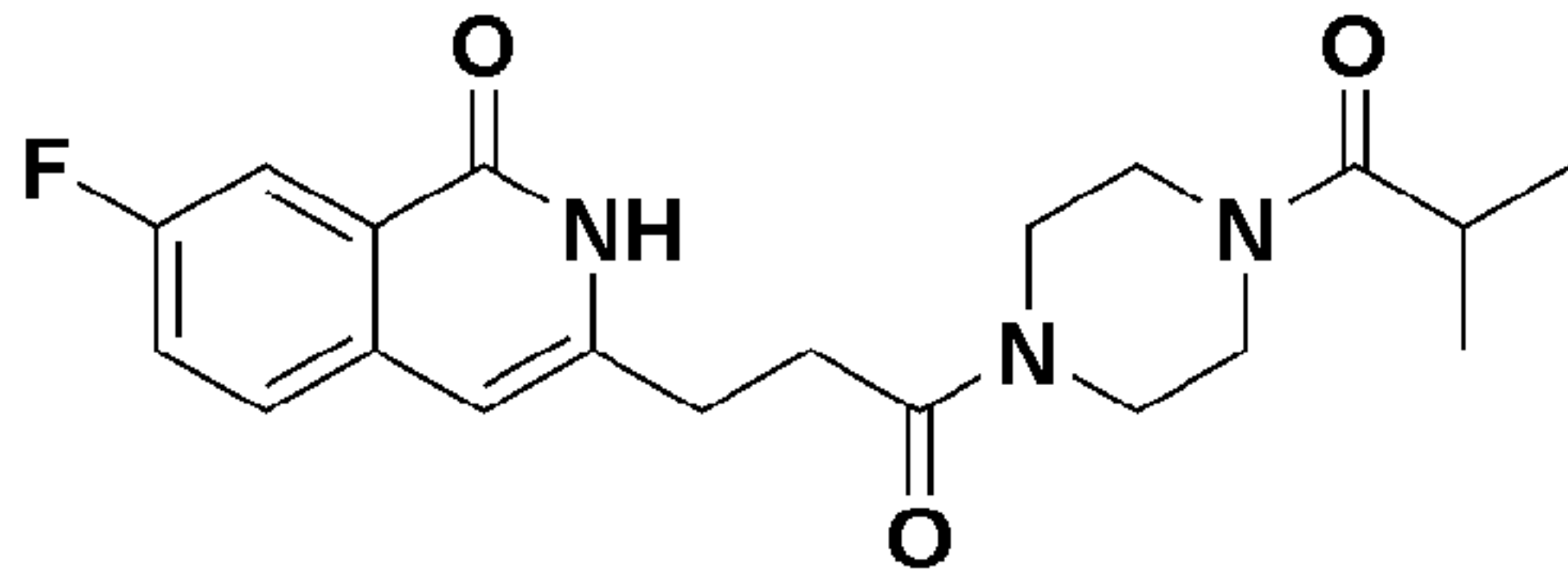
[1433] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.57(br, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.33(s, 1H), 3.70-3.64(m, 4H), 3.53-3.47(m, 4H), 2.98-2.96(m, 2H), 2.83(m, 3H), 2.43(m, 3H), 1.15-1.13(m, 6H)

[1434]

[1435] <실시예 188>

7-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1436]



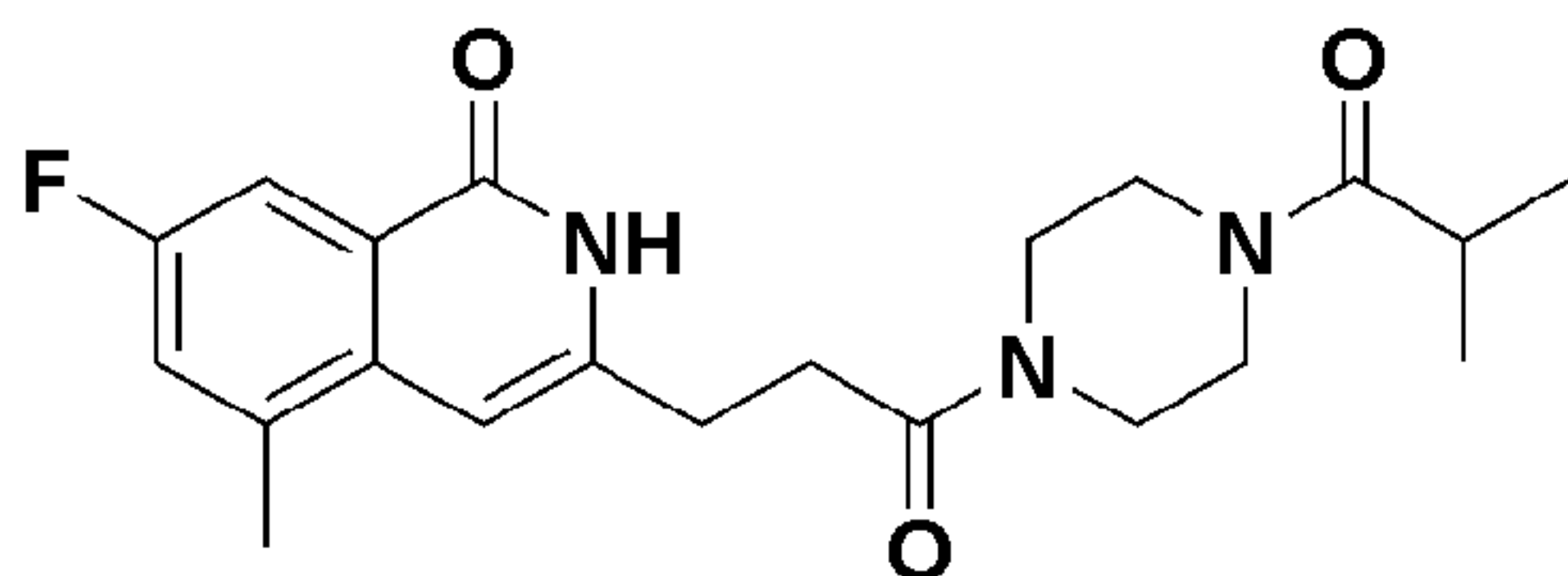
- [1437] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 이소부티릭 엑시드(isobutyric acid) 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.
- [1438] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.49 (br, 1H) 7.99-7.96 (m, 1H) 7.47-7.45 (m, 1H) 7.43-7.36 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 3.70-3.63 (m, 4H) 3.51-3.44 (m, 4H) 2.94-2.93 (m, 2H) 2.78-2.77 (m, 3H) 1.14-1.12 (m, 6H).

[1439]

[1440] <실시예 189>

7-플루오로-3-(3-(4-이소부틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1441]



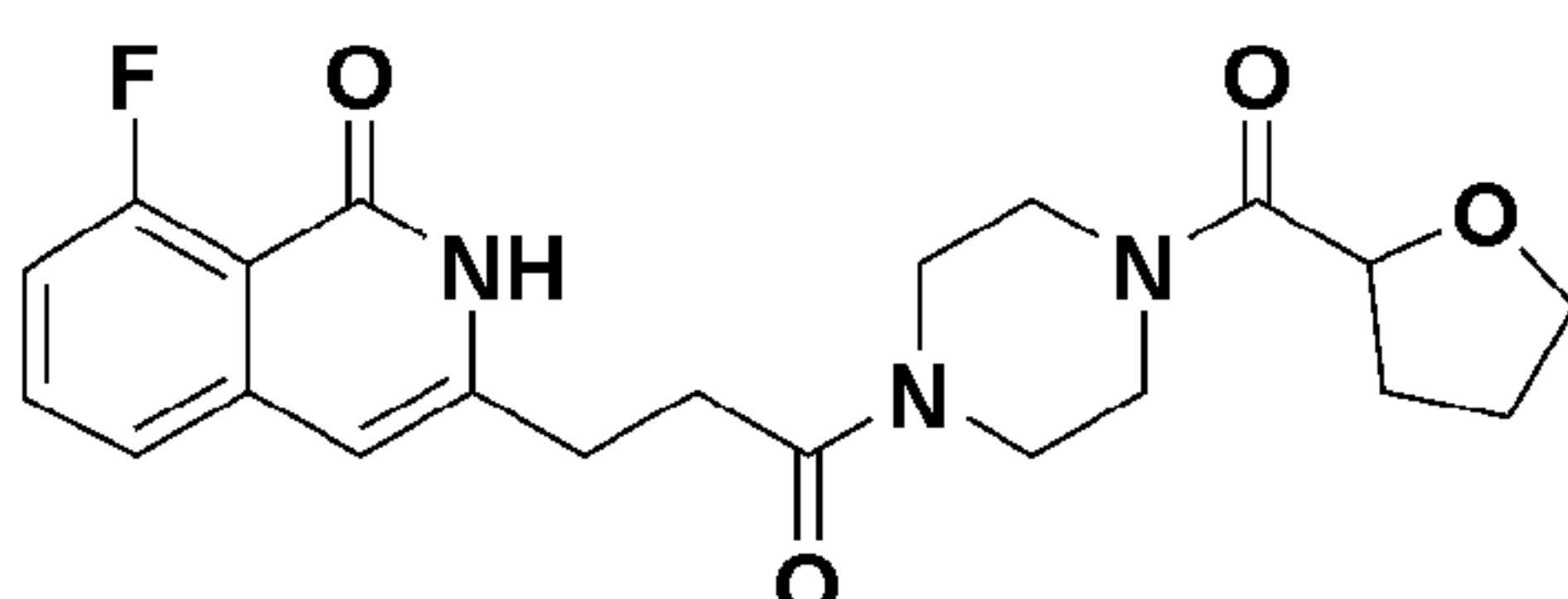
- [1442] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 이소부티릭 엑시드(isobutyric acid) 을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.
- [1443] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.49 (br, 1H) 7.87-7.83 (m, 1H) 7.21-7.18 (m, 1H) 6.25 (s, 1H) 3.70-3.63 (m, 4H) 3.51-3.43 (m, 4H) 2.97-2.95 (m, 2H) 2.77-2.76 (m, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.14-1.12 (m, 6H).

[1444]

[1445] <실시예 190>

8-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1446]



[1447] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 테트라히드로퓨란-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

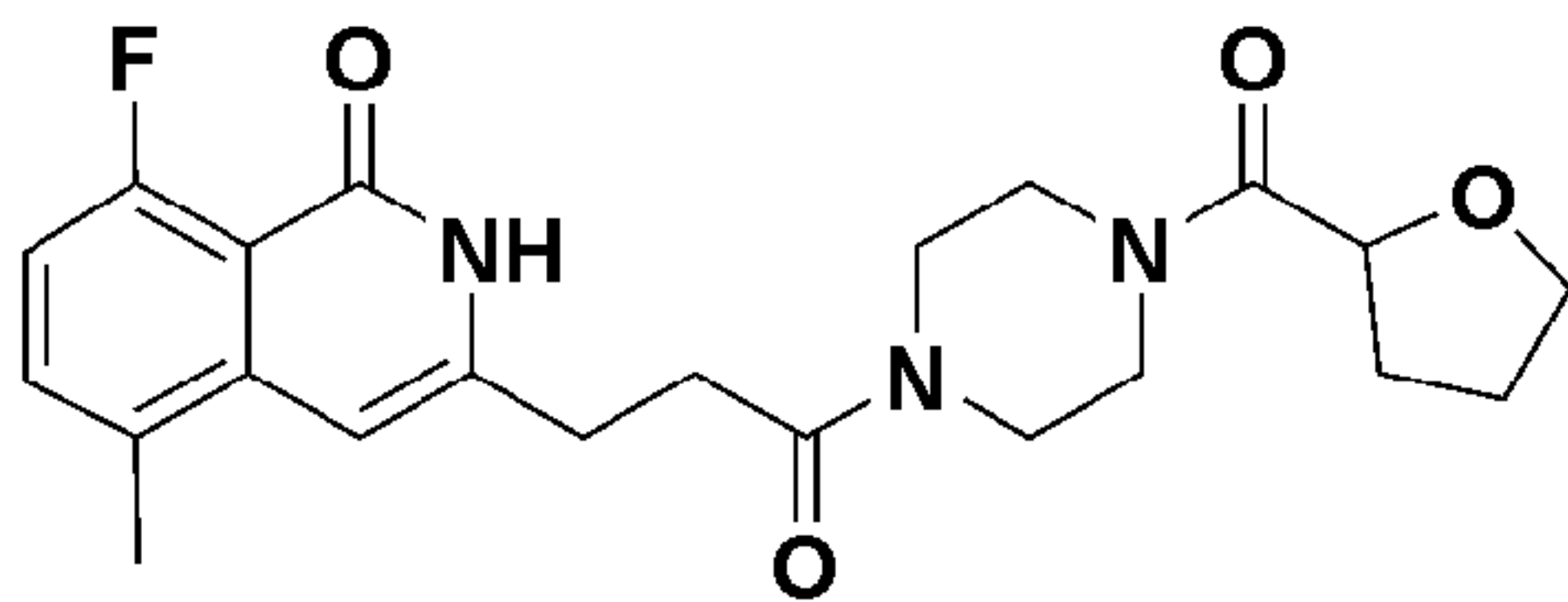
[1448] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.57(br, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.34-6.31(m, 1H), 4.63-4.55(m, 1H), 3.94-3.73(m, 6H), 3.25-3.21(m, 4H), 2.94-2.92(m, 2H), 2.85-2.82(m, 2H), 2.04-1.95(m, 4H).

[1449]

[1450] <실시예 191>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1451]



[1452] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 테트라히드로퓨란-2-카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

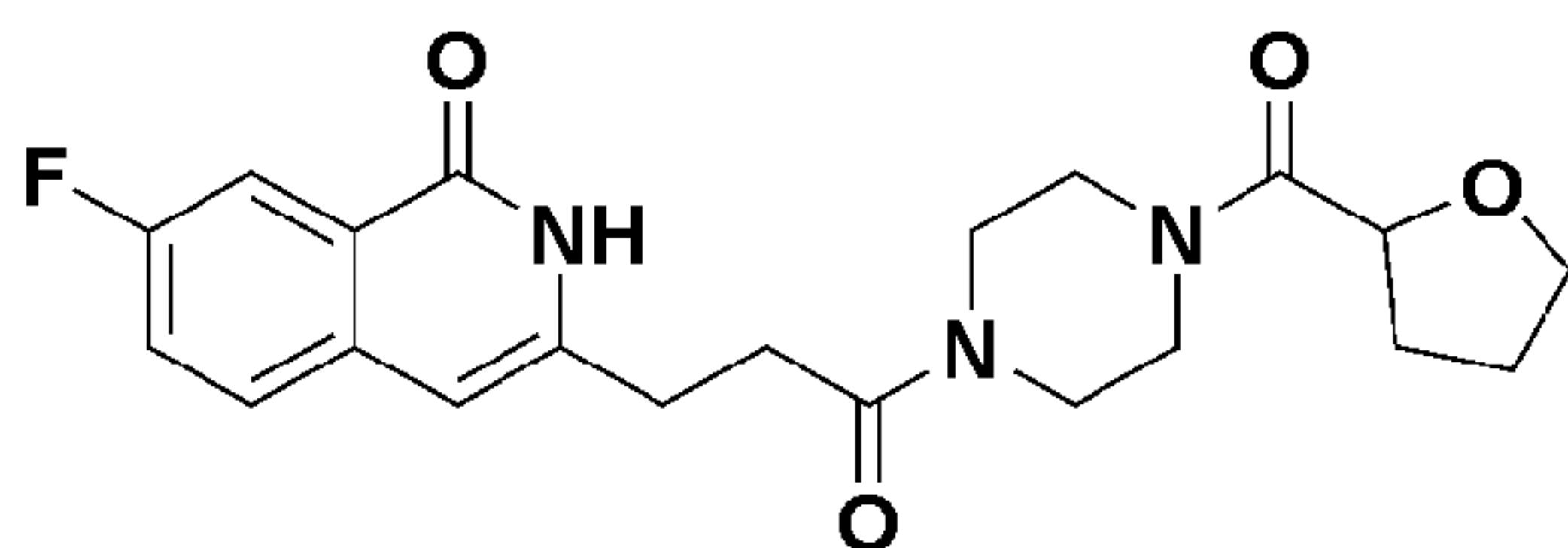
[1453] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.72(br, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 6.97-6.90(m, 1H), 6.35(s, 1H), 4.62-4.58(m, 1H), 3.94-3.78(m, 6H), 3.59-3.47(m, 4H), 2.98-2.96(m, 2H), 2.86-2.84(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.00-1.94(m, 4H).

[1454]

[1455] <실시예 192>

7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1456]



[1457] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 테트라히드로퓨란-2-카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

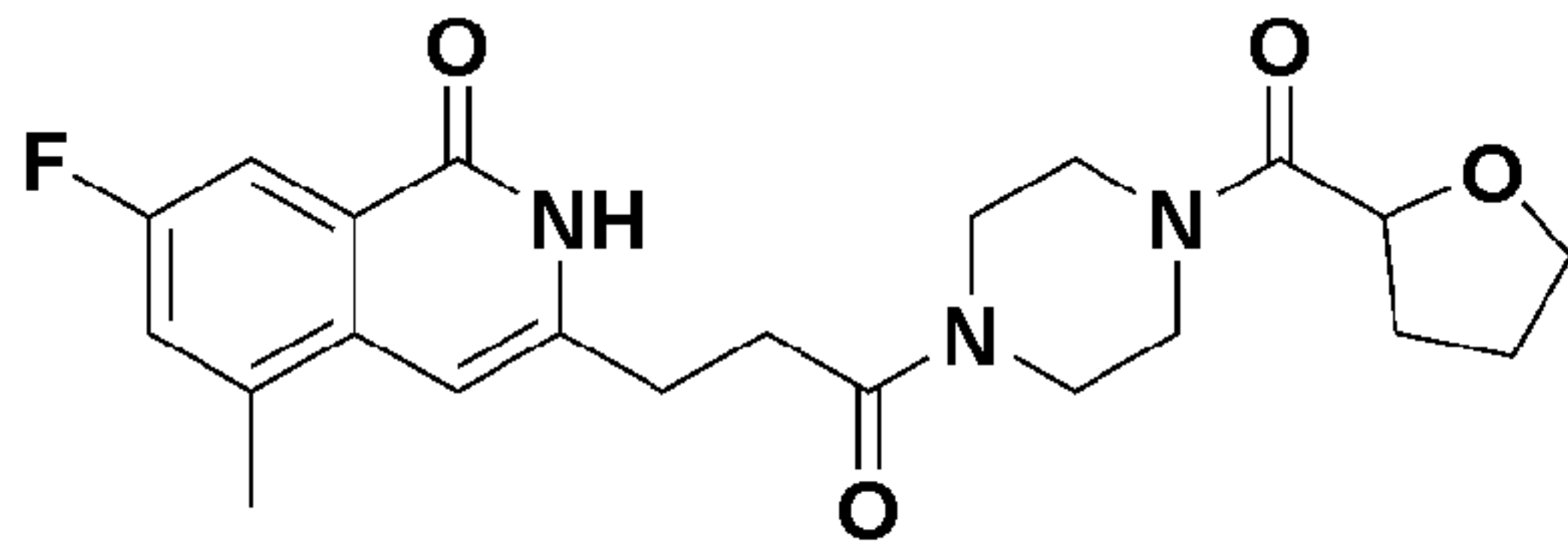
- [1458] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.47-7.45 (m, 1H) 7.44-7.31 (m, 1H) 6.30 (s, 1H) 4.61-4.55 (m, 1H) 3.93-3.79 (m, 4H) 3.58-3.46 (m, 4H) 2.94-2.93 (m, 2H) 2.78-2.76 (m, 2H) 2.31-2.96 (m, 2H) 2.04-1.94 (m, 4H)

[1459]

[1460] <실시예 193>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1461]



- [1462] 상기 실시예 170의 단계 1에서 사용한 시클로헥세인카복실산을 대신하여 테트라히드로퓨란-2-카복실산을 사용하고, 단계 3에서 사용한 3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 대신하여 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 170에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

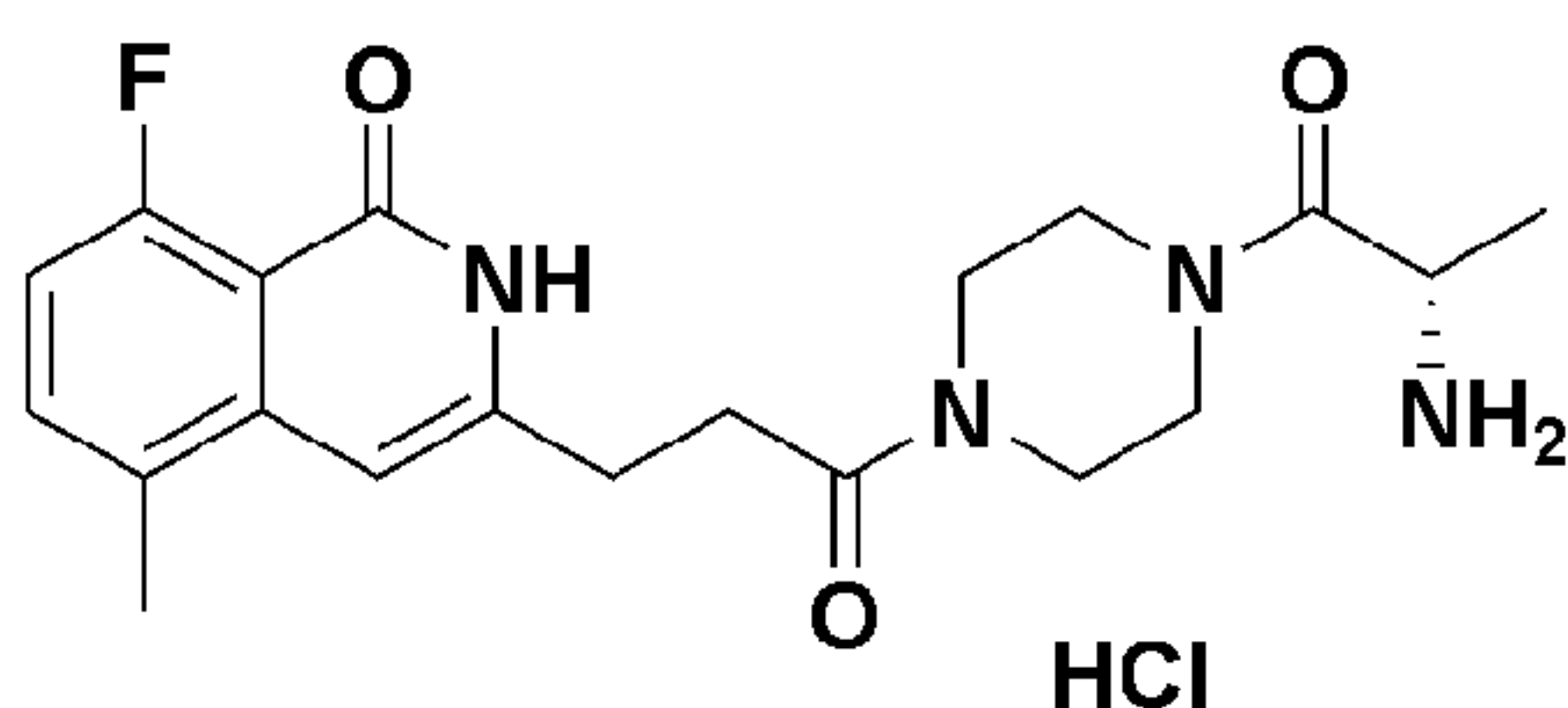
- [1463] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H) 8.00-7.97 (m, 1H) 7.46-7.41 (m, 1H), 6.30 (s, 1H) 4.61-4.55 (m, 1H) 3.93-3.79 (m, 4H) 3.58-3.46 (m, 4H) 2.94-2.93 (m, 2H) 2.78-2.76 (m, 2H) 2.31-2.36 (m, 5H) 2.04-1.94 (m, 4H)

[1464]

[1465] <실시예 194>

3-(3-(4-(L-알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 히드로클로라이드의 제조

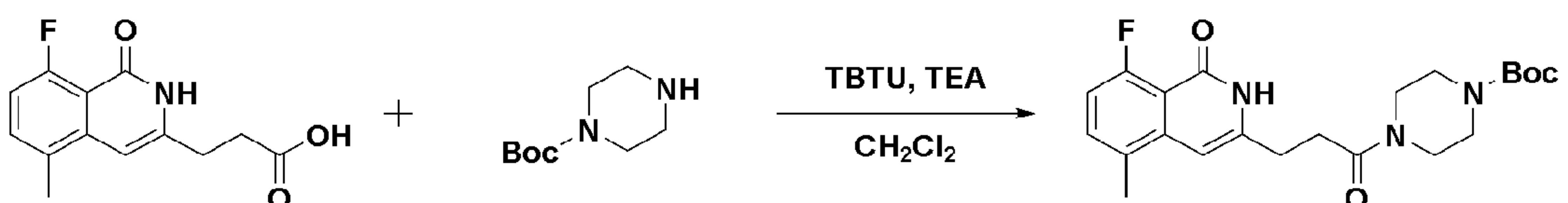
[1466]



[1467] 단계 1 : tert-부틸

4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-카보실레이트의 제조

[1468]



- [1469] 3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노익엑시드(300 mg, 1.20 mmol), Boc-피페라진 (336 mg, 1.80 mmol) 및 TBTU (928 mg, 2.88 mmol)를 상온에서 CH_2Cl_2 (12.0 mL)에 녹인 후 반응액에 TEA (0.84 mL, 6.0

mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 19시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 목적화합물 (440 mg, 88%)을 얻었다.

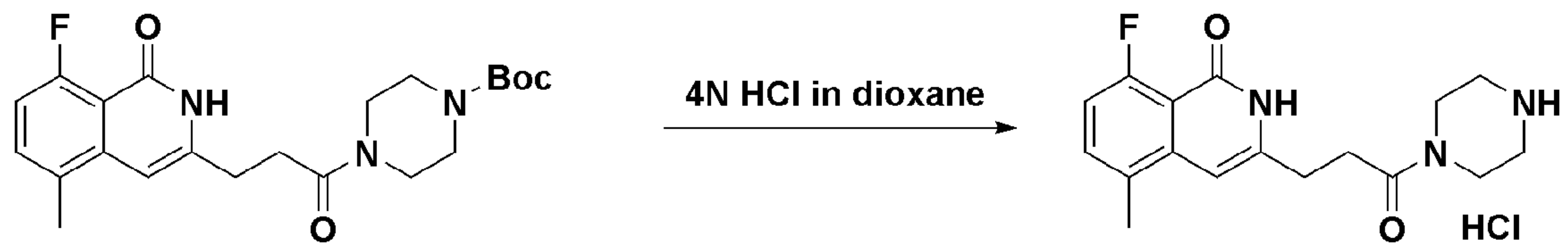
[1470] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.44(br, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 6.96-6.89(m, 1H), 6.31(s, 1H), 3.65-3.57(m, 4H), 3.50-3.44(m, 8H), 2.43(s, 3H), 1.47(s, 9H)

[1471]

[1472] 단계 2:

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1473]



[1474] tert-부틸

4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-카보실레이트 (44 mg, 1.05 mmol)를 4N HCl/디옥세인(Dioxane)(3 mL)에 녹인 후, 상온에서 16시간 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 여과하여 목적화합물

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온 (304 mg, 82%)을 얻었다.

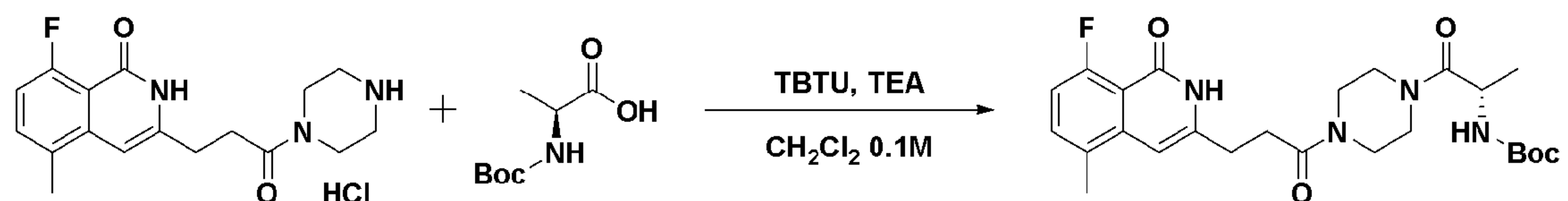
[1475] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26(br, 1H), 7.47(s, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 6.37(s, 1H), 3.71(m, 8H), 3.10-3.02(m, 4H), 2.76(s, 3H)

[1476]

[1477] 단계 3 : tert-부틸

(S)-(1-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)-1-옥소프로페인-2-일)카바메이트의 제조

[1478]



[1479] 8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온 (100 mg, 0.28 mmol), N-Boc-L-알라닌 (80 mg, 0.42 mmol) 및 TBTU (218 mg, 0.67 mmol)를 상온에서 CH_2Cl_2 (3.0 mL)에 녹인 후, TEA (0.2 mL, 1.4 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 17시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 목적화합물 tert-부틸

(S)-(1-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)-1-옥소프로페인-2-일)카바메이트 (59 mg, 43%)을 얻었다.

[1480] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.51(br, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.00-6.93(m, 1H), 6.43(s, 1H), 4.62(m, 1H), 3.79-3.51(m, 8H), 3.03-2.94(m, 4H), 2.46(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.33-1.23(m, 3H)

[1481]

[1482] 단계 4:

3-(3-(4-(L-알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 히드로클로라이드의 제조



[1484] tert-부틸

(S)-(1-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)-1-옥소프로페인-2-일)카바메이트 (59 mg, 0.12 mmol)에 4N HCl/디옥세인(dioxane) (8 mL)를 넣고 상온에서 17시간 교반하였다. 반응액을 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 여과하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물

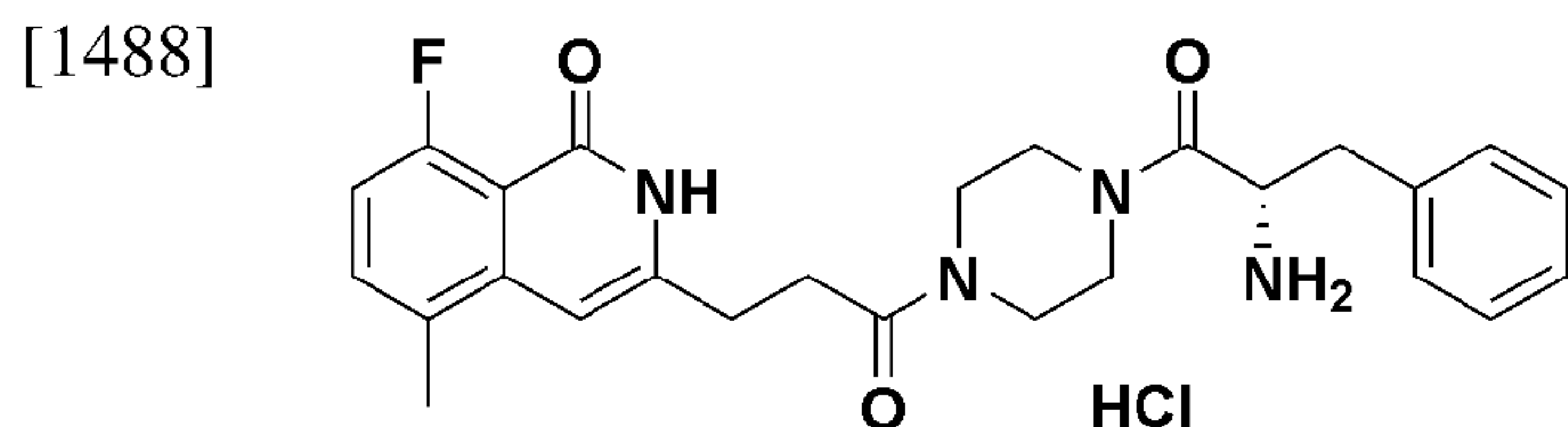
3-(3-(4-(L-알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 히드로클로라이드 (40 mg, 78%)을 얻었다.

[1485] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.27(br, 1H), 8.20(br, 2H), 7.47(m, 1H), 7.04-6.97(m, 1H), 6.38(s, 1H), 4.40(m, 1H), 3.60-3.34(m, 8H), 2.78(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.31(m, 3H)

[1486]

[1487] <실시예 195>

3-(3-(4-(L-페닐알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



[1489] 상기 실시예 194의 단계 3에서 사용한 N-Boc-L-알라닌을 대신하여 N-Boc-L-페닐알라닌을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 194에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

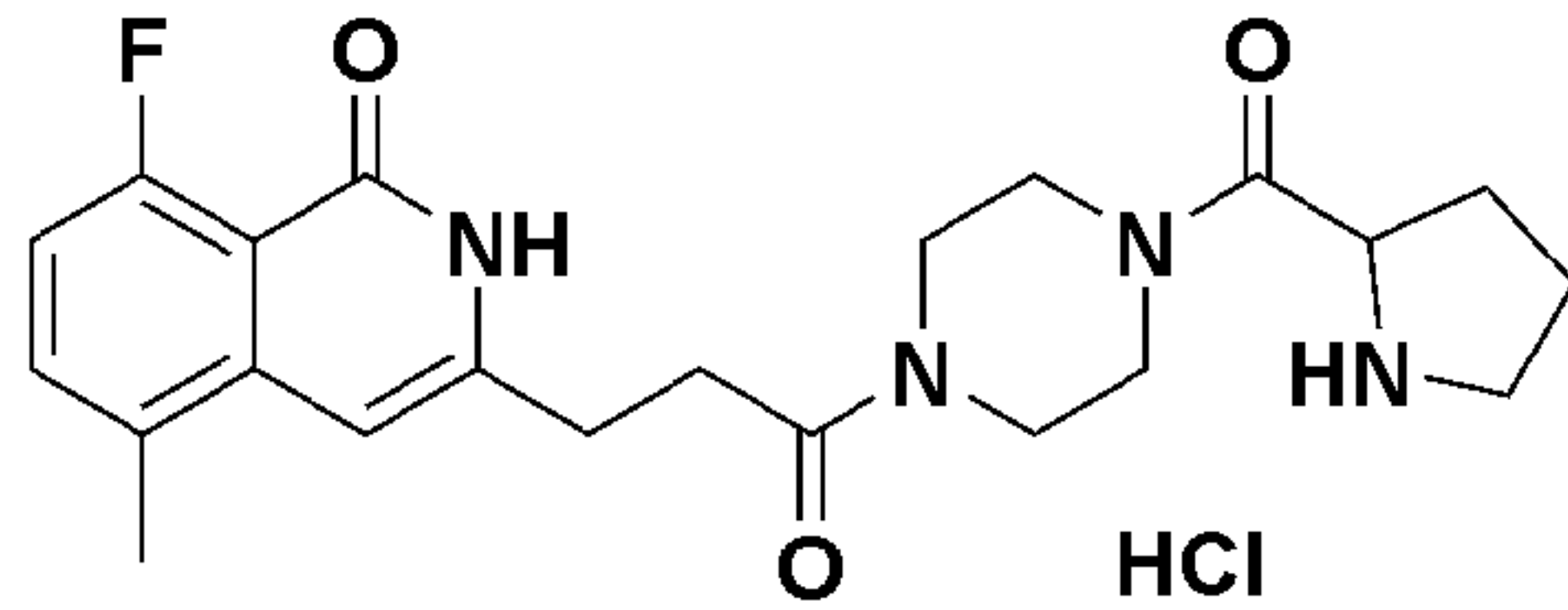
[1490] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.26(br, 1H), 8.29(br, 2H), 7.48(m, 1H), 7.34-7.23(m, 5H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.35(s, 1H), 4.66(m, 1H), 3.57-3.35(m, 8H), 3.05(m, 1H), 2.96-2.93(m, 1H), 2.72(m, 4H), 2.38(s, 3H)

[1491]

[1492] <실시예 196>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-프로릴피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1493]



[1494] 상기 실시예 194의 단계 3에서 사용한 N-Boc-L-알라닌을 대신하여 N-Boc-L-프롤린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 194에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

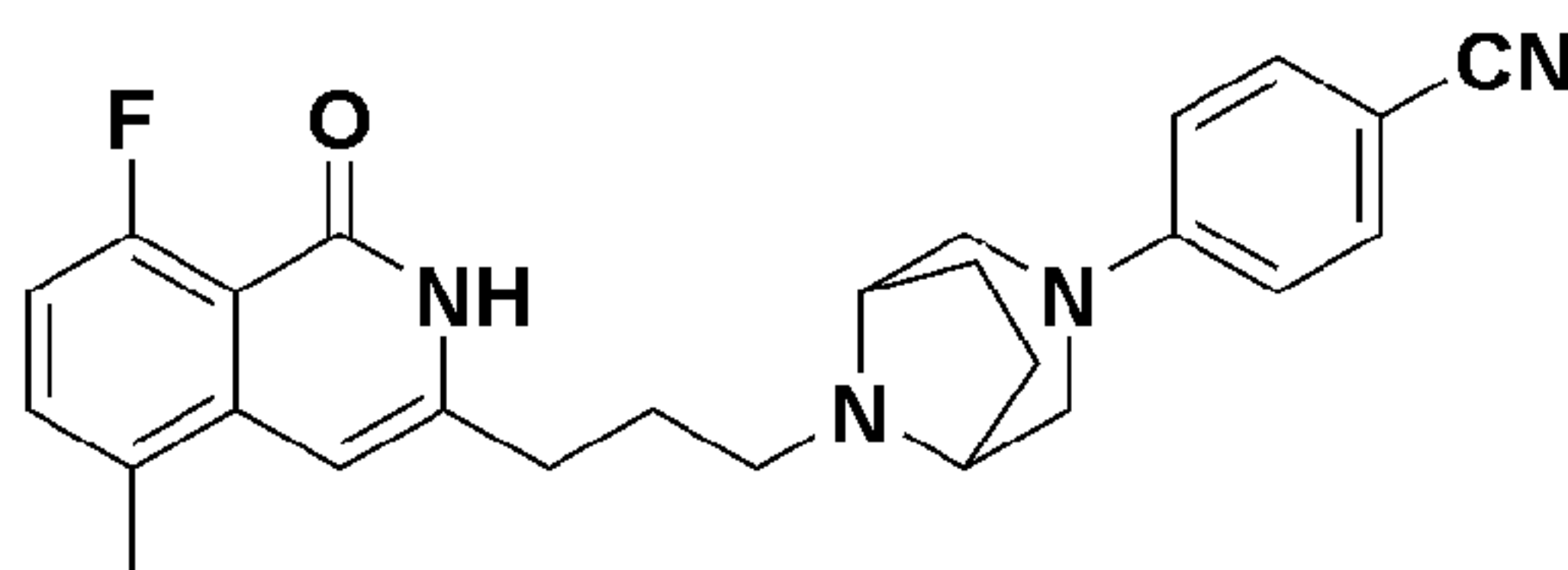
[1495] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(br, 1H), 9.85(br, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.04-6.98(m, 1H), 6.38(s, 1H), 4.60(m, 1H), 4.04(m, 8H), 3.23-3.18(m, 2H), 2.78(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.93-1.76(m, 4H)

[1496]

[1497] <실시예 197>

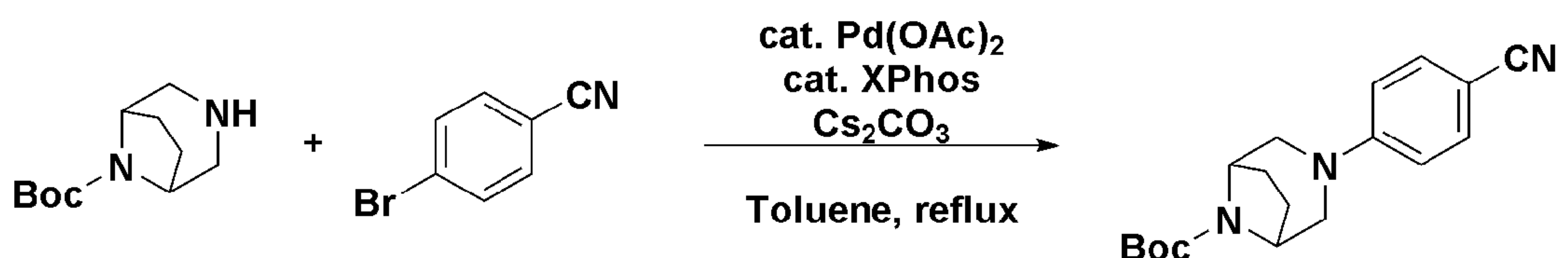
4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴의 제조

[1498]



[1499] 단계 1 : tert-butyl 3-(4-cyanophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate의 제조

[1500]



[1501] tert-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (800 mg, 3.77 mmol), 4-bromobenzonitrile (824 mg, 4.52 mmol)을 toluene (13 mL)에 녹인 후, Pd(OAc) $_2$ (42 mg, 0.2 mmol), XPhos (90 mg, 0.2 mmol), Cs $_2$ CO $_3$ (1.5 g, 4.52 mmol)를 넣었다. 100°C에서 15시간 동안 교반 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO $_4$ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (845 mg, 71%)을 얻었다.

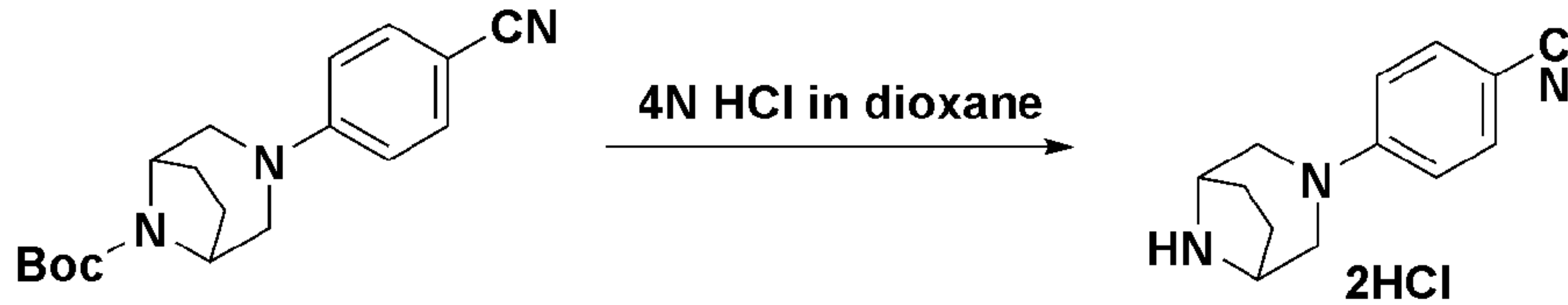
[1502] ^1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.49(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78(d, J = 8.4 Hz, 2H),

4.39(m, 2H), 3.48(d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.11(m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48(s, 9H).

[1503]

[1504] 단계 2 : 4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl의 제조

[1505]



[1506] tert-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (845 mg, 2.7 mmol)에 4N HCl/dioxane (10 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물

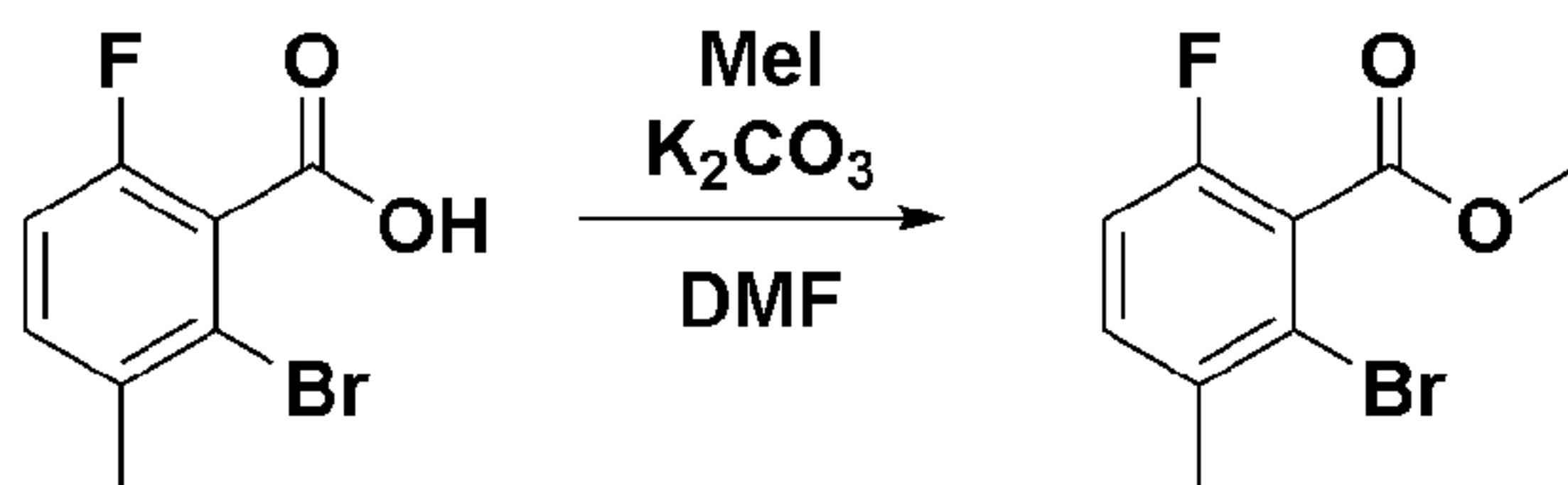
4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl (645 mg, 83%)을 얻었다.

[1507] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.34(br, 2H), 7.63(d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.01(d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15(m, 2H), 3.80, (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.20(d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.95-1.86(m, 4H).

[1508]

[1509] 단계 3 : methyl 2-bromo-6-fluoro-3-methylbenzoate의 제조

[1510]



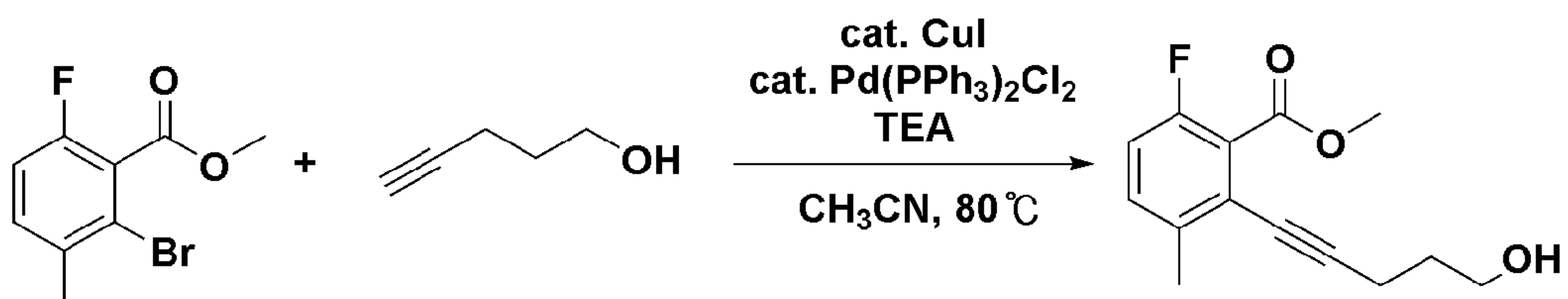
[1511] 2-bromo-6-fluoro-3-methylbenzoic acid (99 g, 424.83 mmol)를 DMF (1.2 L)에 녹인후 K_2CO_3 (176.2 g, 1.27 mol)를 0°C 에서 넣고 30분간 교반하였다. 반응액에 MeI (56 mL, 849.67 mmol)을 0°C 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 후, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 메틸 methyl 2-bromo-6-fluoro-3-methylbenzoate (93g, 89%)을 얻었다.

[1512] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.24(m, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.39(s, 3H).

[1513]

[1514] 단계 4 : methyl 6-fluoro-2-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)-3-methylbenzoate의 제조

[1515]



[1516] methyl 2-bromo-6-fluoro-3-methylbenzoate (72 g, 291.43 mmol)을 CH_3CN (970

mL) 에 녹인 후, pent-4-yn-1-ol (41 mL, 437.14 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10.2 g, 14.57 mmol), CuI (5.6 g, 29.14 mmol)을 넣었다. TEA (162 mL, 1.16 mol)을 적가한 후, 80°C에서 15시간동안 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 methyl

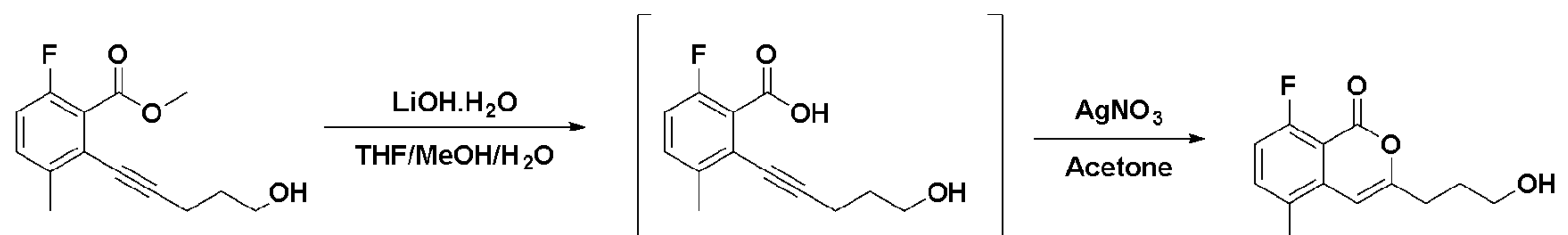
6-fluoro-2-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)-3-methylbenzoate (13g, 18%)을 얻었다.

[1517] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.27-7.19(m, 1H), 6.97-6.91(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.83-3.81(m, 2H), 2.60(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.90-1.84(m, 2H).

[1518]

[1519] 단계 5 : 8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one의 제조

[1520]



[1521] methyl 6-fluoro-2-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)-3-methylbenzoate (13 g, 51.94 mmol)을 THF/MeOH/H₂O (230/60/60 mL) 에 녹인 후, LiOH·H₂O (13.1 g, 311.66 mmol)을 넣고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 농축한 후, EtOAc로 희석하고 6N HCl 를 천천히 적가하여 pH를 1~2로 조절하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축하였다. 농축된 반응액을 acetone (260 mL)에 녹인 후, AgNO₃ (3.24 g, 10.39 mmol)을 적가하였다. 반응액을 상온에서 15시간 동안 교반한 후, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

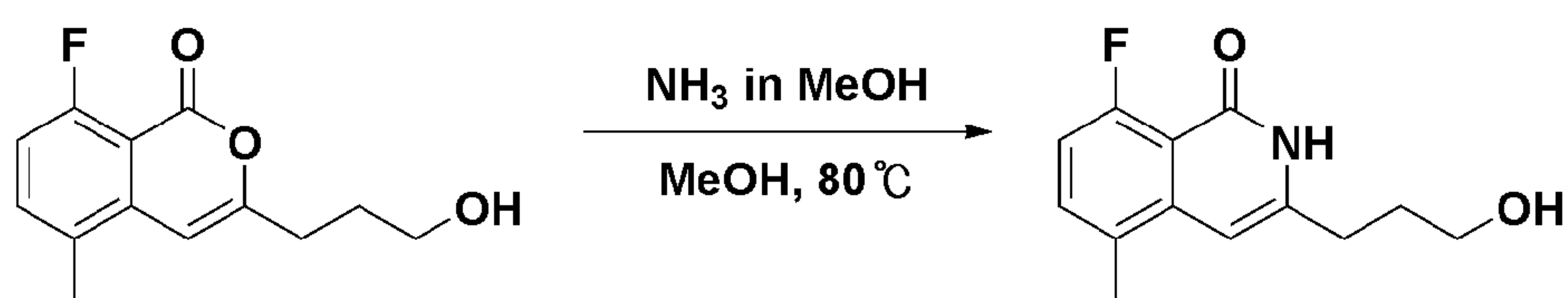
8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one (9.9 g, 81%)을 얻었다.

[1522] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.48-7.44(m, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.35(s, 1H), 3.75(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.03-1.97(m, 2H).

[1523]

[1524] 단계 6 : 8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methylisoquinolin-1(2H)-one의 제조

[1525]



[1526] 8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one (4.1 g, 17.55 mmol)를 7N NH₃/MeOH (100 mL) 에 녹인 후, 80°C에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물

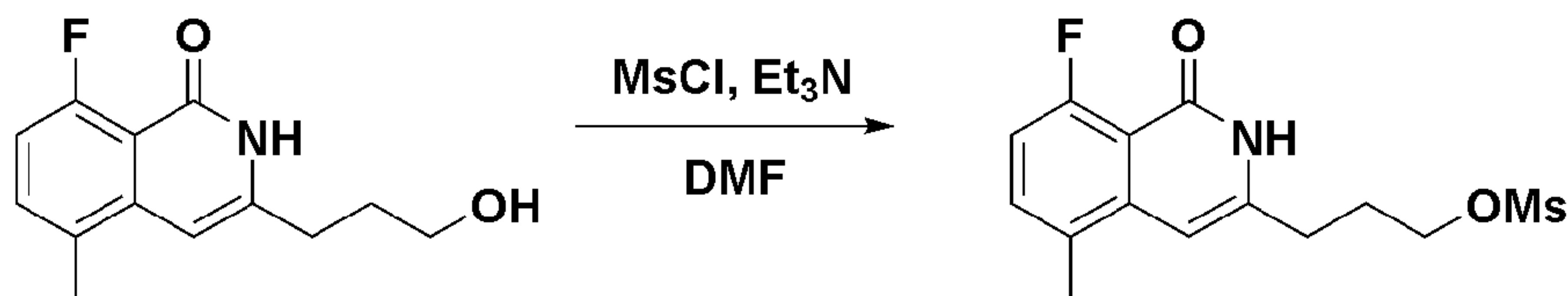
8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methylisoquinolin-1(2H)-one (3.2 g, 78%)를 얻었다.

[1527] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.27(br, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.02-6.96(m, 1H), 6.31(s, 1H), 4.57(br, 1H), 3.44(m, 2H), 2.56-2.50(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.82-1.75(m, 2H).

[1528]

[1529] 단계 7 : 3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate의 제조

[1530]



[1531] 8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methylisoquinolin-1(2H)-one (3.2 g, 13.6 mmol)를 DMF (68 mL)에 녹인 후, 0°C로 냉각하였다. MsCl (1.37 mL, 17.68 mmol), TEA (2.84 mL, 20.4 mmol)을 0°C하에서 천천히 적가한 후, 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고, NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate (2.28 g, 54 %)을 얻었다.

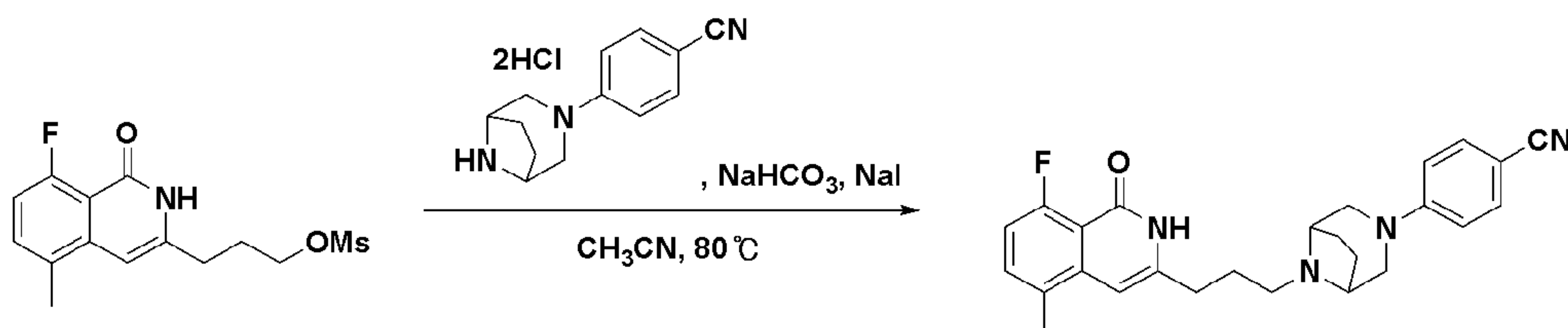
[1532] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.36(br, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.04-6.98(m, 1H), 6.36(s, 1H), 4.23(t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.61(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.39(m, 3H), 2.10-2.00(m, 2H).

[1533]

[1534] 단계 8 :

4-(8-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile의 제조

[1535]



[1536] 3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate (0.1 g, .032 mmol)에 CH_3CN (20 mL)에 녹인 후, 4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl (0.13 g, 0.45 mmol)을 25°C에서 넣었다. NaHCO_3 (134 mg, 1.6 mmol), NaI (96 mg, 0.64 mmol)을 넣고 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 NH_4Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물

4-(8-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile (10 mg, 7 %)을 얻었다.

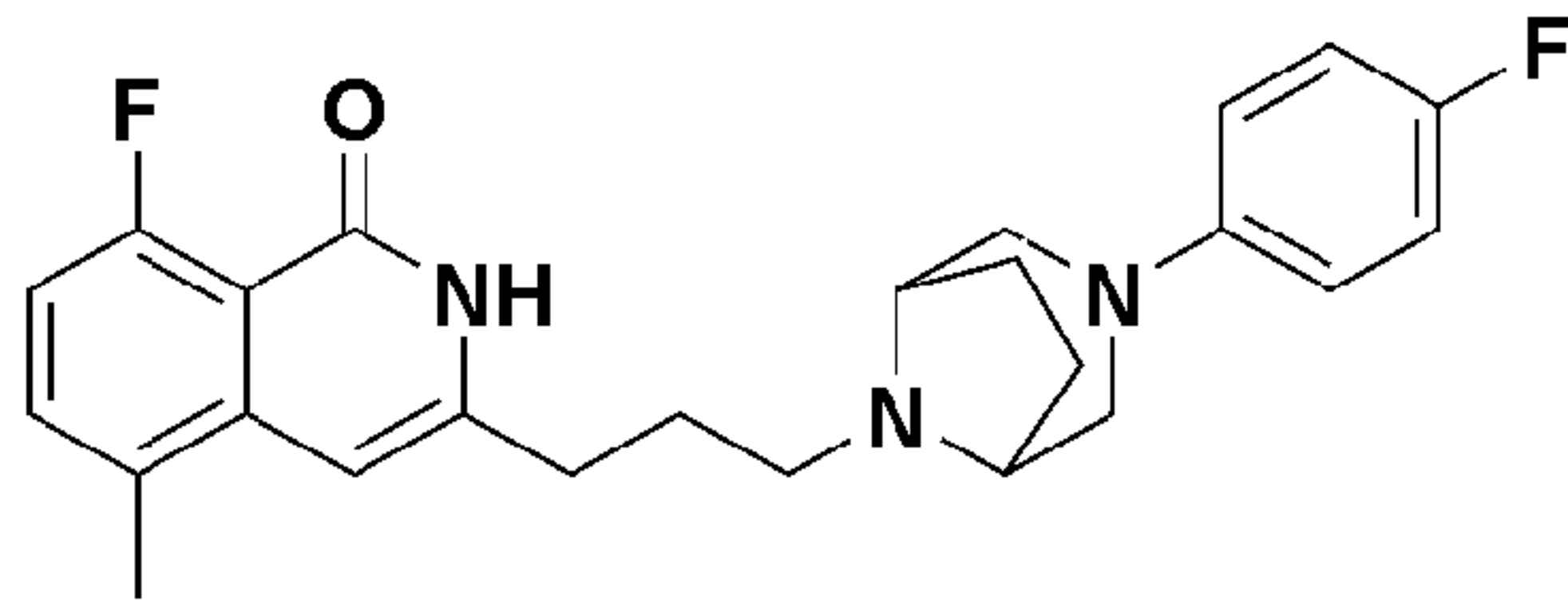
[1537] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46 (br, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.47-3.41 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07-1.76 (m, 6H), 1.57-1.56 (m, 2H).

[1538]

[1539] <실시예 198>

8-플루오로-3-(3-(3-(4-플로오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1540]



[1541] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 1-bromo-4-fluorobenzene을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

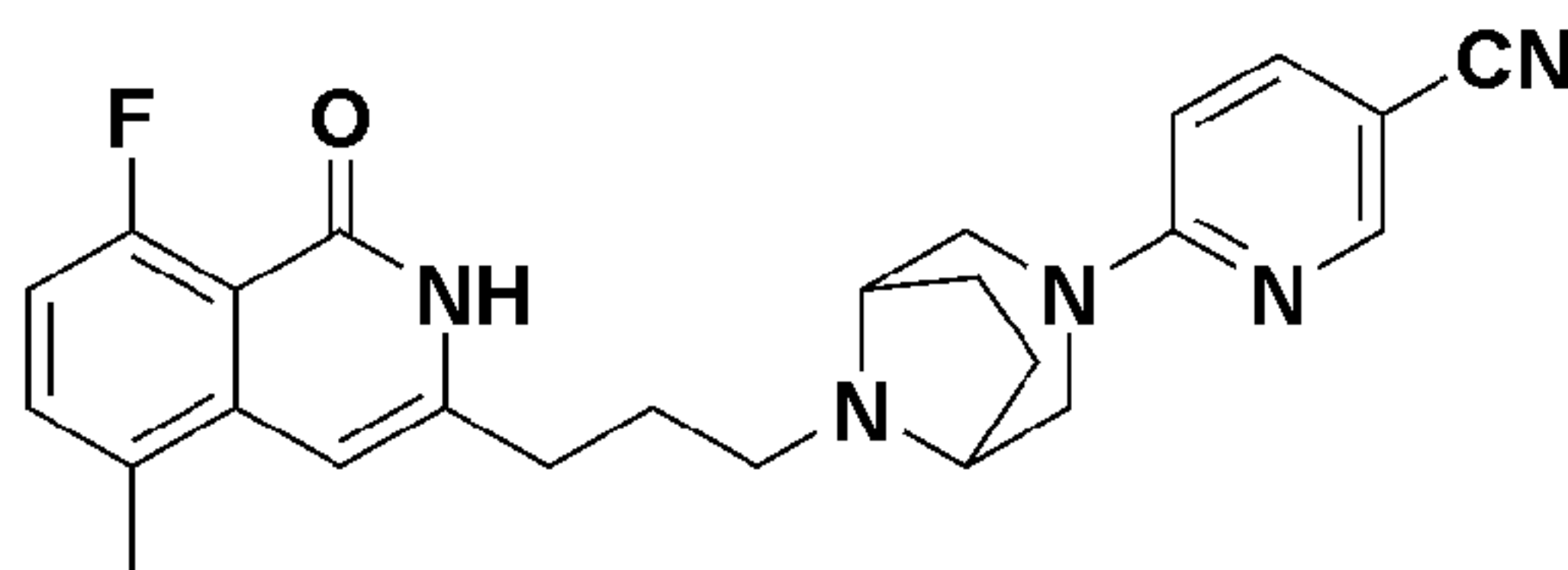
[1542] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.51 (br, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 3H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.36-3.24 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04-2.03 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.65-1.64 (m, 2H).

[1543]

[1544] <실시예 199>

6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1545]



[1546] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 6-bromonicotinonitrile을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1547] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.38 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 2.79-2.78 (m, 2H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.04-2.03 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H).

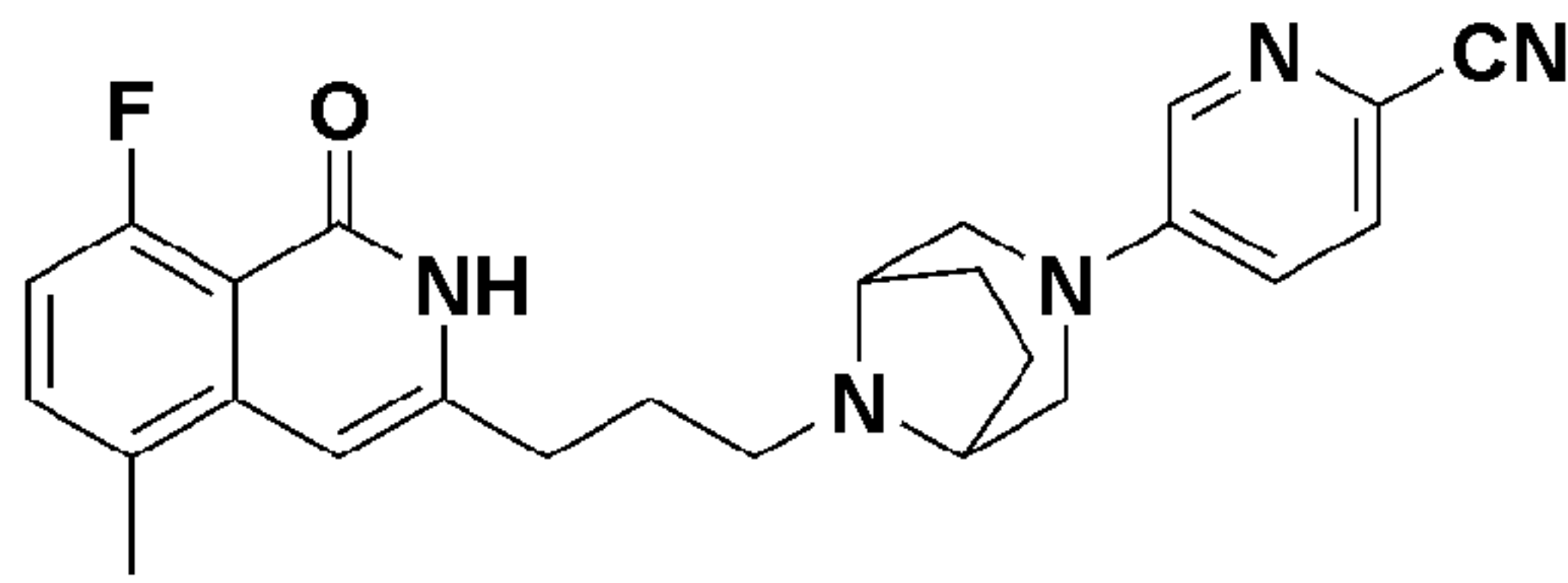
[1548]

[1549] <실시예 200>

5-(8-(3-(8-플로오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-

디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴의 제조

[1550]



[1551] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 5-bromopicolinonitrile을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

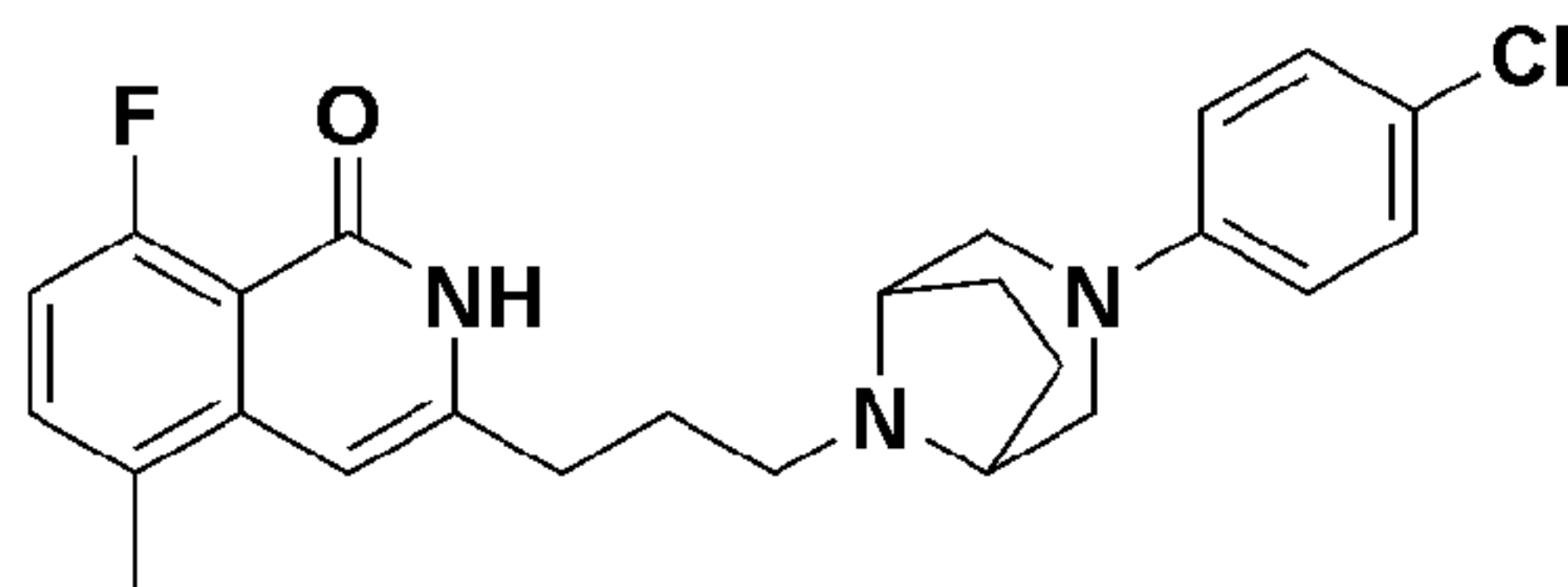
[1552] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 5H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 2H).

[1553]

[1554] <실시예 201>

3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1555]



[1556] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 1-bromo-4-chlorobenzene을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

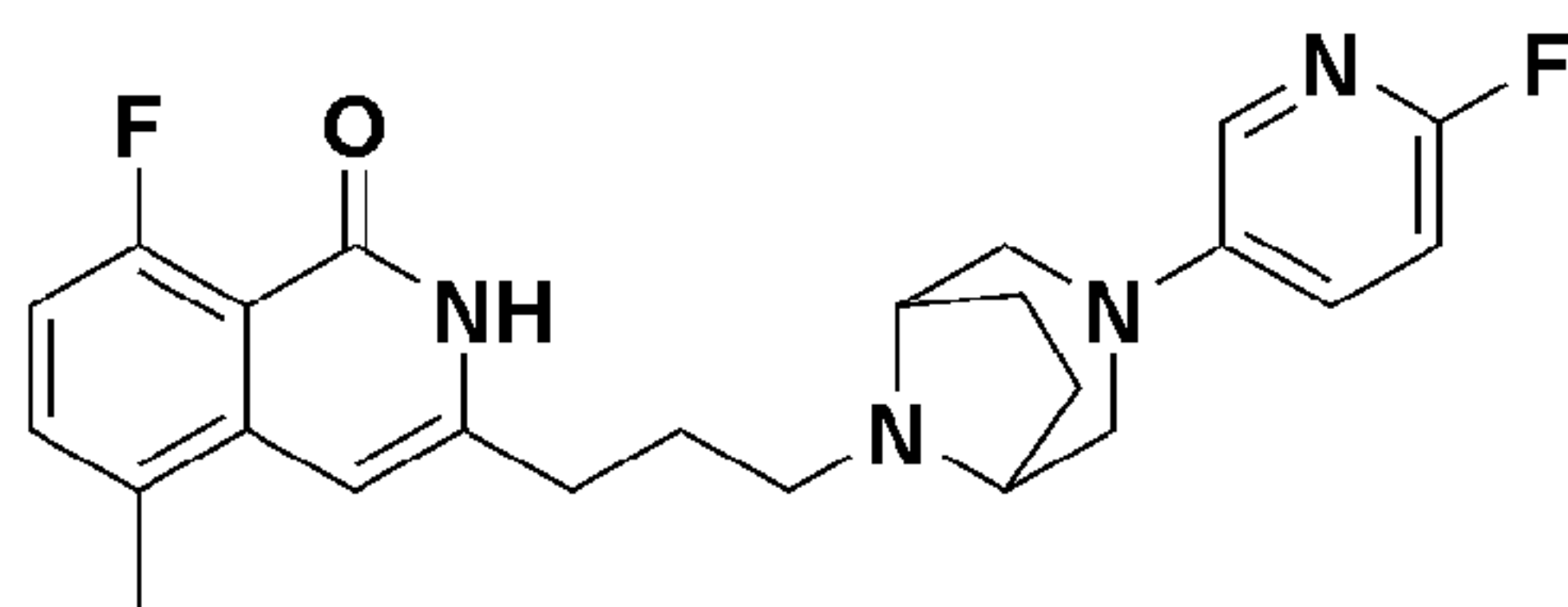
[1557] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.42 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.39-6.89 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.44-3.25 (m, 6H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04-2.03 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H).

[1558]

[1559] <실시예 202>

8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1560]



[1561] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 5-bromo-2-fluoropyridine을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1562] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46 (br, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H),

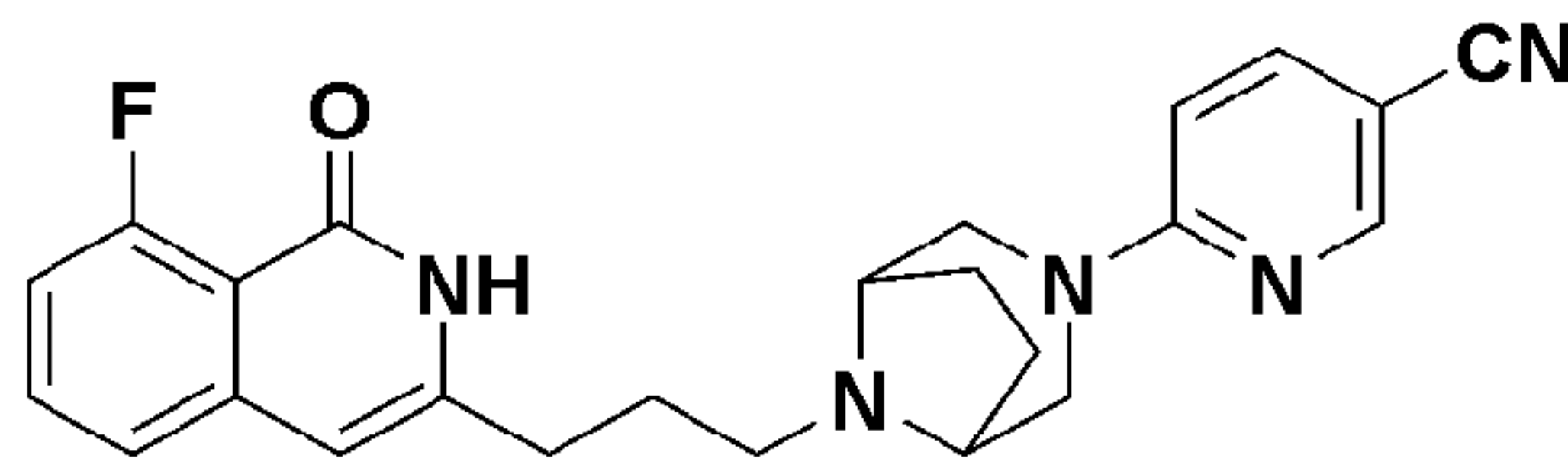
7.23-7.22 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.46-3.45 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 4H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H).

[1563]

[1564] <실시예 203>

6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1565]



[1566] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 6-bromonicotinonitrile을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-bromo-6-fluoro-3-methylbenzoic acid를 대신하여 2-bromo-6-fluorobenzoic acid를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

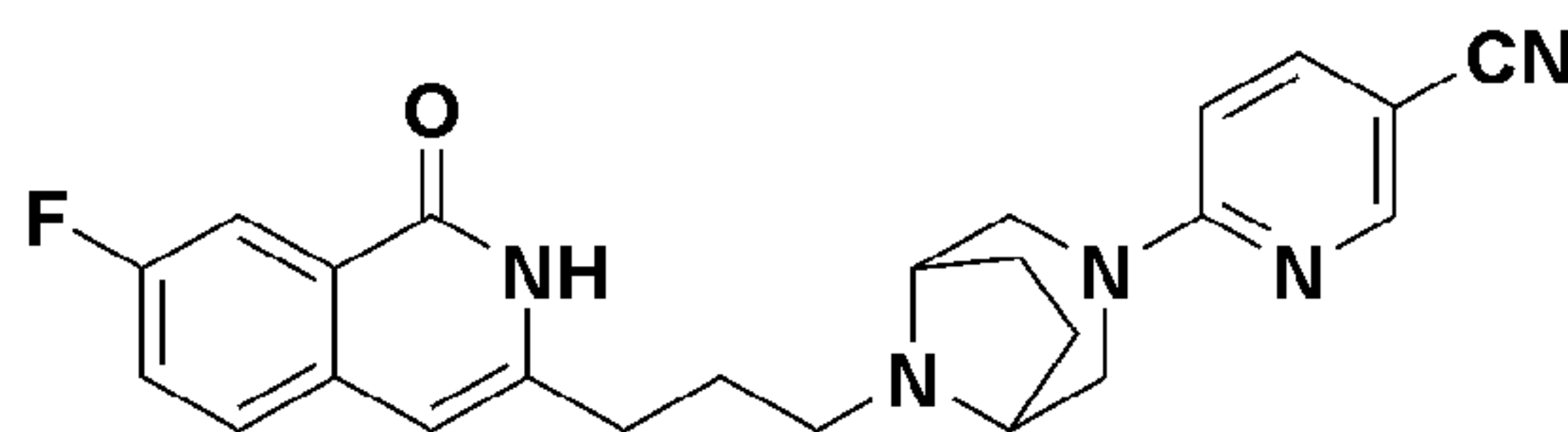
[1567] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.26(br, 1H), 8.46(s, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.64-7.57(m, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.12-7.06(m, 1H), 6.80-6.77(m, 1H), 6.36(s, 1H), 3.90(m, 2H), 3.31(m, 2H), 3.04-3.00(m, 2H), 2.38-2.24(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.68-1.66(m, 2H), 1.46-1.44(m, 4H).

[1568]

[1569] <실시예 204>

6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1570]



[1571] 상기 실시예 197의 단계 1에서 사용한 4-bromobenzonitrile을 대신하여 6-bromonicotinonitrile을 사용하고, 단계 3에서 사용한 2-bromo-6-fluoro-3-methylbenzoic acid를 대신하여 2-bromo-5-fluorobenzoic acid를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 197에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

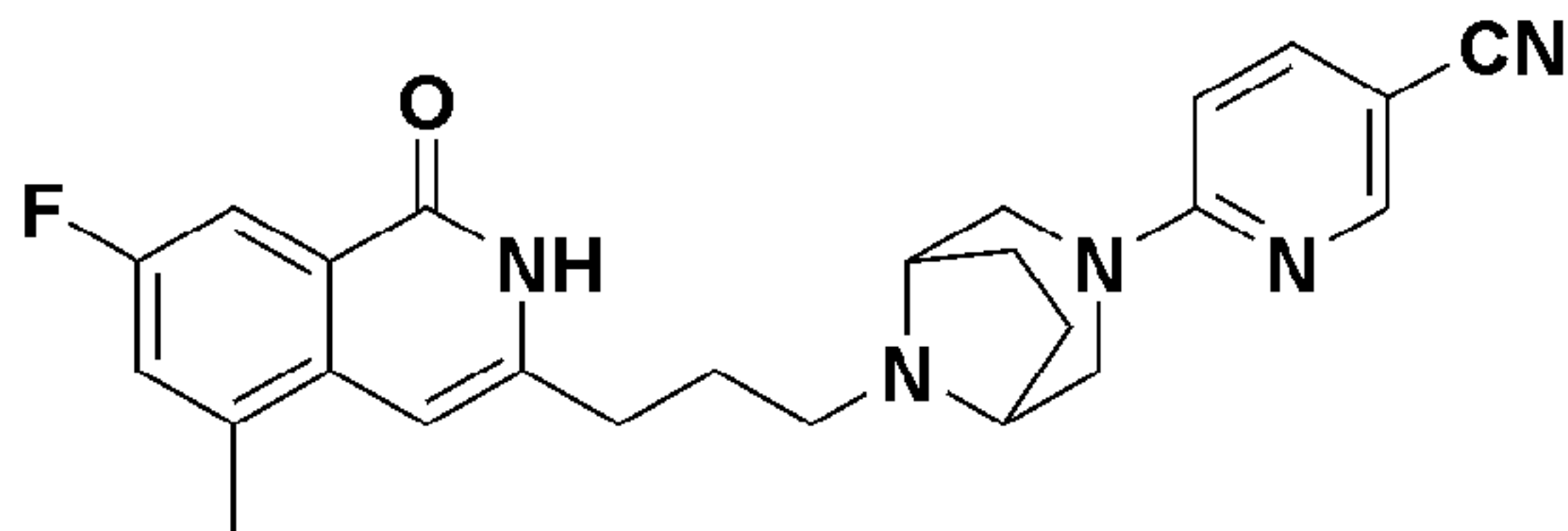
[1572] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.57(br, 1H), 8.47(d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.85-7.81(m, 1H), 7.78-7.74(m, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.59-7.52(m, 1H), 6.80(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 6.43(s, 1H), 3.91(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.10-3.06(m, 2H), 2.62-2.57(m, 2H), 2.42-2.37(m, 2H), 1.84-1.79(m, 4H), 1.48-1.46(m, 2H).

[1573]

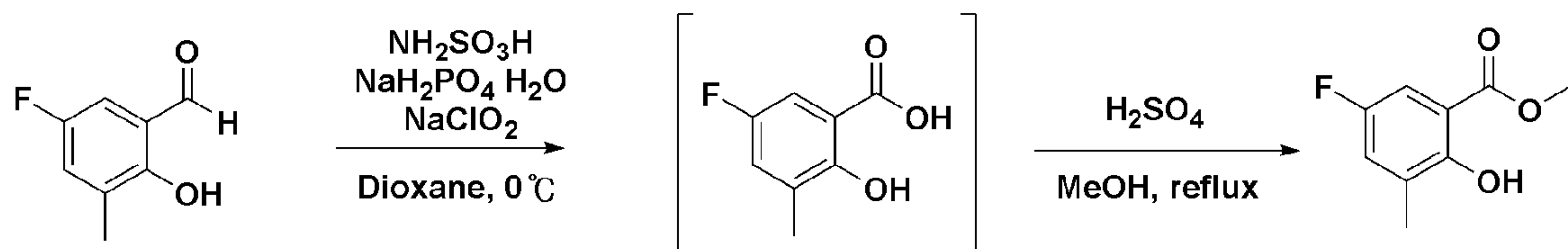
[1574] <실시예 205>

6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1575]

[1576] 단계 1 : 메틸 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조에이트의 제조

[1577]



[1578] 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤즈알데히드 (24 g, 155.7 mmol), $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (22.7 g, 622.8 mmol)을 디옥세인(1.9 L)에 녹인 후, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 수용액 (0.25M, 630 mL)을 천천히 적가하고 0°C 에서 NaClO_2 수용액 (2M, 80mL)를 적가하였다. 0°C 에서 30분간 교반한 후, Na_2SO_3 를 넣고 10분간 교반하였다. 반응액에 EtOAc 희석한 뒤, 1N HCl과 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 혼합액 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조익엑시드 (26g, 100%)을 얻었다. 혼합액을 메탄올 (1L)로 희석하고 황산 (60 mL)을 천천히 적가하고 15시간 동안 가열환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고, EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 목적화합물 메틸 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조에이트 (31.28 g, 58%)을 얻었다.

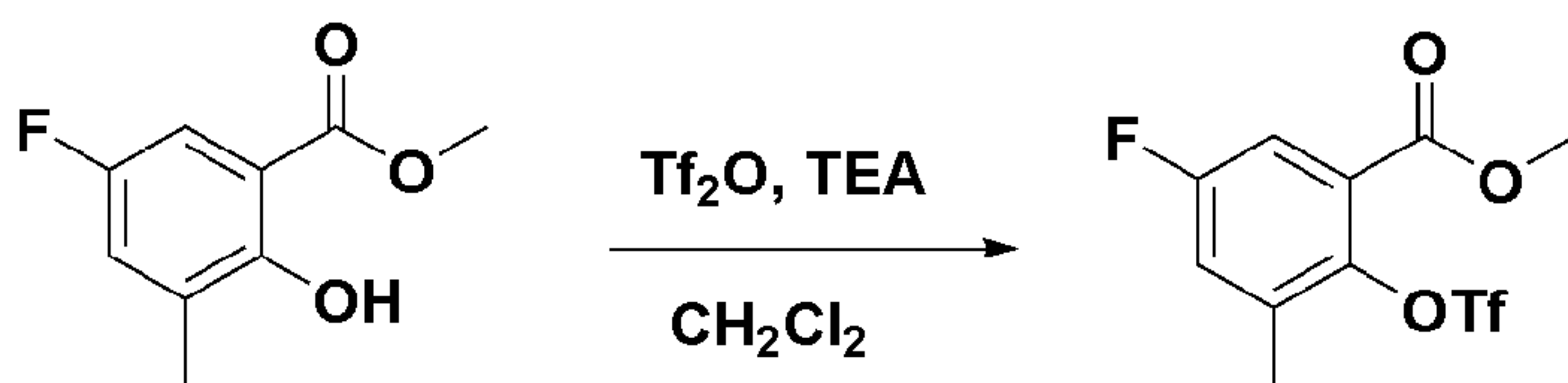
[1579] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.78 (s, 1H) 7.35-7.33 (m, 1H) 7.09-7.06 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.26 (s, 3H).

[1580]

[1581] 단계 2 : 메틸

5-플루오로-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)벤조에이트의 제조

[1582]



[1583] 메틸 5-플루오로-2-히드록시-3-메틸벤조에이트 (1.0 g, 5.43 mmol) 를 CH_2Cl_2 (1L)에 넣고 Tf_2O (2.3 g, 8.15 mmol)을 적가하였다. 10분간 교반하고, TEA (1.1 g, 10.86 mmol)을 적가한 뒤, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통하여 분리 정제하여 목적화합물 메틸 5-플루오로-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)벤조에이트 (1.5 g,

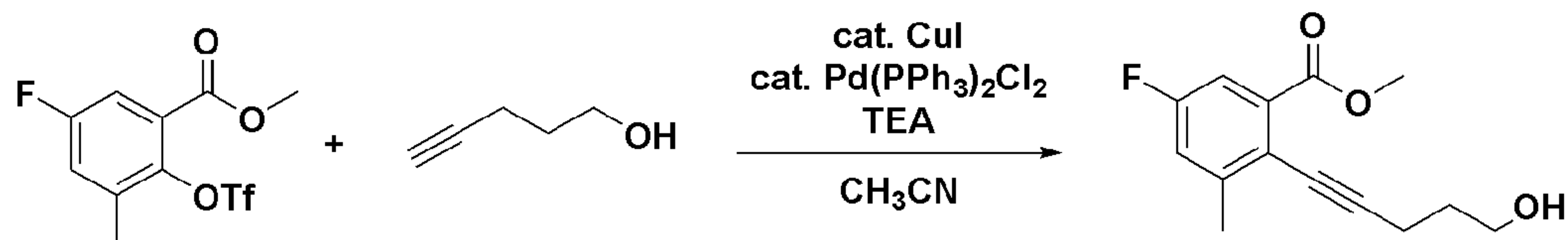
87%)를 얻었다.

[1584] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.52 (m, 1H) 7.20-7.17 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.43 (s, 3H).

[1585]

[1586] 단계 3 : 메틸 5-플루오로-2-(5-히드록시펜-1-인-1-일)-3-메틸벤조에이트의 제조

[1587]



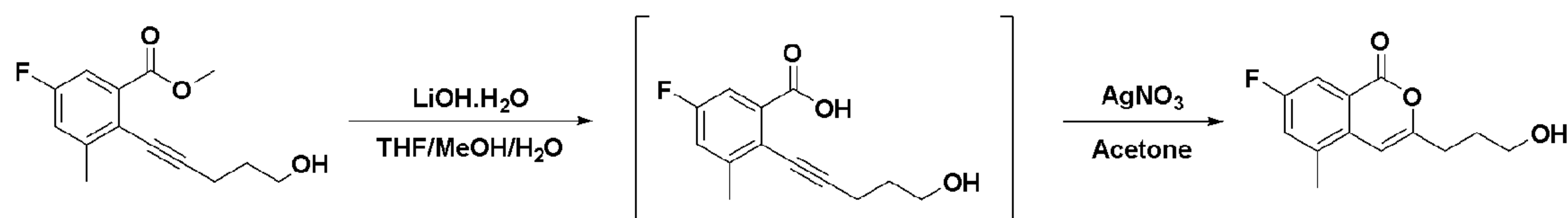
[1588] 메틸 5-플루오로-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)벤조에이트 (52 g, 164.4 mmol)을 CH_3CN (822 mL)에 녹인 후, pent-4-yn-1-ol (16.6 g, 197.28 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5.77 g, 8.22 mmol), CuI (1.57 g, 8.22 mmol)을 넣었다. TEA (50.0 g, 493.2 mmol)을 적가한 후, 80°C 에서 15시간 동안 교반 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc 로 희석하고 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 메틸 5-플루오로-2-(5-히드록시펜-1-인-1-일)-3-메틸벤조에이트 (24.35 g, 59%)을 얻었다.

[1589] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.91, (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[1590]

[1591] 단계 4 : 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온의 제조

[1592]



[1593] 메틸 5-플루오로-2-(5-히드록시펜-1-인-1-일)-3-메틸벤조에이트 (24.35 g, 97.3 mmol)을 THF/MeOH/ H_2O (320/80/80 mL)에 녹인 후, $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20.4 g, 486.5 mmol)을 넣고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 농축한 후, EtOAc 로 희석하고 6N HCl 를 천천히 적가하여 pH를 1~2로 조절하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축하였다. 농축된 반응액을 아세톤 (486 mL)에 녹인 후, AgNO_3 (6.1 g, 19.46 mmol)을 넣었다. 반응액을 상온에서 15시간 동안 교반 후, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 반응액을 EtOAc 로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 (8.3 g, 36%)을 얻었다.

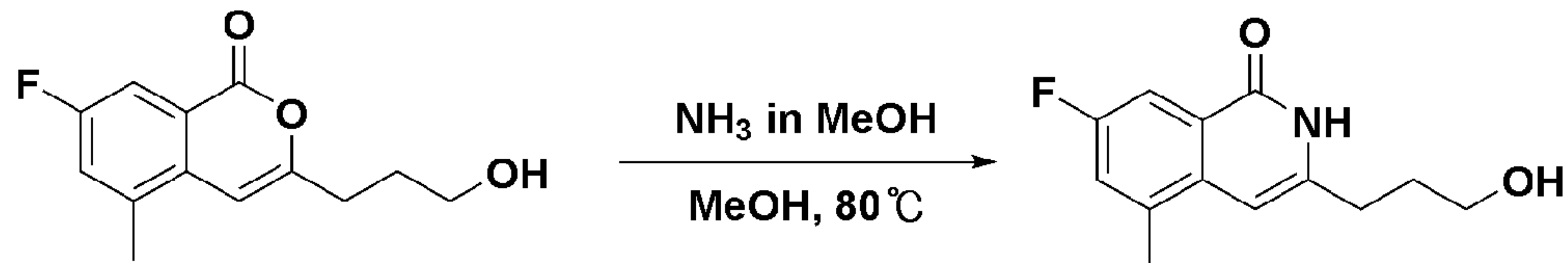
얻었다.

[1594] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H).

[1595]

[1596] 단계 5 : 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1597]



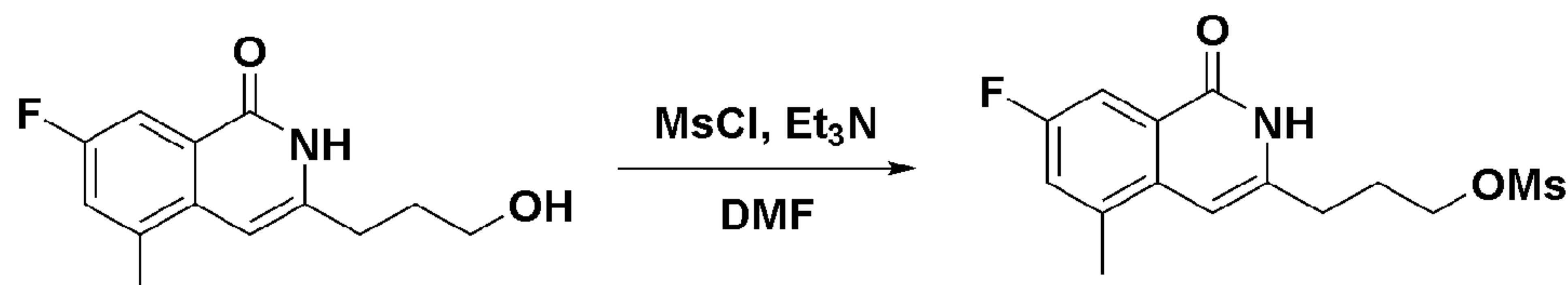
[1598] 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸-1H-이소크로멘-1-온 (5.5 g, 23.28 mmol)를 7N NH_3 / MeOH (33 mL) 에 녹인 후, 80°C에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 (3.9 g, 71%)를 얻었다.

[1599] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.06-3.05 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 5H), 1.71-1.64 (m, 2H).

[1600]

[1601] 단계 6 : 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트의 제조

[1602]



[1603] 7-플루오로-3-(3-히드록시프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 (3.9 g, 16.58 mmol)를 DMF (83 mL)에 녹인 후, 0°C로 냉각하였다. MsCl (1.7 mL, 21.55 mmol), TEA (3.5 mL, 24.87 mmol)을 0°C하에서 천천히 적가한 후, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고, NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필 메테인설포네이트 (4.42 g, 85 %)을 얻었다.

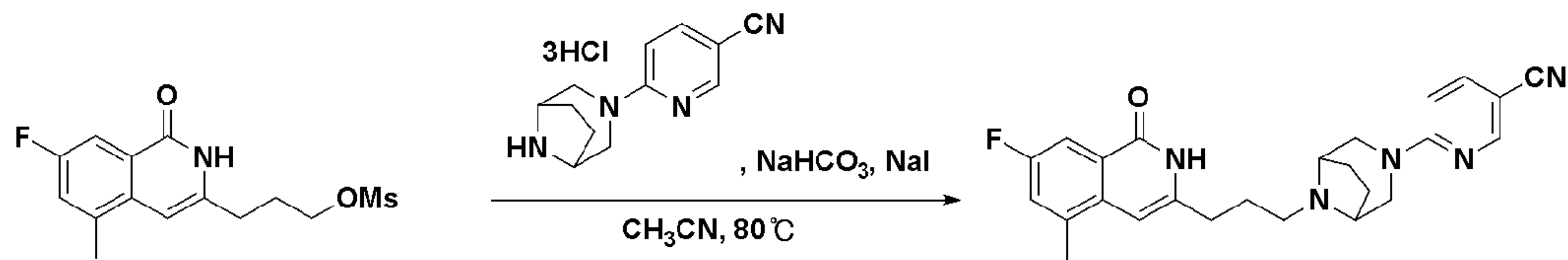
[1604] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.63 (br, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (m, 2H).

[1605]

[1606] 단계 7 :

6-(8-(3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile의 제조

[1607]



[1608] 3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate (100 mg, 0.32 mmol)에 CH₃CN (3.2 mL)에 녹인 후,

6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl (134 mg, 0.41 mmol)을 25°C에서 적가하였다. Na₂CO₃ (169 mg, 1.59 mmol), NaI (143 mg, 0.96 mmol)을 넣고, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NaS₂O₃ 수용액과 NH₄Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물

6-(8-(3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile (9.4 mg, 7 %)을 얻었다.

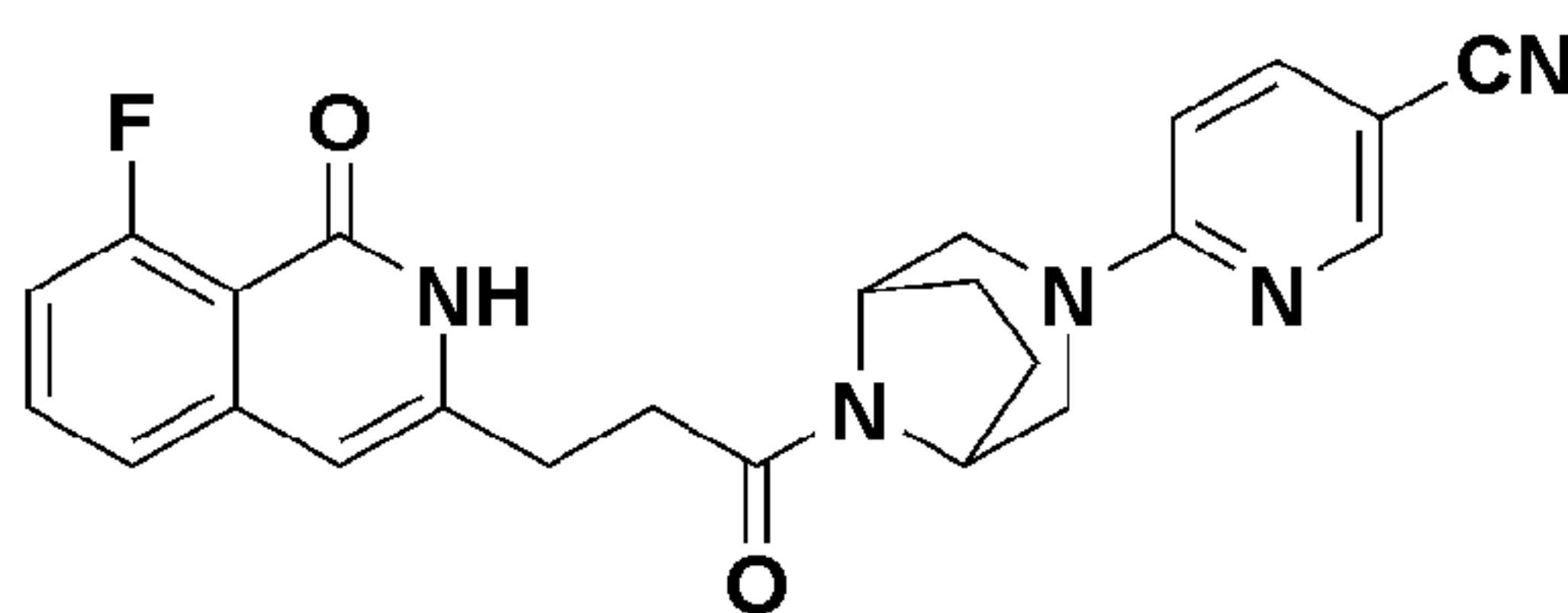
[1609] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.63(br, 1H), 8.47(d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.84-7.82(m, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.46-7.43(m, 1H), 6.80(d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.43(s, 1H), 3.92(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.10-3.06(m, 2H), 2.63-2.60(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.40(m, 2H), 1.84-1.82(m, 4H), 1.48-1.46(m, 2H).

[1610]

[1611] <실시예 206>

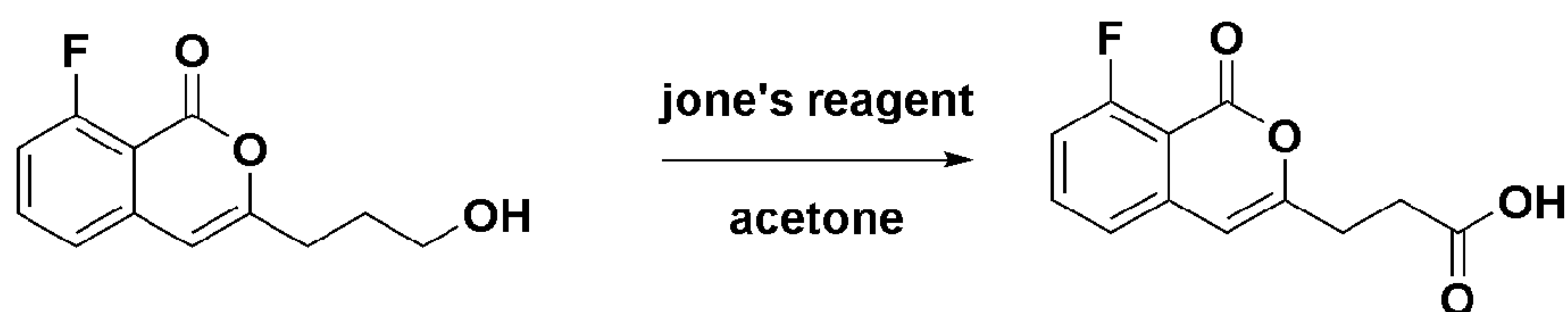
6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1612]



[1613] 단계 1 : 3-(8-fluoro-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)propanoic acid의 제조

[1614]



[1615] 8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one (10.0 g, 42.33 mmol)을 아세톤 (420 mL)에 녹인 후, 0°C에서 2.5M Jones' reagent (68 mL)를 천천히 적가하였다. 반응액을 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 감압하에서 증발 농축한 후, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후

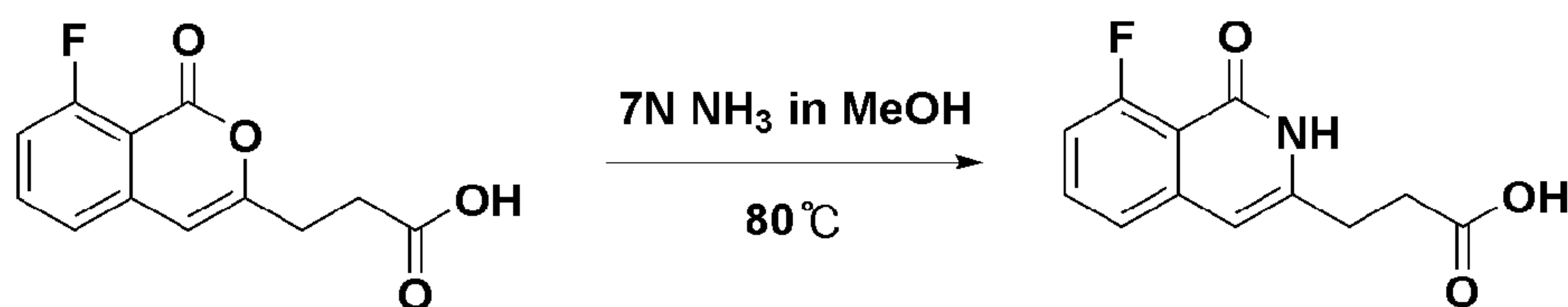
감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(8-fluoro-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)propanoic acid (6.4 g, 61%)을 얻었다.

[1616] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.72 (m, 2H) 7.60-7.55 (m, 1H) 7.39-7.29 (m, 1H) 6.63 (s, 1H) 2.77-2.73 (m, 2H) 2.63-2.61 (m, 2H).

[1617]

[1618] 단계 2 : 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid의 제조

[1619]



[1620] 3-(8-fluoro-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)propanoic acid (1.0 g, 4.23 mmol)를 7N NH_3 /MeOH (20 mL)에 녹인 후, 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid (840 g, 84%)를 얻었다.

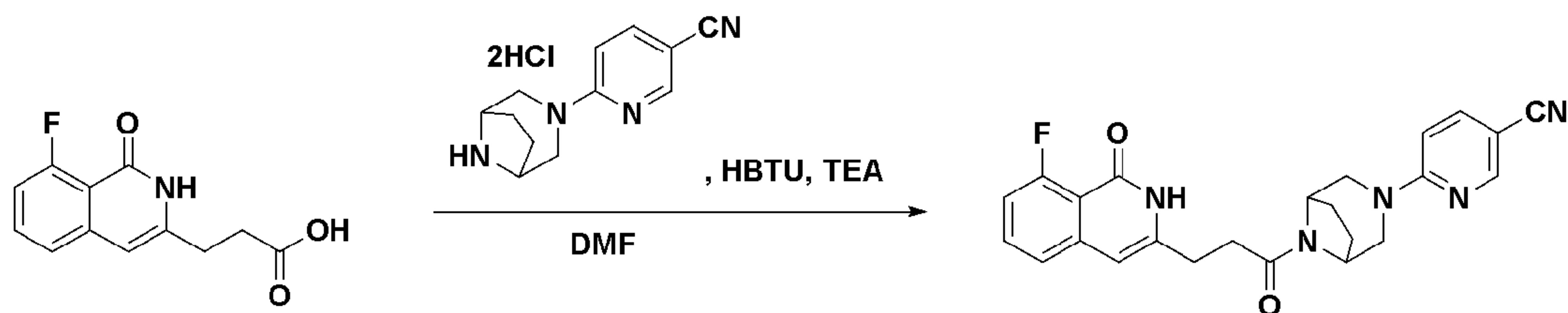
[1621] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.54 (m, 1H) 7.32-7.30 (m, 1H) 7.09-7.03 (m, 1H) 6.30 (s, 1H) 2.65-2.61 (m, 2H) 2.40-2.35 (m, 2H).

[1622]

[1623] 단계 3 :

6-(8-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile의 제조

[1624]



[1625] 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid (100 mg, 0.42 mmol), 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 2HCl (165 mg, 0.51 mmol)를 DMF (2 mL)에 녹인 후, HBTU (243 mg, 0.64 mmol)를 넣었다. TEA (0.18 mL, 1.3 mmol)을 적가하고 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

6-(8-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile (30 mg, 16%)을 얻었다.

[1626] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25(br, 1H), 8.43(d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.87-7.86(m, 1H), 7.61-7.54(m, 1H), 7.30(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.09-7.03(m, 1H), 6.83(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.38(s, 1H), 4.64(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.12-4.10(m, 2H),

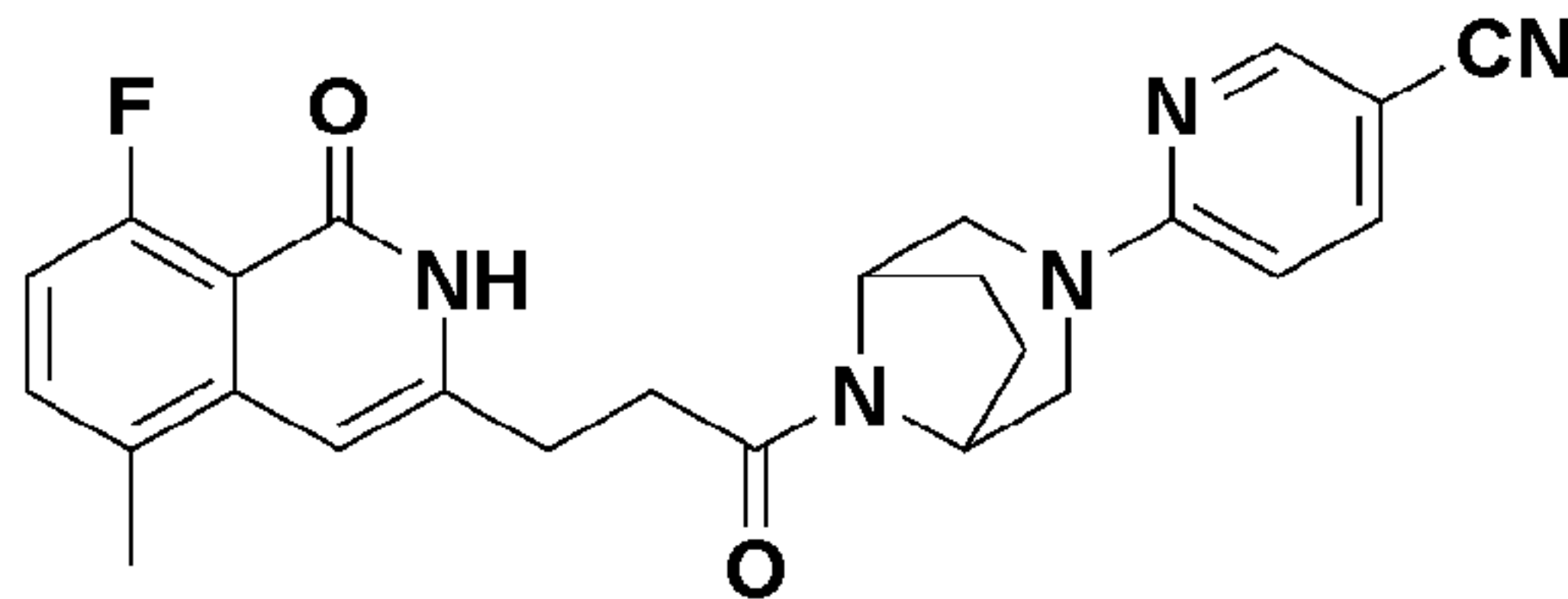
3.02-2.94(m, 2H), 2.75(m, 4H), 1.91-1.58(m, 4H).

[1627]

[1628] <실시예 207>

6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1629]



[1630] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

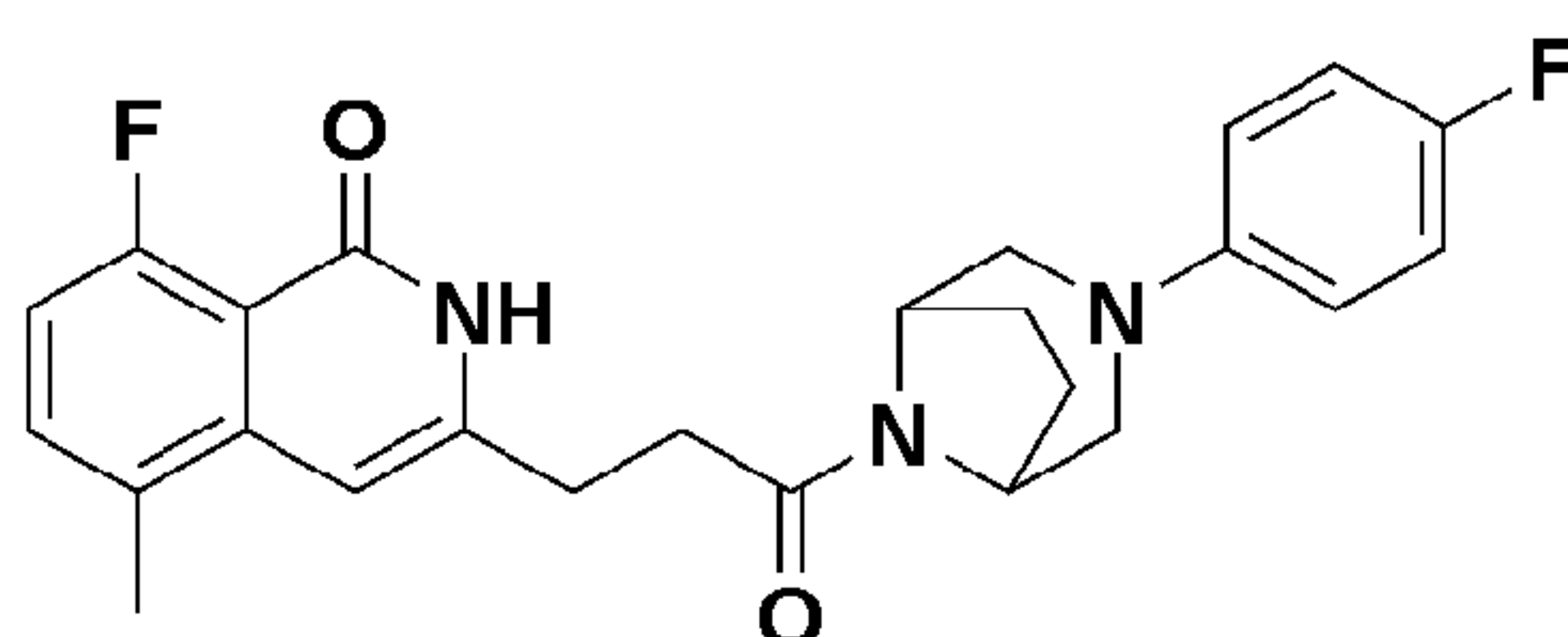
[1631] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.99(br, 1H), 8.36(d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.63-7.59(m, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 6.87-6.80(m, 1H), 6.49(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.37(s, 1H), 4.92(m, 1H), 4.39(m, 1H), 4.18(d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.93(d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 3.22(d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.01-2.99(m, 3H), 2.89-2.87(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.85-1.73(m, 2H).

[1632]

[1633] <실시예 208>

8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1634]



[1635] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여 3-(4-fluorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

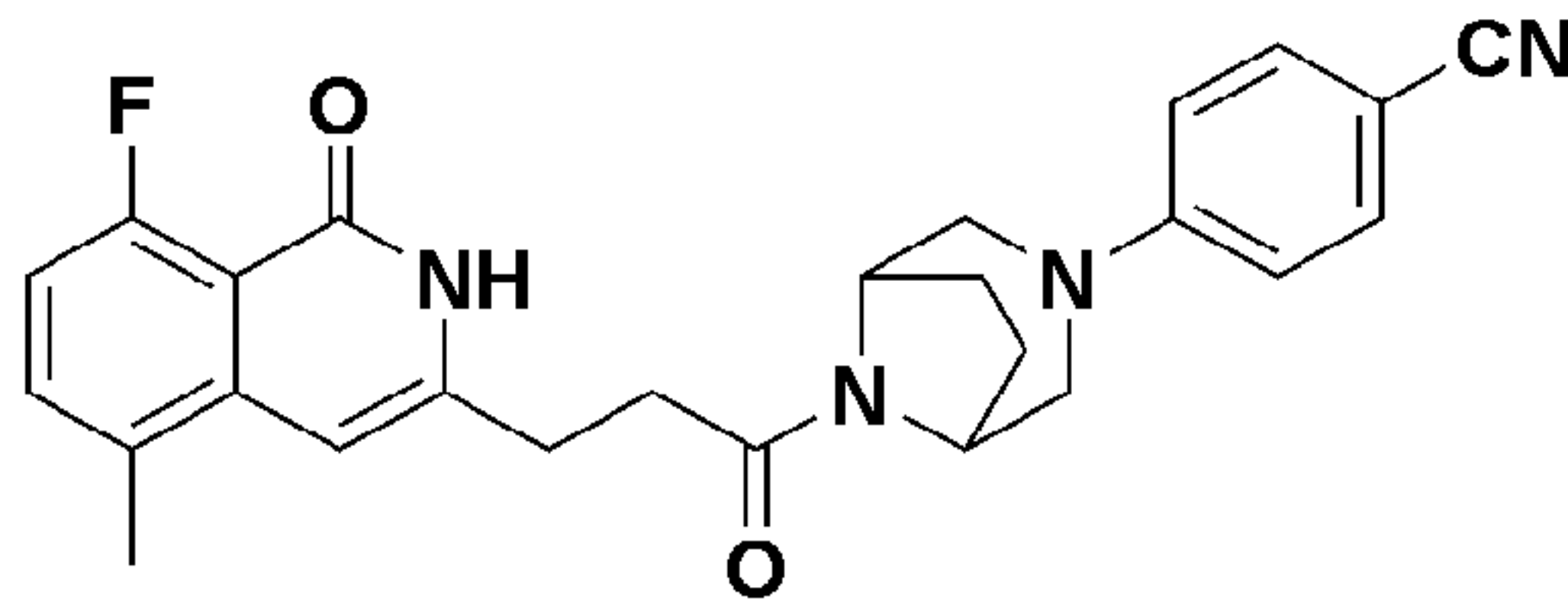
[1636] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.95(br, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 6.94-6.83(m, 3H), 6.71-6.66(m, 2H), 6.35(s, 1H), 4.88(m, 1H), 4.32(m, 1H), 3.34-3.31(m, 2H), 3.02-2.94(m, 3H), 2.84-2.77(m, 3H), 2.41(s, 3H), 1.94-1.92(m, 4H).

[1637]

[1638] <실시예 209>

4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴의 제조

[1639]



[1640] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계 3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여 4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

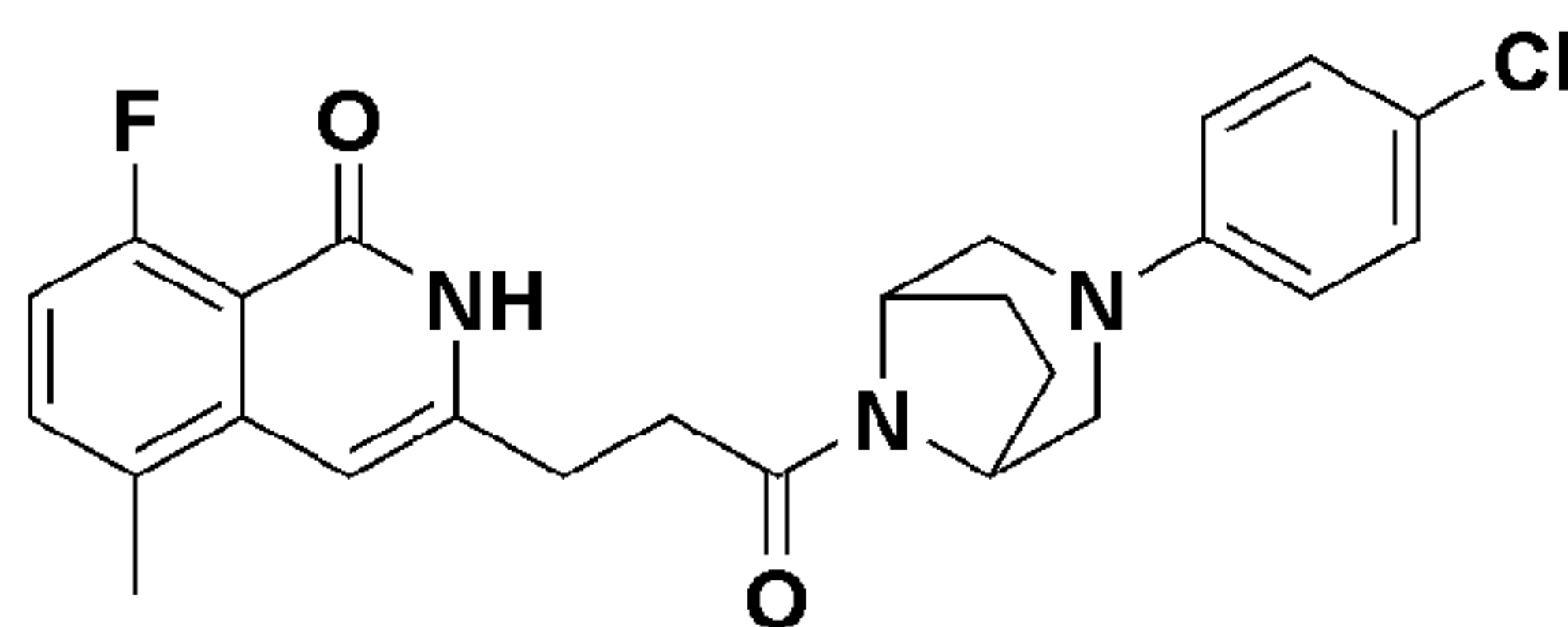
[1641] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.91(br, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.85-6.78(m, 1H), 6.71-6.69(m, 2H), 6.37(s, 1H), 4.92(m, 1H), 4.39(m, 1H), 3.53-3.45(m, 2H), 3.12-2.80(m, 6H), 2.40(s, 3H), 2.05-1.81(m, 4H).

[1642]

[1643] <실시예 210>

3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1644]



[1645] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계 3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여 3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

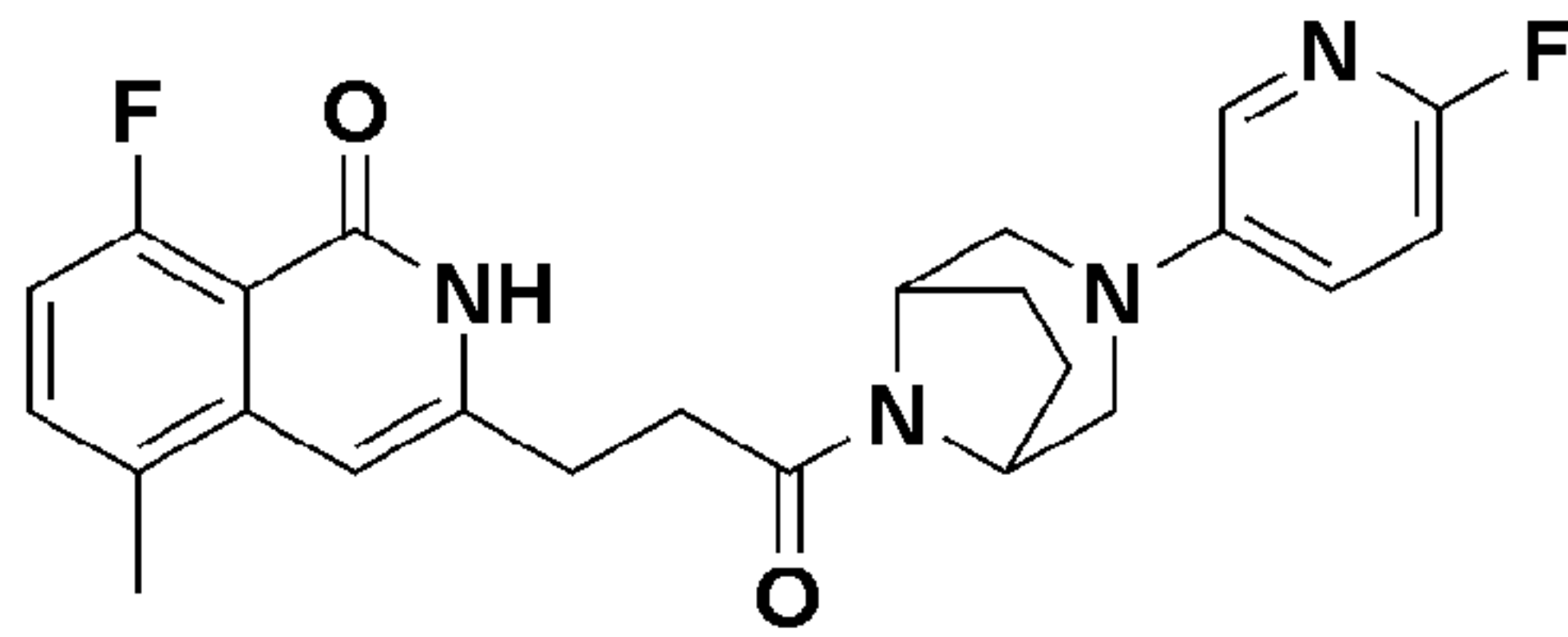
[1646] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.29(br, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.00-6.93(m, 1H), 6.84-6.81(m, 2H), 6.34(s, 1H), 4.65(m, 1H), 4.49(m, 1H), 3.54-3.46(m, 2H), 2.82-2.70(m, 6H), 2.34(s, 3H), 1.85-1.76(m, 4H).

[1647]

[1648] <실시예 211>

8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1649]



[1650] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여

3-(6-fluoropyridin-3-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 3HCl를 사용하는 것을

제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1651] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(br, 1H), 7.67(s, 1H), 7.41(m, 2H),

6.97-6.91(m, 2H), 6.32(s, 1H), 4.64(m, 1H), 4.48(m, 1H), 3.54-3.45(m, 2H),

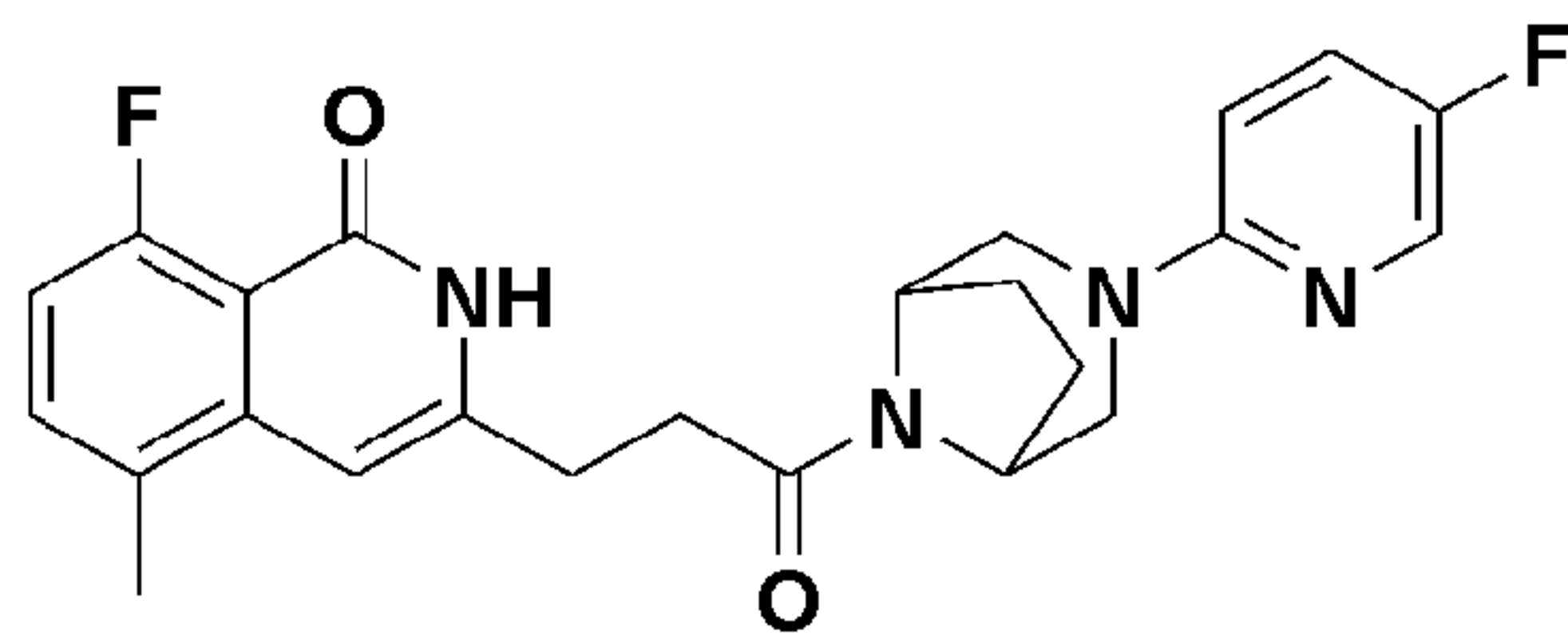
2.76-2.71(m, 6H), 2.32(s, 3H), 1.87-1.77(m, 4H).

[1652]

[1653] <실시예 212>

8-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1654]



[1655] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여

3-(5-fluoropyridin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 3HCl를 사용하는 것을

제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1656] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.30(br, 1H), 8.07(d, 1H, $J = 3.0$ Hz),

7.52-7.46(m, 1H), 7.44-7.39(m, 1H), 6.99-6.92(m, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 6.33(s, 1H),

4.64(m, 1H), 4.49(m, 1H), 3.91-3.83(m, 2H), 2.86-2.76(m, 6H), 2.33(s, 3H),

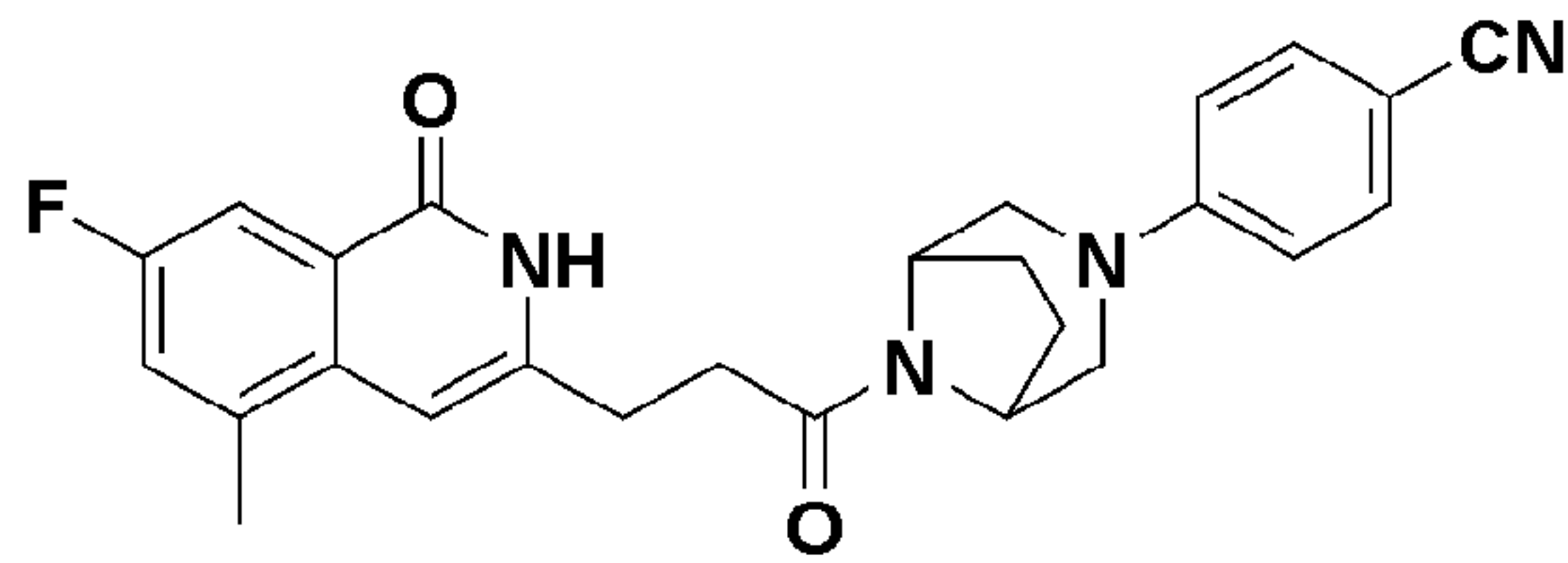
1.91-1.67(m, 4H).

[1657]

[1658] <실시예 213>

4-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴의 제조

[1659]



[1660] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여

4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl를 사용하는 것을 제외하고,

상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

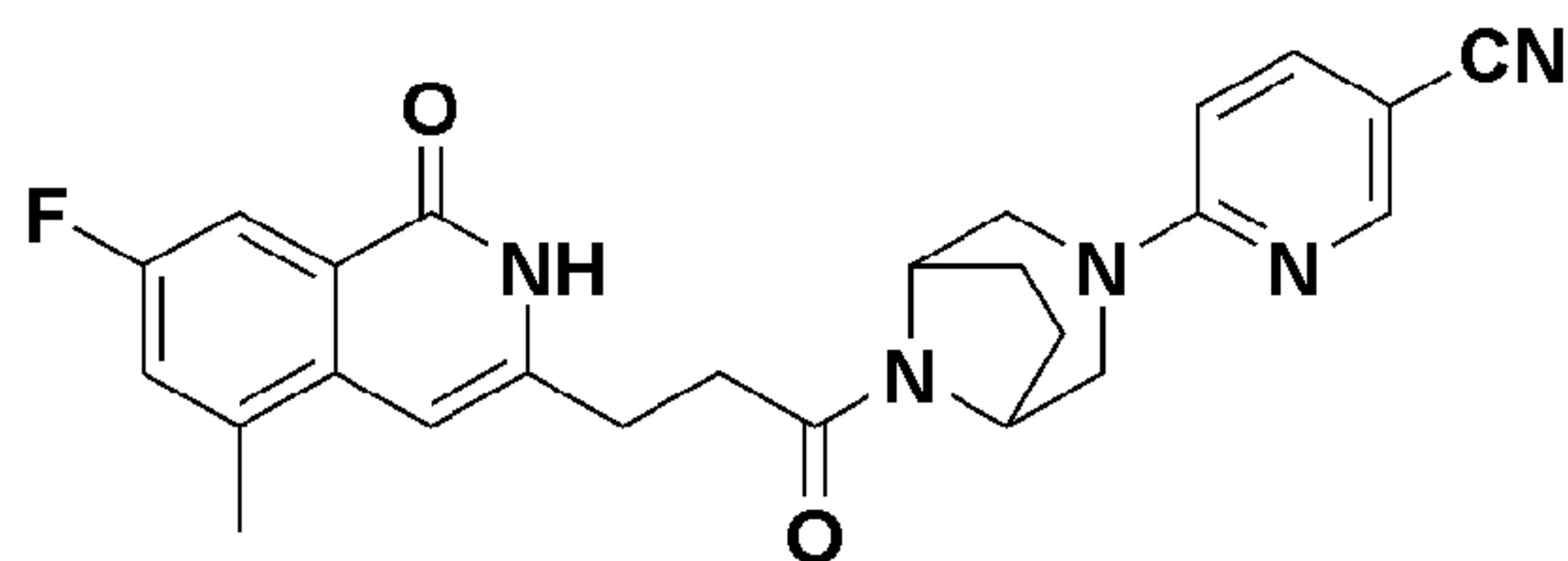
[1661] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(br, 1H), 7.60-7.54(m, 3H), 7.35(d, 1H, J = 9.9 Hz), 6.88-6.85(m, 2H), 6.39(s, 1H), 4.65(m, 1H), 4.49(m, 1H), 3.65-3.62(m, 2H), 2.83-2.78(m, 6H), 2.42(s, 3H), 1.89-1.73(m, 4H).

[1662]

[1663] <실시예 214>

6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1664]



[1665] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

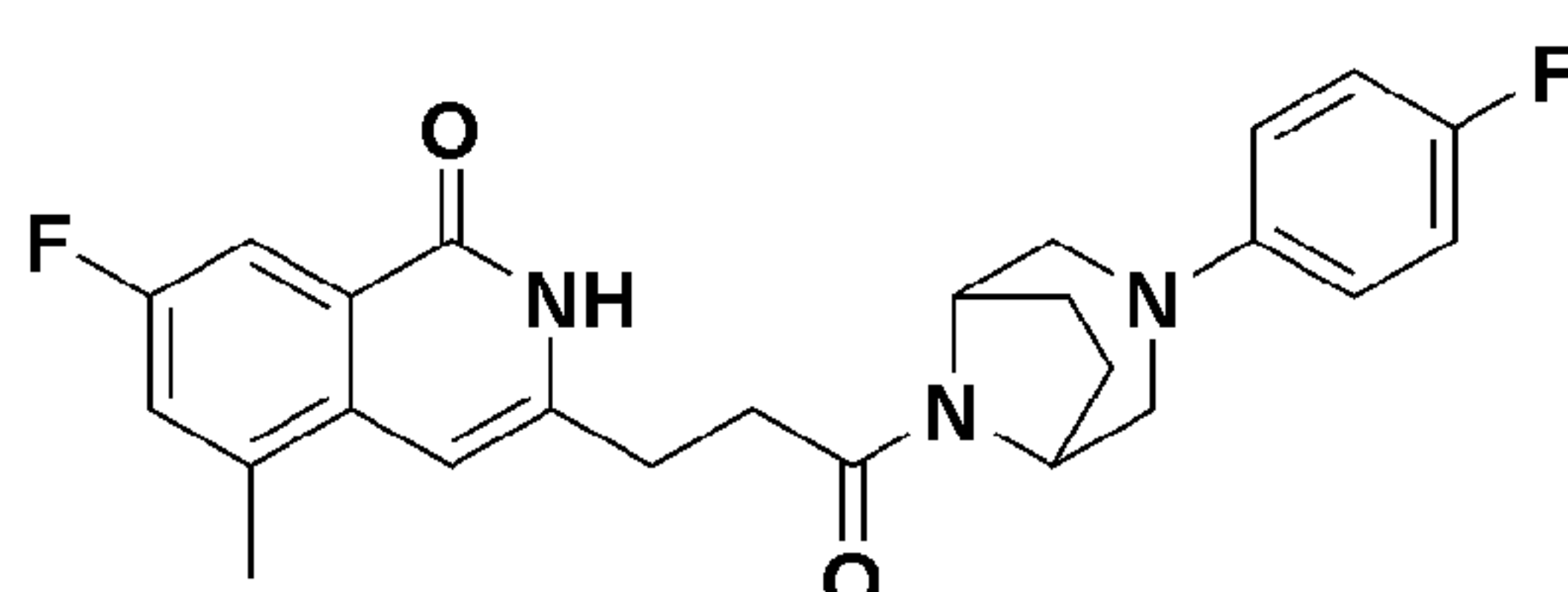
[1666] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.64(br, 1H), 8.38(s, 1H), 7.81(d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.63(d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.18(d, 1H, J = 10.2 Hz), 6.52(d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.37(s, 1H), 4.94(m, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 3.94-3.90(m, 1H), 3.26-3.22(m, 1H), 3.00-2.98(m, 3H), 2.81(m, 2H), 2.50(s, 3H), 1.98(m, 2H), 1.87-1.71(m, 2H).

[1667]

[1668] <실시예 215>

7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1669]



[1670] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여

3-(4-fluorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl를 사용하는 것을 제외하고,

상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

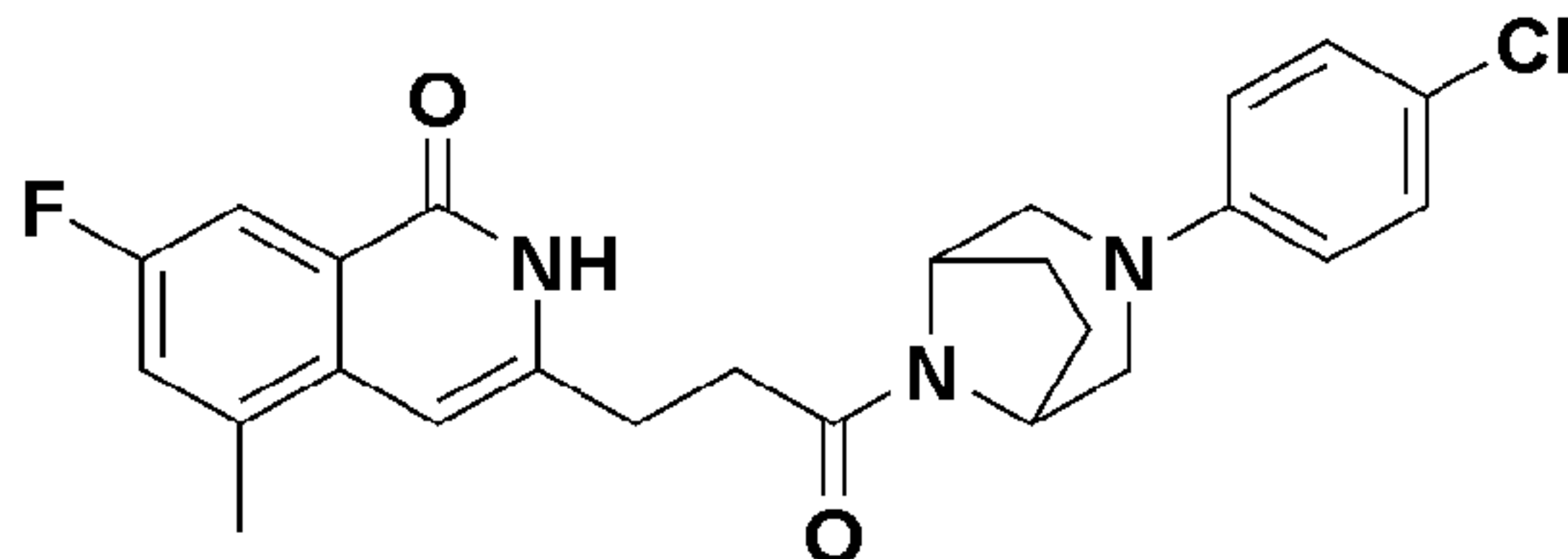
[1671] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.43(br, 1H), 7.61(d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 7.39(d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 7.03-6.98(m, 2H), 6.80(m, 2H), 6.41(s, 1H), 4.63(m, 1H), 4.46(m, 1H), 3.46-3.38(m, 2H), 2.77-2.64(m, 6H), 2.43(s, 3H), 1.86-1.76(m, 4H).

[1672]

[1673] <실시예 216>

3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1674]



[1675] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl를 대신하여

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl를 사용하는 것을 제외하고,

상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

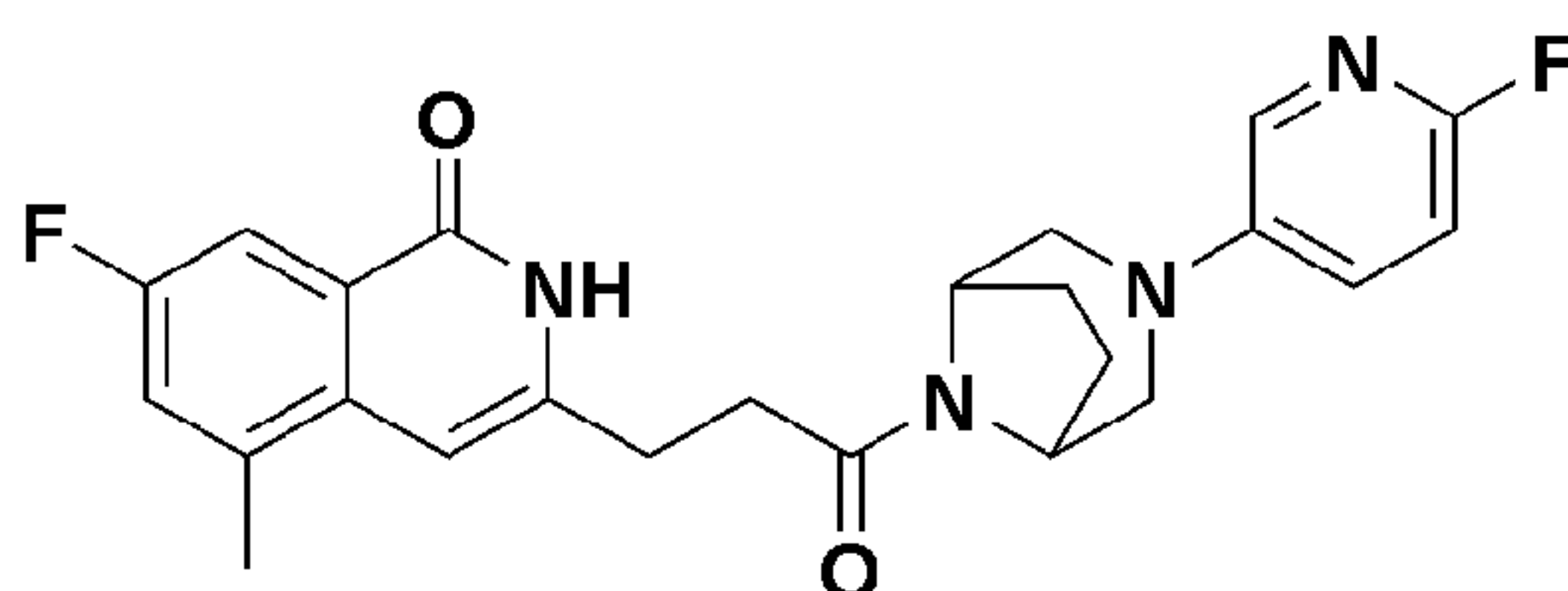
[1676] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(br, 1H), 7.61(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.37(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.20-7.17(m, 2H), 6.81-6.78(m, 2H), 6.40(s, 1H), 4.63(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.47(m, 2H), 2.77-2.67(m, 6H), 2.42(s, 3H), 1.81-1.76(m, 4H).

[1677]

[1678] <실시예 217>

7-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1679]



[1680] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl 를 대신하여 3-(6-fluoropyridin-3-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 3HCl를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

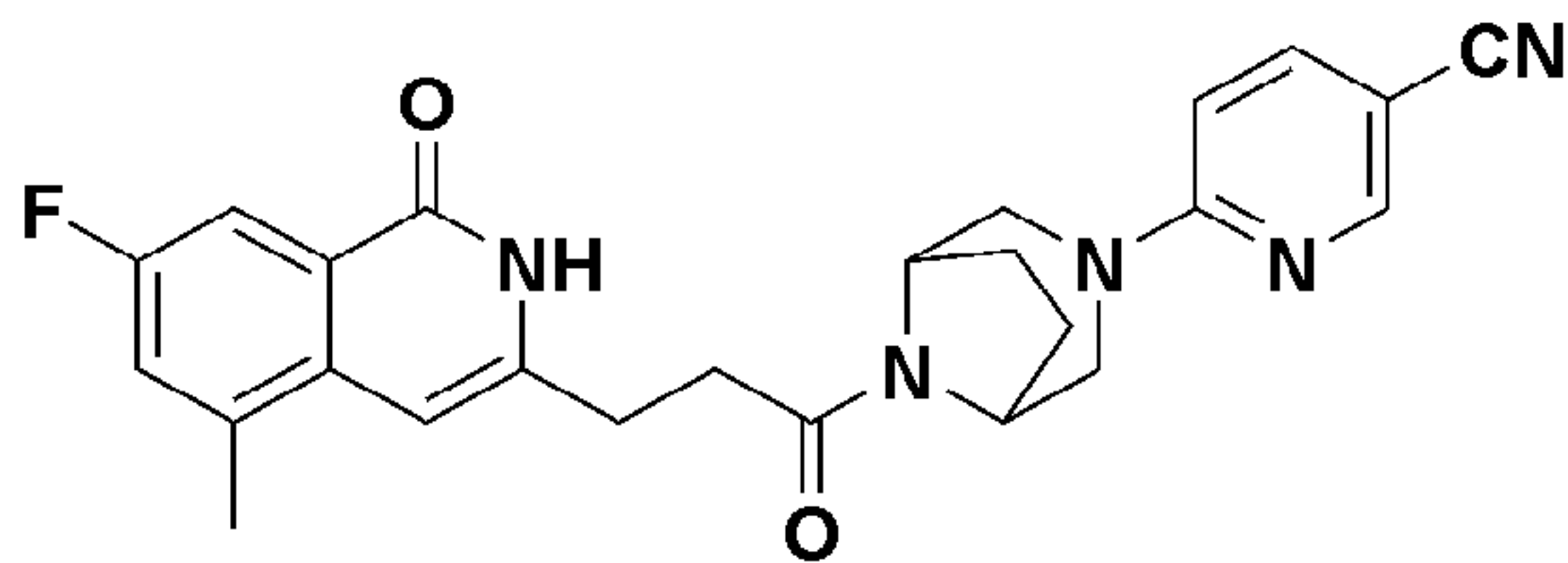
[1681] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(br, 1H), 7.64(s, 1H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.41-7.34(m, 2H), 6.98-6.95(m, 1H), 6.39(s, 1H), 4.63(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.51-3.44(m, 2H), 2.89-2.64(m, 6H), 2.42(s, 3H), 1.85-1.76(m, 4H).

[1682]

[1683] <실시예 218>

6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1684]



[1685] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

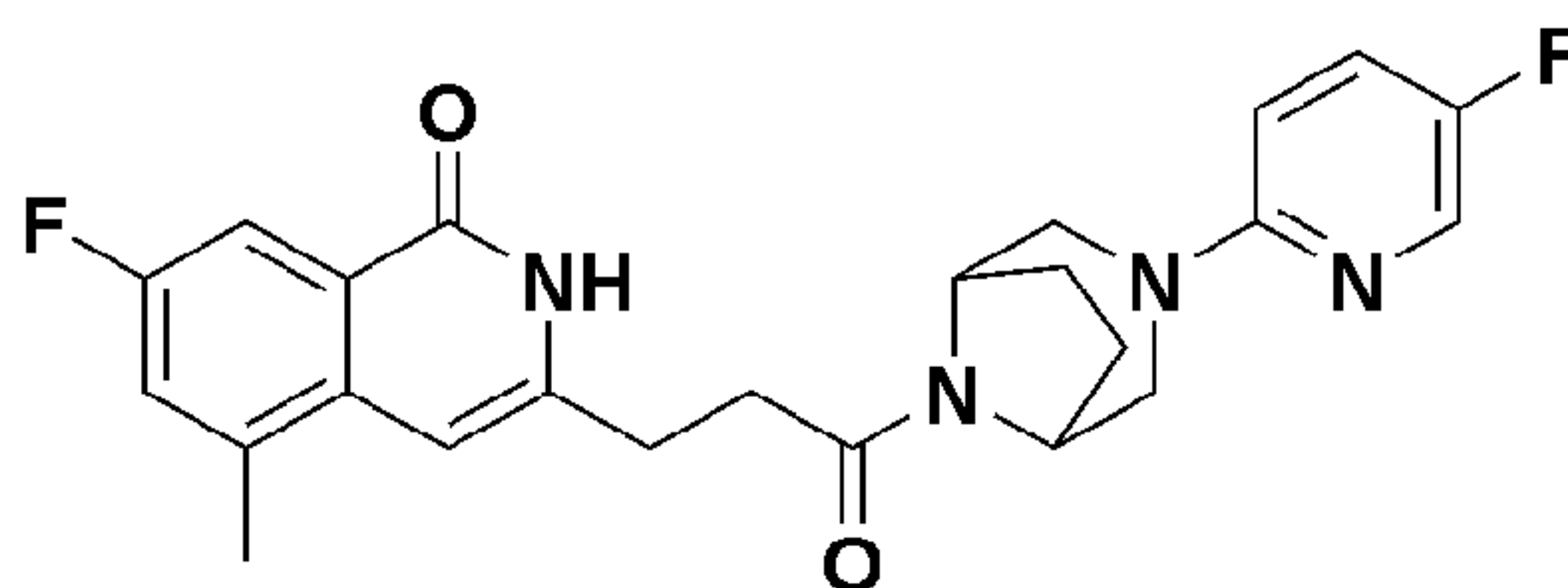
[1686] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.44(br, 1H), 8.47(s, 1H), 7.88-7.84(m, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.39-7.37(m, 1H), 6.80(d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 6.41(s, 1H), 4.65(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.12-4.08(m, 2H), 2.95-2.91(m, 2H), 2.79(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.58(m, 4H).

[1687]

[1688] <실시예 219>

7-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[1689]



[1690] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-isochromen-1-one을 사용하고, 단계

3에서 사용한 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl 를 대신하여

3-(5-fluoropyridin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 3HCl를 사용하는 것을

제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1691] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.44(br, 1H), 8.06(d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.61(d, 1H,

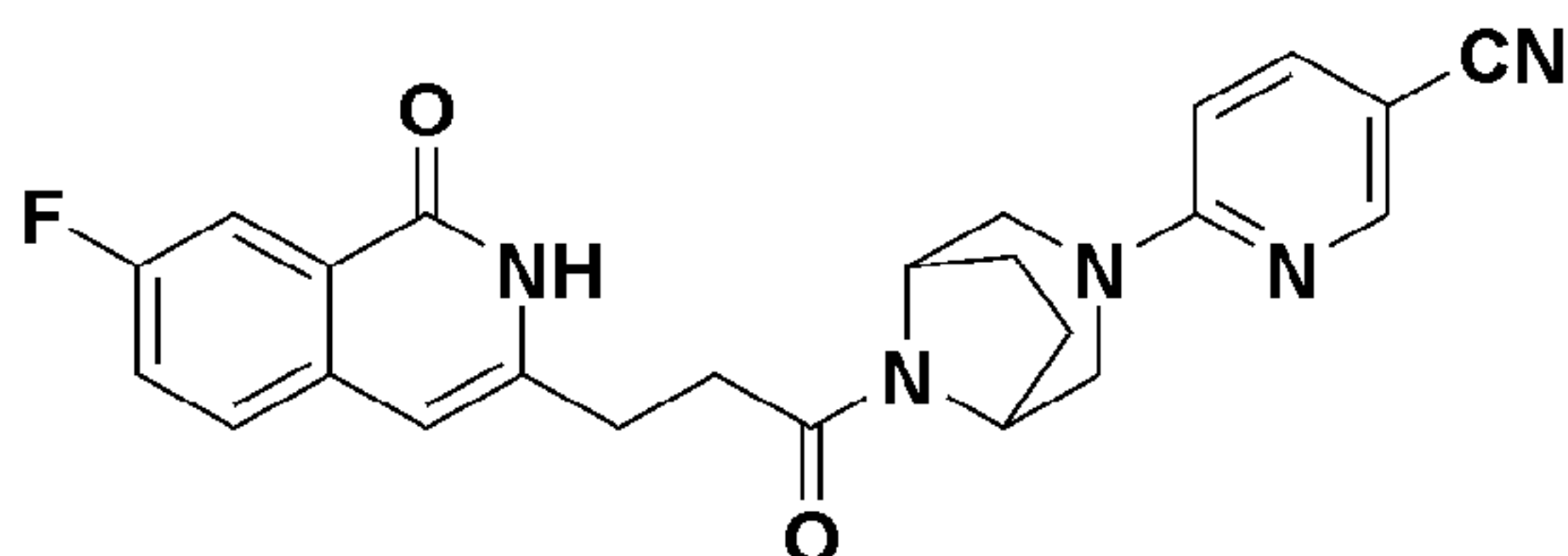
J = 9.3 Hz), 7.52-7.46(m, 1H), 7.38(d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.72-6.69(m, 1H), 6.41(s, 1H), 4.64(m, 1H), 4.50-4.48(m, 1H), 3.88-3.82(m, 2H), 2.81-2.76(m, 6H), 2.42(s, 3H), 1.90-1.66(m, 4H).

[1692]

[1693] <실시예 220>

6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1694]



[1695] 상기 실시예 206의 단계 1에서 사용한

8-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 대신하여

7-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1H-isochromen-1-one을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 206에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1696]

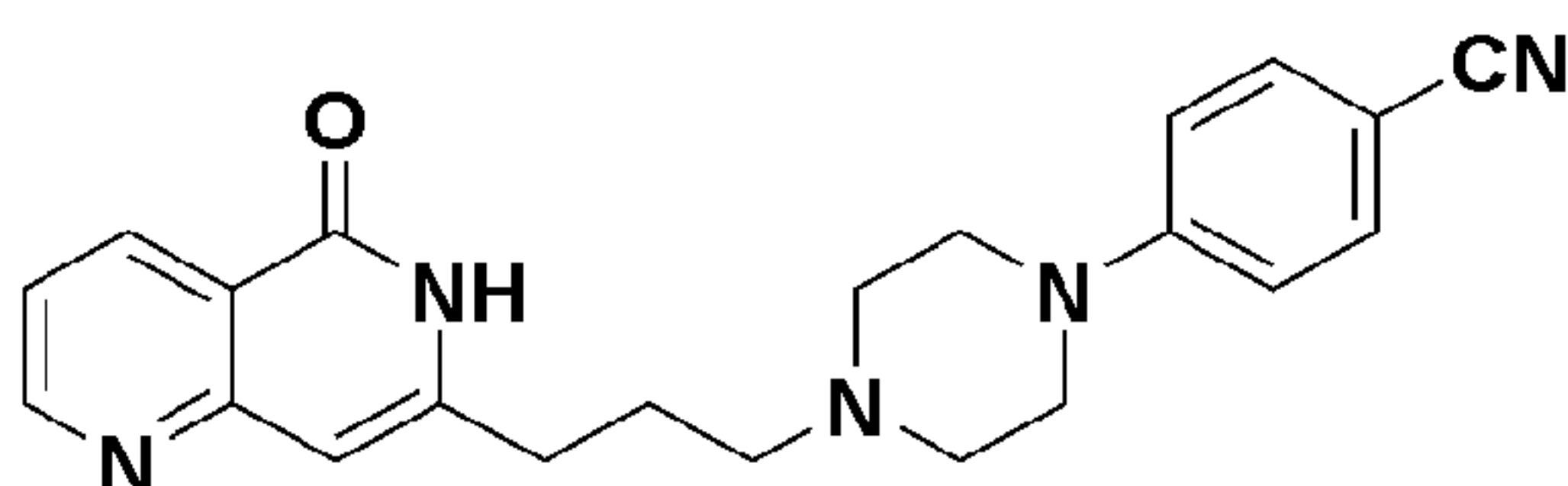
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40(br, 1H), 8.47(d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.88-7.84(m, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.64-7.59(m, 1H), 7.53-7.47(m, 1H), 6.80(d, 1H, J = 9.3), 6.42(s, 1H), 4.65(m, 1H), 4.51-4.49(m, 1H), 4.11-4.08(m, 2H), 2.96-2.92(m, 2H), 2.76(m, 4H), 1.88-1.58(m, 4H).

[1697]

[1698] <실시예 221>

4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴의 합성

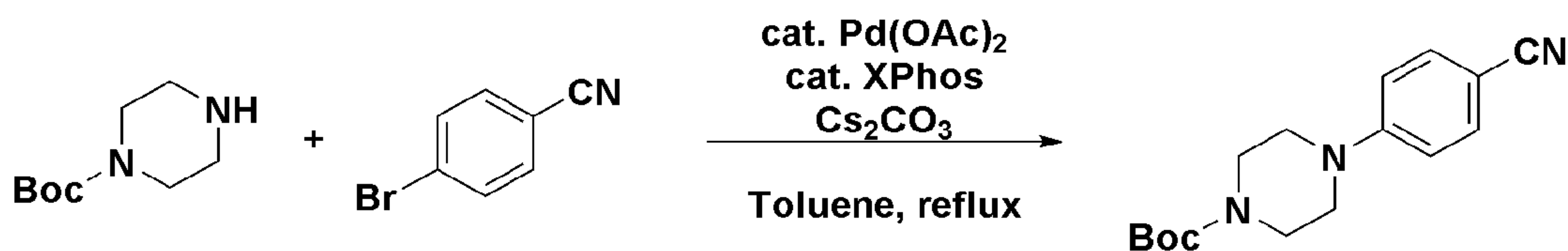
[1699]



[1700]

단계 1 : tert-butyl 4-(4-cyanophenyl)piperazine-1-carboxylate의 제조

[1701]



[1702]

tert-butyl piperazine-1-carboxylate (70.0 g, 0.38 mol) 4-bromobenzonitrile (82 g, 0.45 mol)을 톨루엔 (1.5 L)에 녹인 후, Pd(OAc)₂ (8.4 g, 0.04 mol), XPhos (9.0 g, 0.02 mol), Cs₂CO₃ (147 g, 0.45 mol)를 넣었다. 100°C에서 15시간 동안 교반 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-butyl

4-(4-cyanophenyl)piperazine-1-carboxylate (90 g, 83%)을 얻었다.

[1703] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50(m, 2H), 6.87-6.85(m, 2H), 3.60-3.57(m, 4H), 3.33-3.29(m, 4H), 1.49(s, 9H).

[1704]

[1705] 단계 2 : 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl의 제조

[1706]



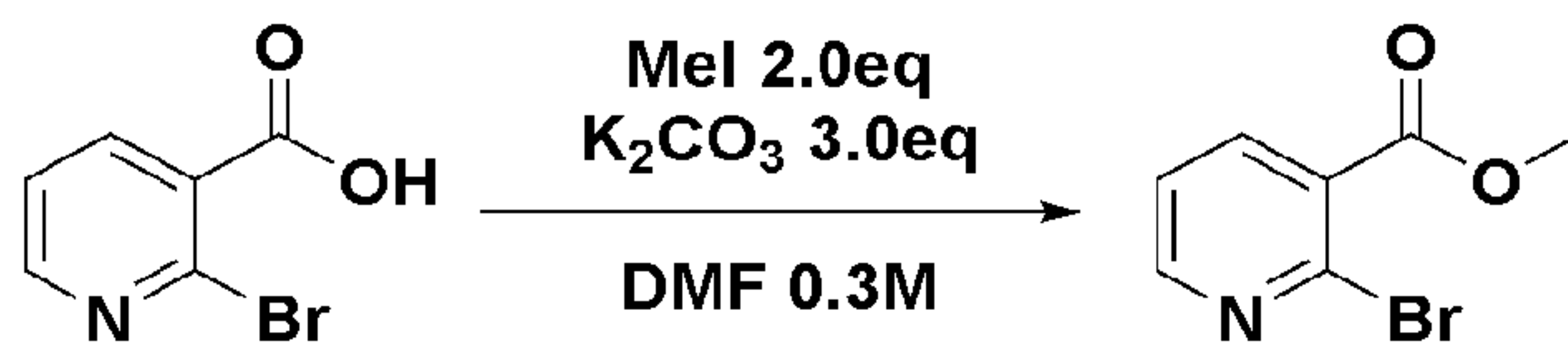
[1707] tert-butyl 4-(4-cyanophenyl)piperazine-1-carboxylate (80 g, 0.28 mol)에 4N HCl/dioxane (1400 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl (72 g, 100%)을 얻었다.

[1708] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46(br, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.11-7.08(m, 2H), 3.61-3.59(m, 4H), 3.19(m, 4H).

[1709]

[1710] 단계 3 : methyl 2-bromonicotinate의 제조

[1711]



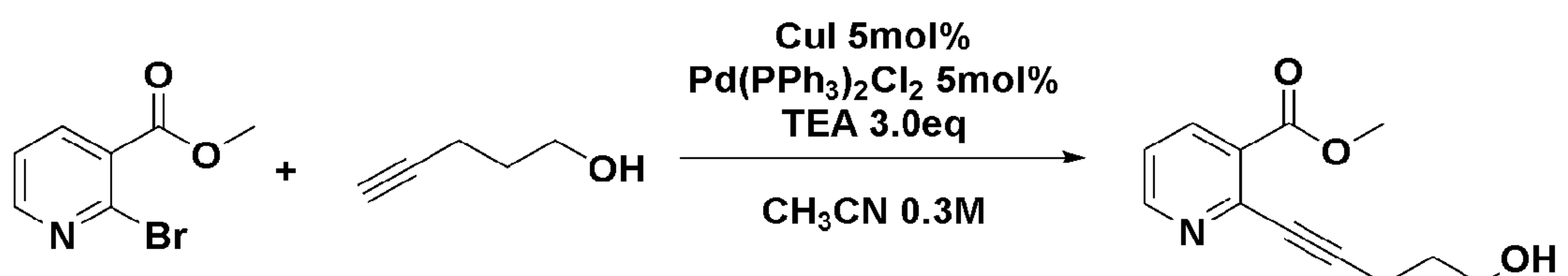
[1712] 2-bromonicotinic acid (10 g, 49.5 mmol)을 DMF (165 mL)에 녹인 후, K_2CO_3 (20.5 g, 148.5 mmol)를 0°C 에서 넣고 30분간 교반하였다. 반응액에 MeI (14.1 g, 99.0 mmol)을 0°C 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 후, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 로 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 목적화합물 methyl 2-bromonicotinate (9.65g, 90%)을 얻었다.

[1713] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.49-8.47 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).

[1714]

[1715] 단계 4 : methyl 2-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)nicotinate의 제조

[1716]



[1717] methyl 2-bromonicotinate (9.65 g, 44.67 mmol)을 CH_3CN (220 L)에 녹인 후 4-Pentyn-1-ol (4.51 g, 53.60 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.57 g, 2.23 mmol), CuI (425 mg, 2.23 mmol)을 넣었다. 반응액에 TEA (13.56 g, 134.01 mmol)을 적가한 후,

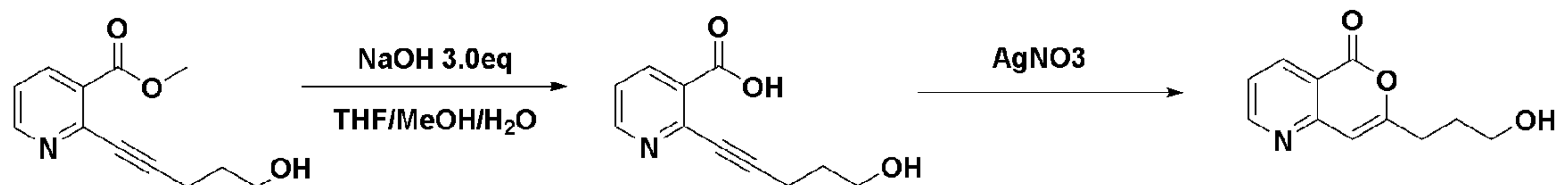
80°C에서 15시간동안 교반하였다. 상온으로 냉각하여 celite를 통하여 여과하고 여과액을 감압하에서 증발 농축하였다. 농축액을 EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄로 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 methyl 2-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)nicotinate (8.0 g, 82%)을 얻었다.

[1718] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.68-8.66 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.17 (br, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H).

[1719]

[1720] 단계 5 : 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one의 제조

[1721]



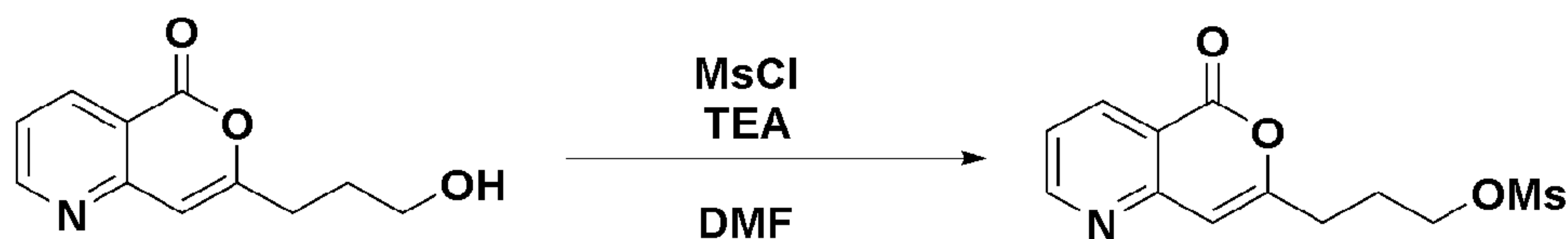
[1722] methyl 2-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)nicotinate (8.0 g, 36.49 mmol)을 THF/MeOH/water (100/25/25 mL)에 녹인 후, LiOH·H₂O (7.66 g, 182.45 mmol)을 넣고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 농축한 후, EtOAc로 희석하고 6N HCl를 천천히 적가하였다. 유기용매를 MgSO₄로 건조, 여과하고 감압하에서 증발 농축하였다. 농축된 반응액을 아세톤 (25 mL)에 녹인 후, AgNO₃ (312 mg)을 넣었다. 상온에서 15시간 동안 교반한 후, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄로 건조, 여과한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (300 mg, 4%)을 얻었다.

[1723] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.94-8.92 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H)

[1724]

[1725] 단계 6 : 3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl methanesulfonate의 제조

[1726]



[1727] 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (300 mg, 1.46 mmol)을 DMF (7 mL)에 녹인 후, MsCl(217 mg, 1.90 mmol)을 0°C에서 적가하고 30분간 교반하였다. TEA (2.21 g, 2.19 mmol)을 0°C에서 적가하고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (150 mg, 36%)을 얻었다.

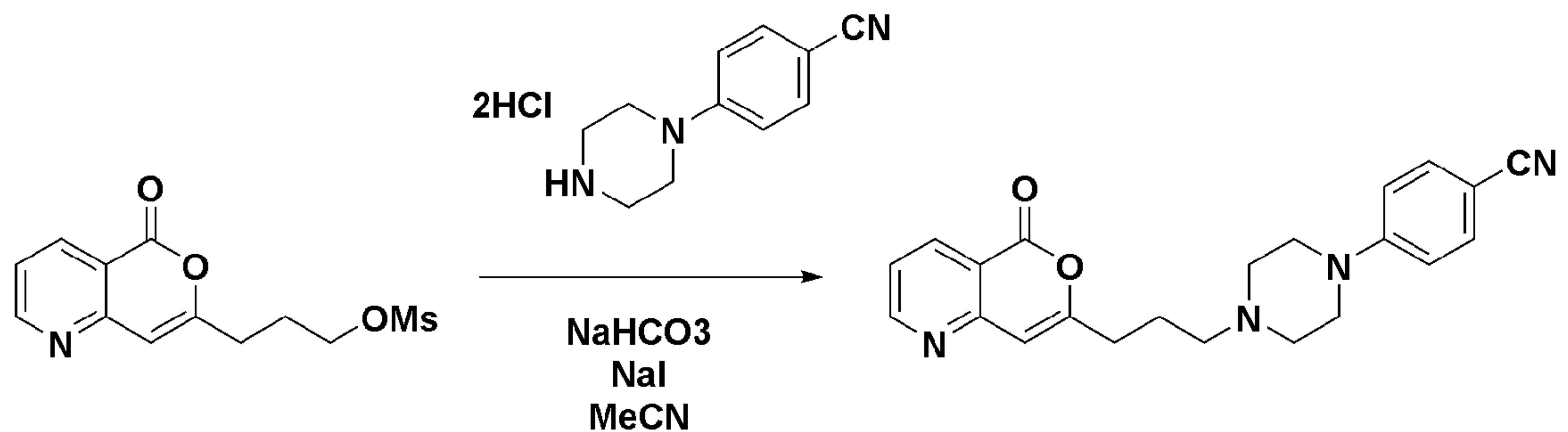
[1728] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.95-8.93 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H)

[1729]

[1730] 단계 7:

4-(4-(3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)benzonitrile의 제조

[1731]



[1732] 3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (150 mg, 0.53 mmol)을 CH₃CN (11mL)에 녹인 후, 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl (223 mg, 0.8 mmol), NaHCO₃ (223 mg, 2.65 mmol), NaI (159 mg, 1.06 mmol)을 넣었다. 80°C에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 4-(4-(3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (160 mg, 81%)을 얻었다.

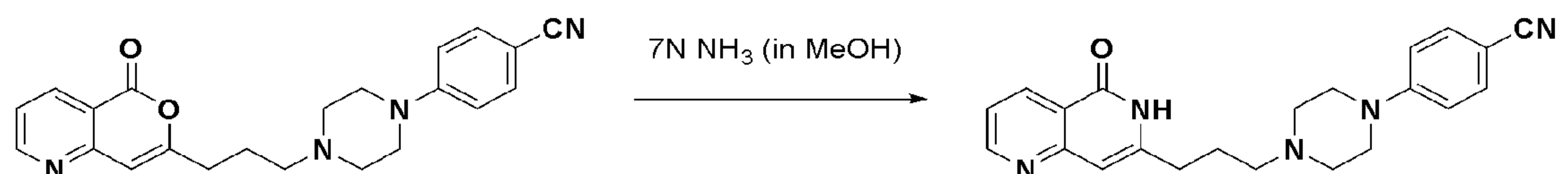
[1733] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.94-8.92 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.32-3.19 (m, 4H), 2.66-2.38 (m, 6H), 1.87-1.82 (m, 2H)

[1734]

[1735] 단계 8:

4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)benzonitrile의 제조

[1736]



[1737] 4-(4-(3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (160 g, 0.43 mmol)를 7N NH₃/MeOH (20 mL)에 녹인 후, 80°C에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물

4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (121 mg, 75%)를 얻었다.

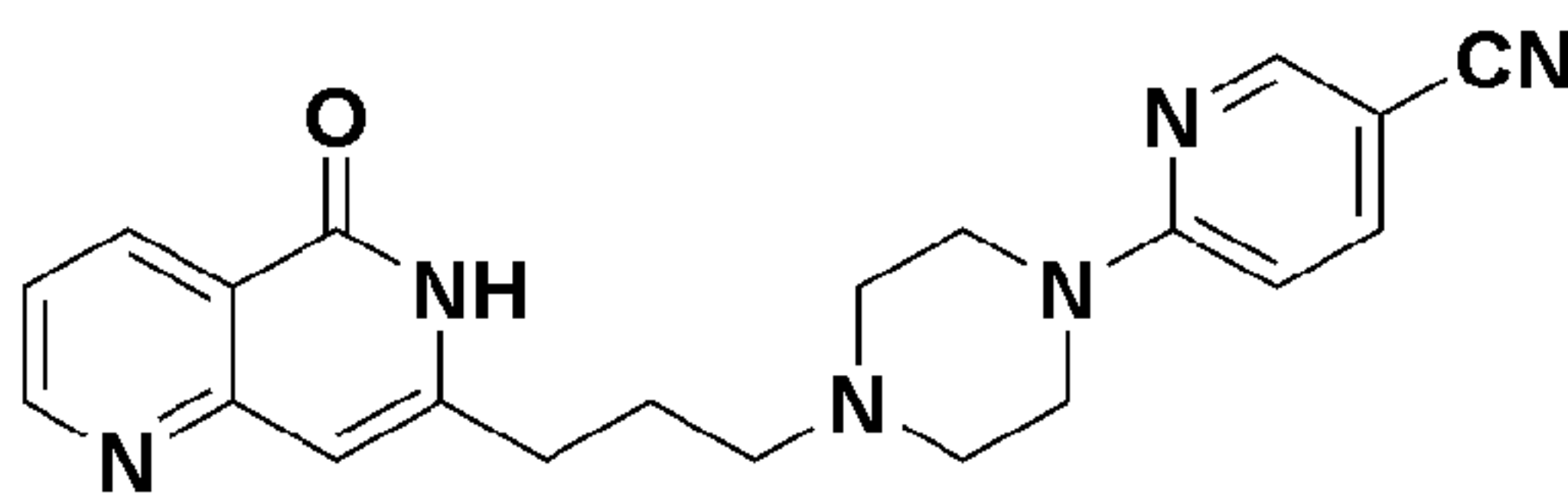
[1738] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.84 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 2.81-2.72 (m, 6H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 2H).

[1739]

[1740] <실시예 222>

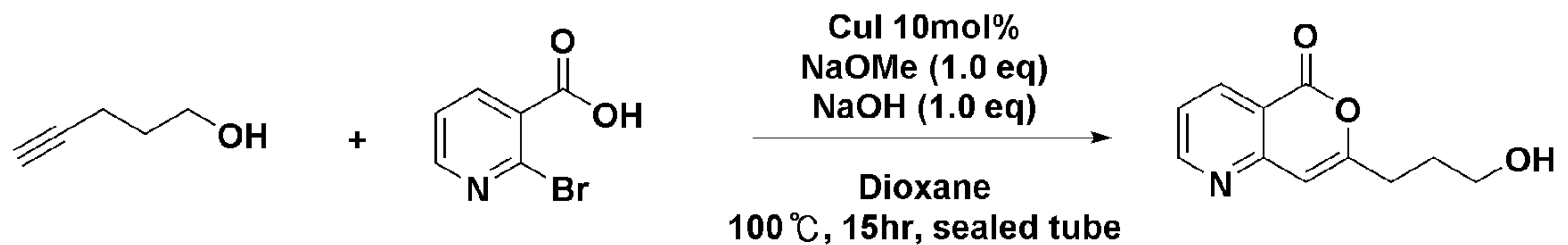
6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴의 합성

[1741]



[1742] 단계 1 : 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one의 제조

[1743]



[1744] pent-4-yn-1-ol (5.0 g, 59.44 mmol)를 1,4-dioxane (1.2 L)에 녹인 후, 2-bromonicotinic acid (16 g, 65.38 mmol), CuI (1.13 g, 5.94 mmol), MeONa (3.21 g, 59.44 mmol), NaOH (2.38 g, 59.44 mmol)을 넣었다. 반응액을 100°C에서 48시간동안 교반하였다. Celite을 통하여 여과 후, 여과액을 감압하에서 증발 농축하였다. 농축액을 EtOAc로 희석하고 NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 로 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 EtOAc로 재결정하여 목적화합물

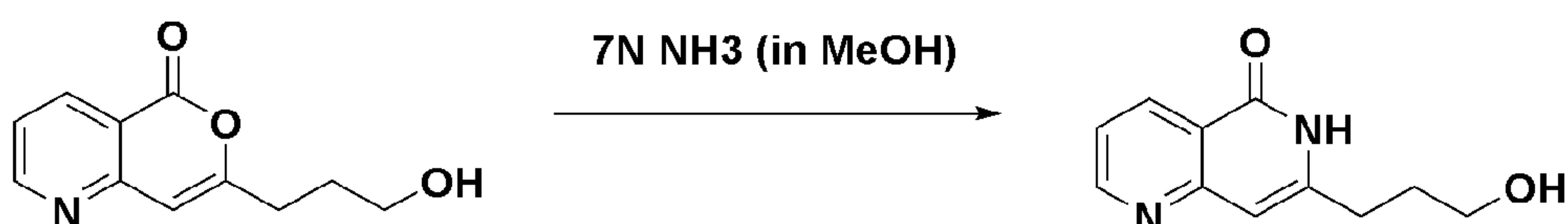
7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (2.1 g, 17%)을 얻었다.

[1745] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94-8.92 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H).

[1746]

[1747] 단계 2 : 7-(3-hydroxypropyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one의 제조

[1748]



[1749] 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (2.1 g, 10.23 mmol)를 7N NH_3 /MeOH (1000 mL)에 녹인 후, 80°C에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로

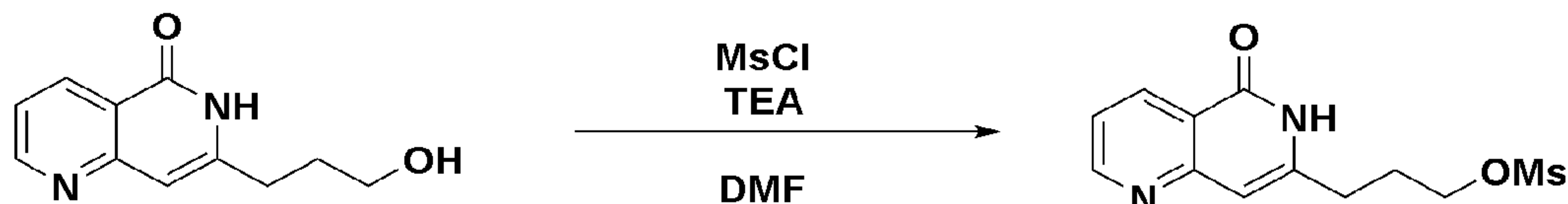
재결정하여 목적화합물 7-(3-hydroxypropyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one (1.0 g, 48%)를 얻었다.

[1750] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H).

[1751]

[1752] 단계 3 : 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate의 제조

[1753]



[1754] 7-(3-hydroxypropyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one (420 mg, 2.06 mmol)을 DMF (10 mL)에 녹인 후, MsCl (0.366 mL, 4.74 mmol)을 0°C에서 적가하고 30분간 교반하였다. TEA (1.1 mL, 8.24 mmol)을 0°C에서 적가하고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (53 mg, 9%)을 얻었다.

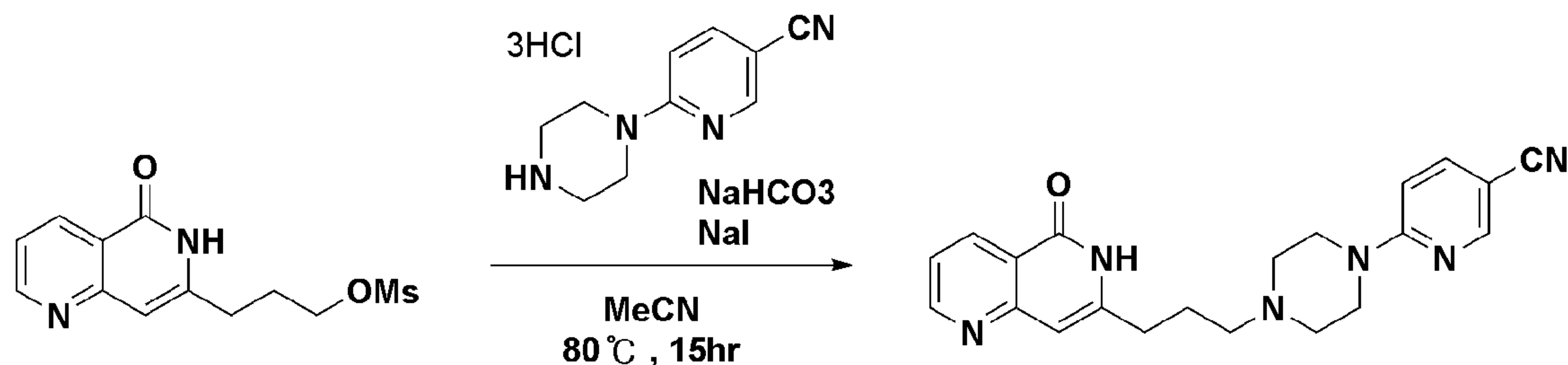
[1755] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.43-7.72 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H).

[1756]

[1757] 단계 4 :

6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile의 제조

[1758]



[1759] 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (50 mg, 0.177 mmol)을 CH_3CN (5 mL)에 녹인 후, 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl (69 mg, 0.266 mmol), NaHCO_3 (74 mg, 0.885 mmol), NaI (53 mg, 0.354 mmol)을 넣었다. 반응액을 80°C에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

6-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile (17 mg, 26%)을 얻었다.

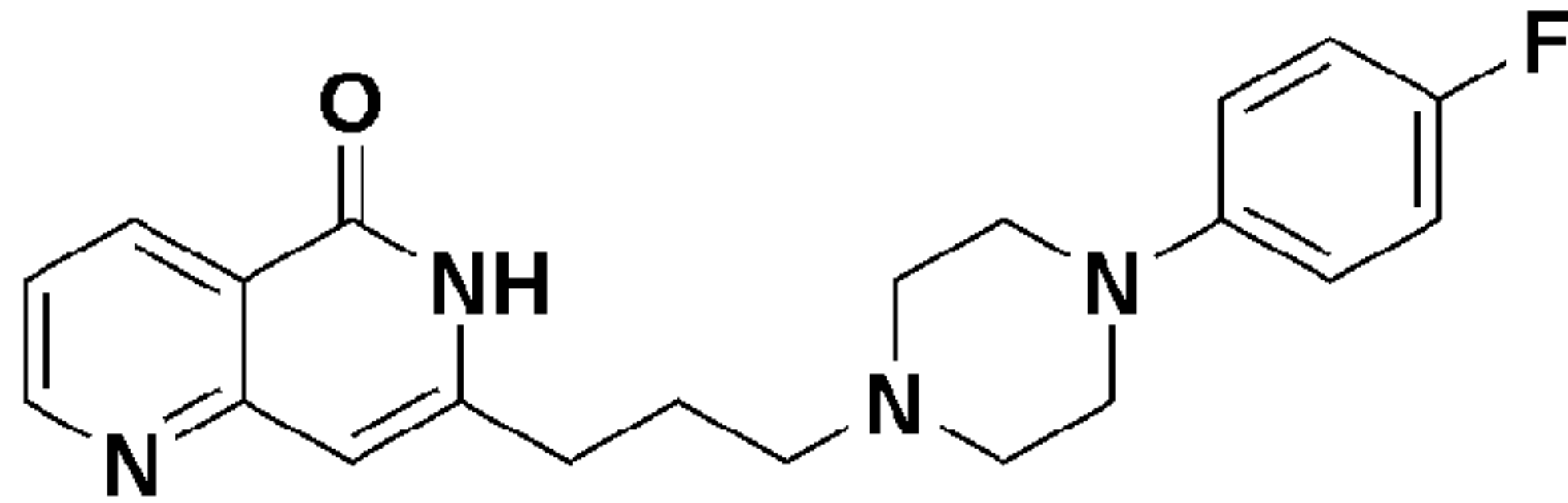
[1760] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.96-3.95 (m, 4H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 2H).

[1761]

[1762] <실시예 223>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1763]



[1764] 상기 실시예 222의 단계 4에서 사용한 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl을 대신하여 1-(4-fluorophenyl)piperazine 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 222에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

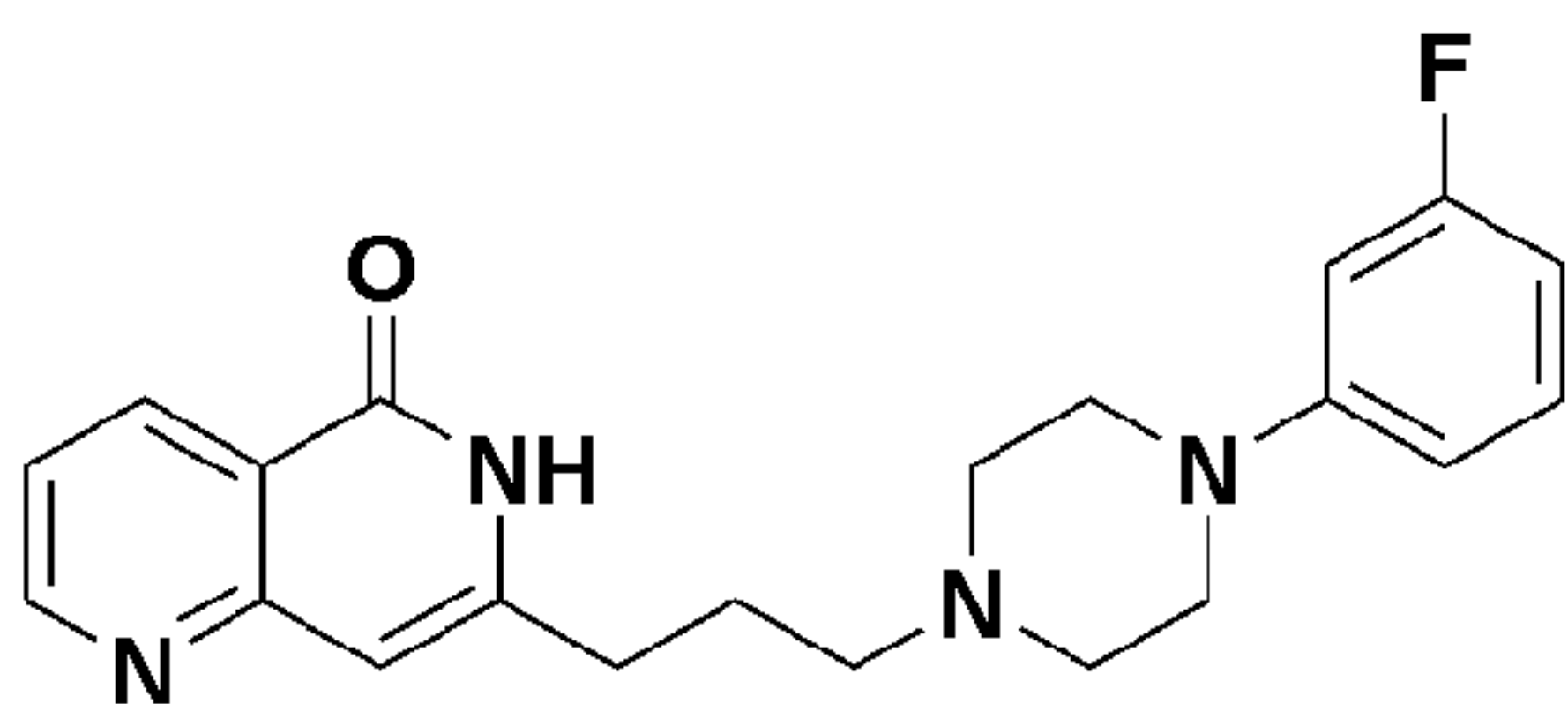
[1765] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.84 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 3.35-3.34 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 6H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.95-1.94 (m, 2H).

[1766]

[1767] <실시예 224>

7-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1768]



[1769] 상기 실시예 222의 단계 4에서 사용한 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl을 대신하여 1-(3-fluorophenyl)piperazine 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 222에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

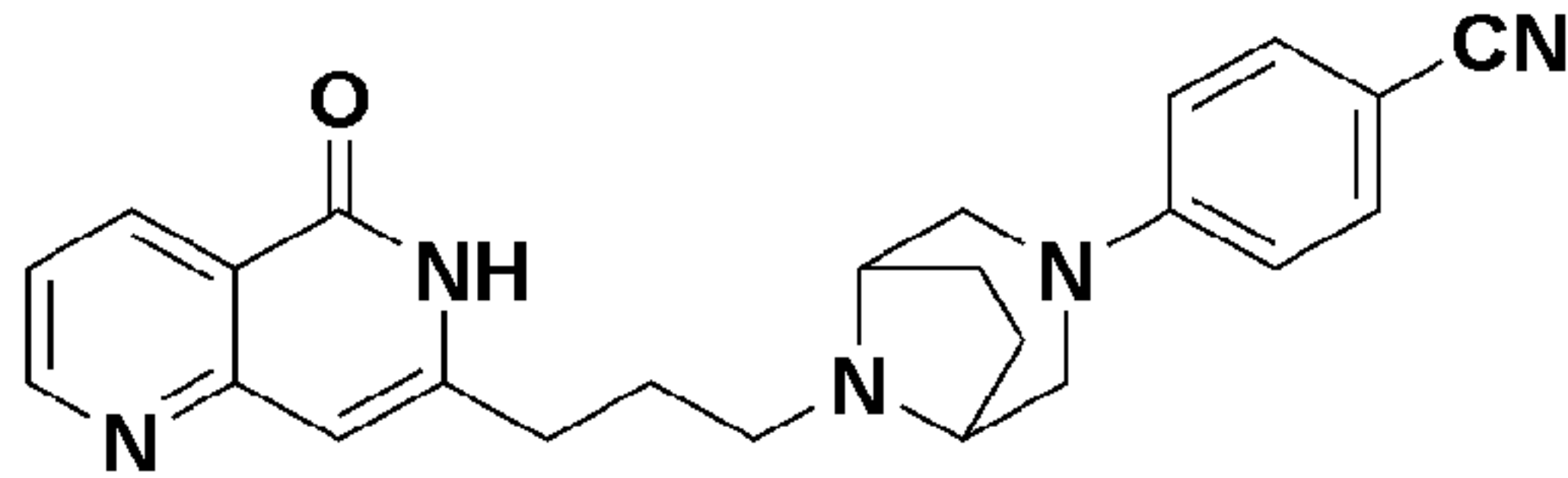
[1770] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.84 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 6H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 2H).

[1771]

[1772] <실시예 225>

4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴의 제조

[1773]



[1774] 상기 실시예 222의 단계 4에서 사용한 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl을 대신하여 4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 222에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

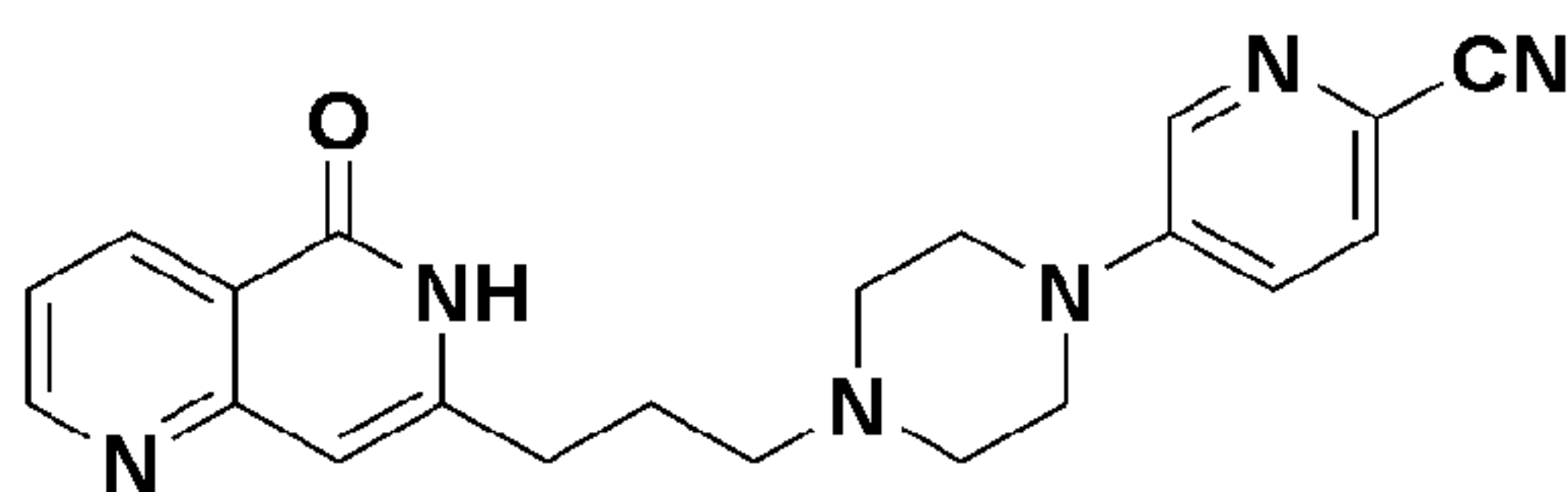
[1775] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.01(br, 1H), 8.86-8.84(m, 1H), 8.55 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.51-7.48(m, 2H), 7.34-7.30(m, 1H), 6.83-6.80(m, 2H), 6.53(s, 1H), 3.50-3.45(m, 6H), 2.86-2.82(m, 2H), 2.60-2.58(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.82-1.79(m, 2H).

[1776]

[1777] <실시예 226>

5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[1778]



[1779] 상기 실시예 222의 단계 4에서 사용한 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl을 대신하여 5-(piperazin-1-yl)picolinonitrile 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 222에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

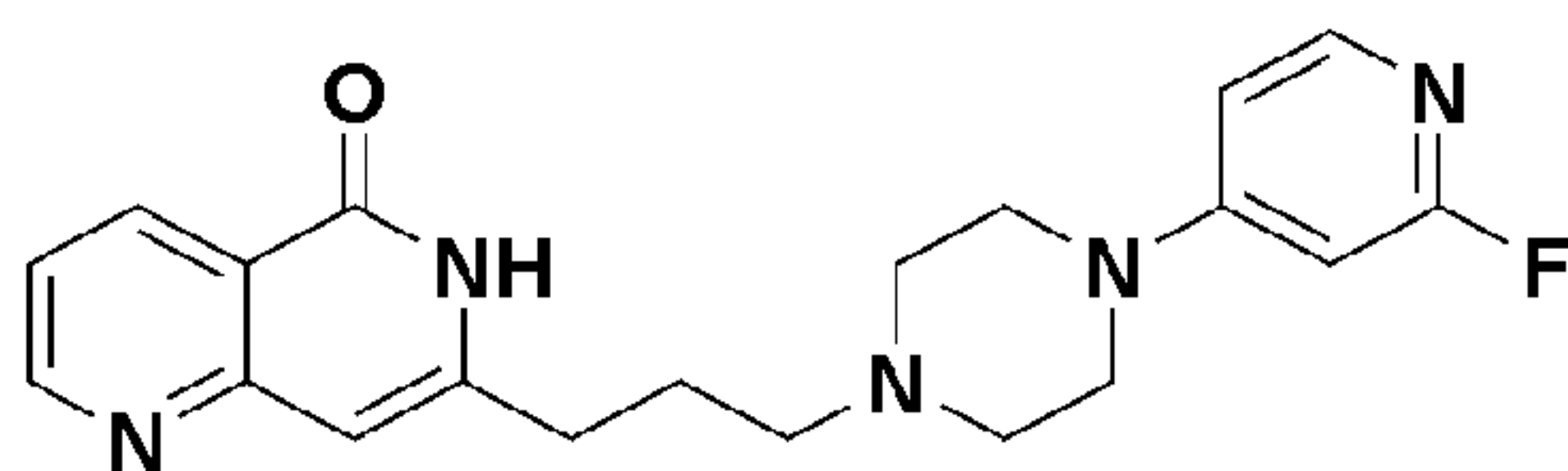
[1780] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.87-8.85 (m, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.65-3.64 (m, 4H), 2.76-2.75 (m, 6H), 2.59-2.58 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 2H).

[1781]

[1782] <실시예 227>

7-(3-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1783]



[1784] 상기 실시예 222의 단계 4에서 사용한 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl을 대신하여 1-(2-fluoropyridin-4-yl)piperazine 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 222에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[1785] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.12(br, 1H), 8.87-8.53(m, 1H), 8.57(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.00(d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.35-7.31(m, 1H), 6.83(m, 1H), 6.78-6.77(m, 1H), 6.54(s, 1H), 3.81-3.79(m, 4H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.69(m, 4H), 2.58-2.54(m, 2H), 1.96(m,

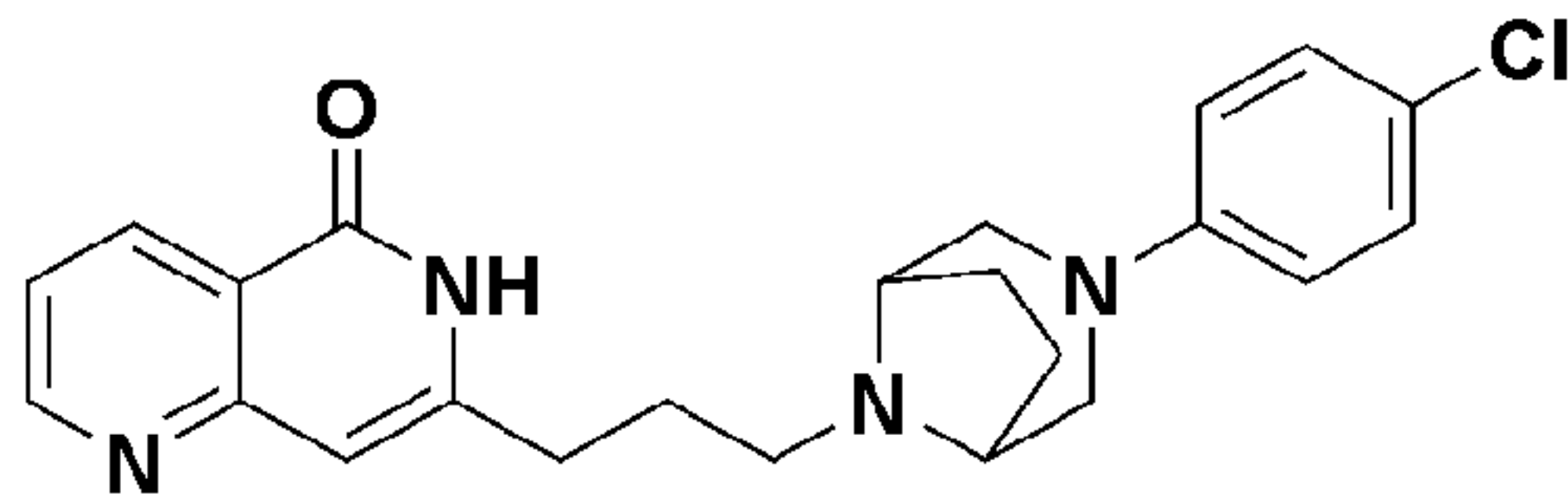
2H).

[1786]

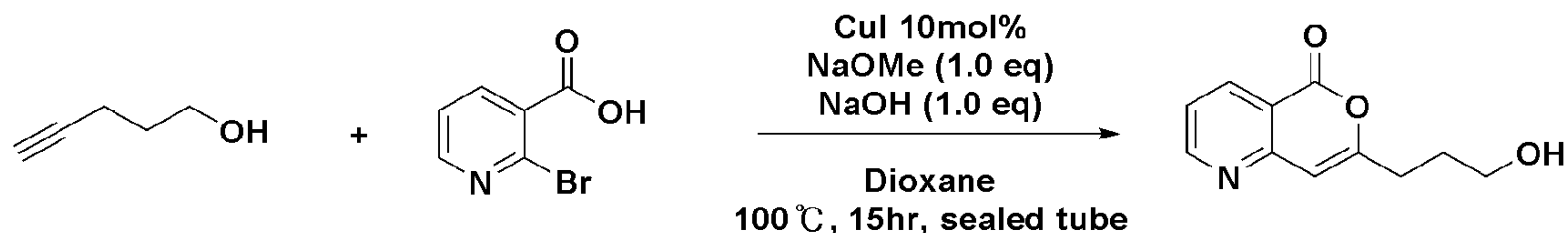
[1787] <실시예 228>

7-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 합성

[1788]

[1789] 단계 1 : 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one의 제조

[1790]



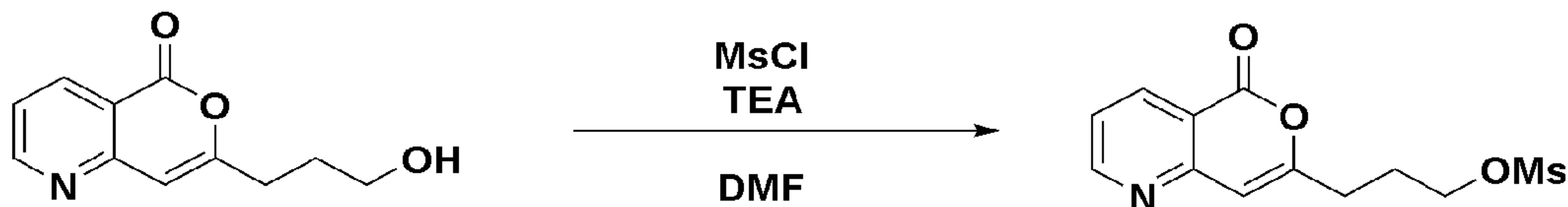
[1791] pent-4-yn-1-ol (2.52 g, 30 mmol)를 dioxane(500 mL)에 녹인 후, 2-bromonicotinic acid (8.15 g, 33 mmol), CuI (571 mg, 3.0 mmol), MeONa (1.62 mg, 30 mmol), NaOH (1.2 mg, 30 mmol)을 넣었다. 반응액을 100°C에서 15시간동안 교반하였다. Celite를 통하여 여과 후, 여과액을 감압하에서 증발 농축하였다. 농축액을 EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄로 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 EtOAc로 재결정하여 목적화합물 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (3.1 g, 50%)을 얻었다.

[1792] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.94-8.92 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H)

[1793]

[1794] 단계 2 : 3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl methanesulfonate의 제조

[1795]



[1796] 7-(3-hydroxypropyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (3.77 g, 18.37 mmol)을 DMF (92 mL)에 녹인 후, MsCl (4.84 g, 42.25 mmol)을 0°C에서 적가하고 30분간 교반하였다. TEA (7.44 g, 73.48 mmol)을 0°C에서 적가하고 상온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (2.8 g, 55%)을 얻었다.

[1797] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.95-8.93 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.58-7.54

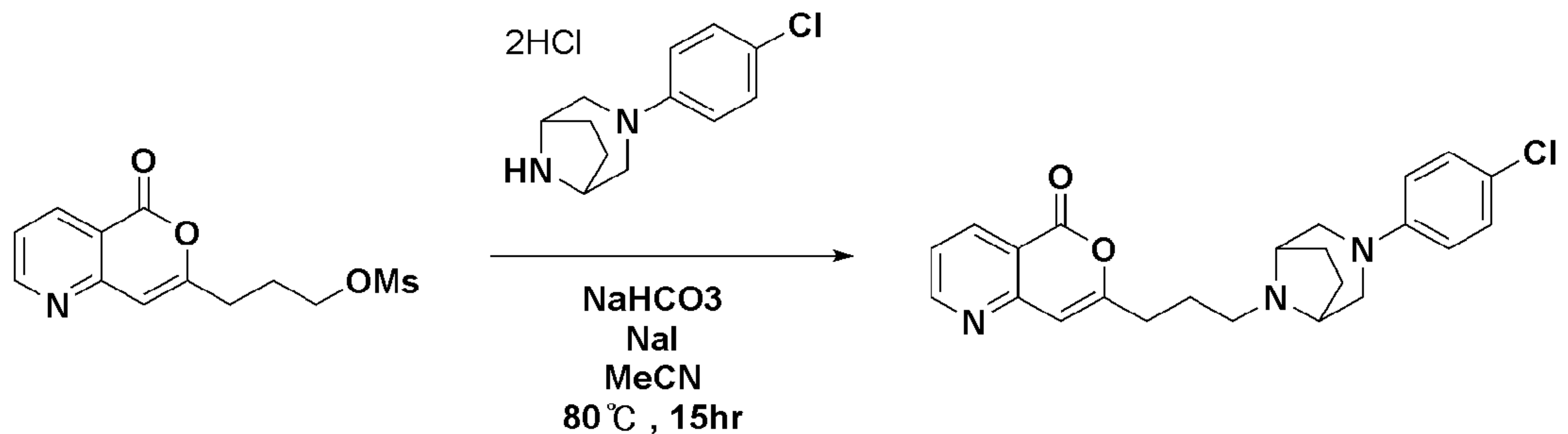
(m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H).

[1798]

[1799] 단계 3:

7-(3-(3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one의 제조

[1800]



[1801] 3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (100 mg, 0.353 mmol)을 CH₃CN (20mL)에 녹인 후,

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl (146 mg, 0.494 mmol), NaHCO₃ (148 mg, 1.765 mmol), NaI (106 mg, 0.706 mmol)을 넣었다. 80°C에서 넣고 15 시간동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

7-(3-(3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (78 mg, 54%)을 얻었다.

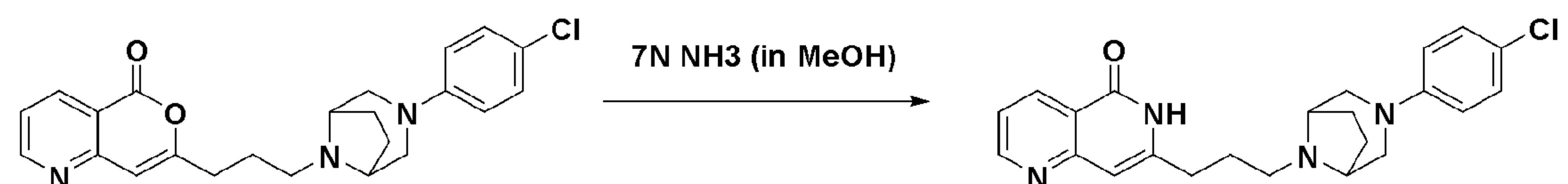
[1802] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.88-8.86(m, 1H), 8.48-8.45(m, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.17-7.13(m, 2H), 6.68-6.65(m, 2H), 6.56(s, 1H), 3.32-3.26(m, 4H), 2.92-2.89(m, 2H), 2.74-2.69(m, 2H), 2.50-2.45(m, 2H), 1.97-1.90(m, 4H), 1.74-1.71(m, 2H).

[1803]

[1804] 단계 4:

7-(3-(3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one의 제조

[1805]



[1806] 7-(3-(3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-5-one (78 mg, 0.198 mmol)를 7N NH₃ (in MeOH) (20 mL)에 넣고 80°C에서 15시간동안 교반한다. 상온으로 식히고, 농축한다. 생성된 고체를, 컬럼 크로마토그래피 한 후, 메탄올로 재결정하여 목적화합물 7-(3-(3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one (34 mg, 44%)를 얻었다.

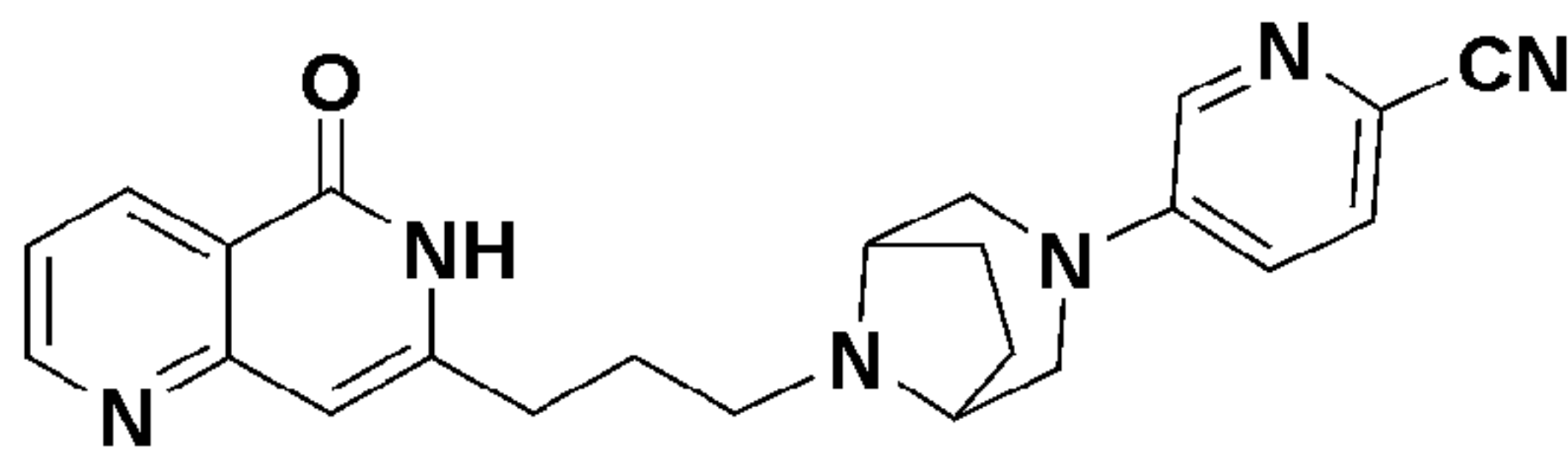
[1807] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.84 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.46-3.45 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.07-1.84 (m, 6H).

[1808]

[1809] <실시예 229>

5-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴의 제조

[1810]



[1811] 상기 실시예 228의 단계 3에서 사용한

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl 을 대신하여 5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)picolinonitrile 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 228에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

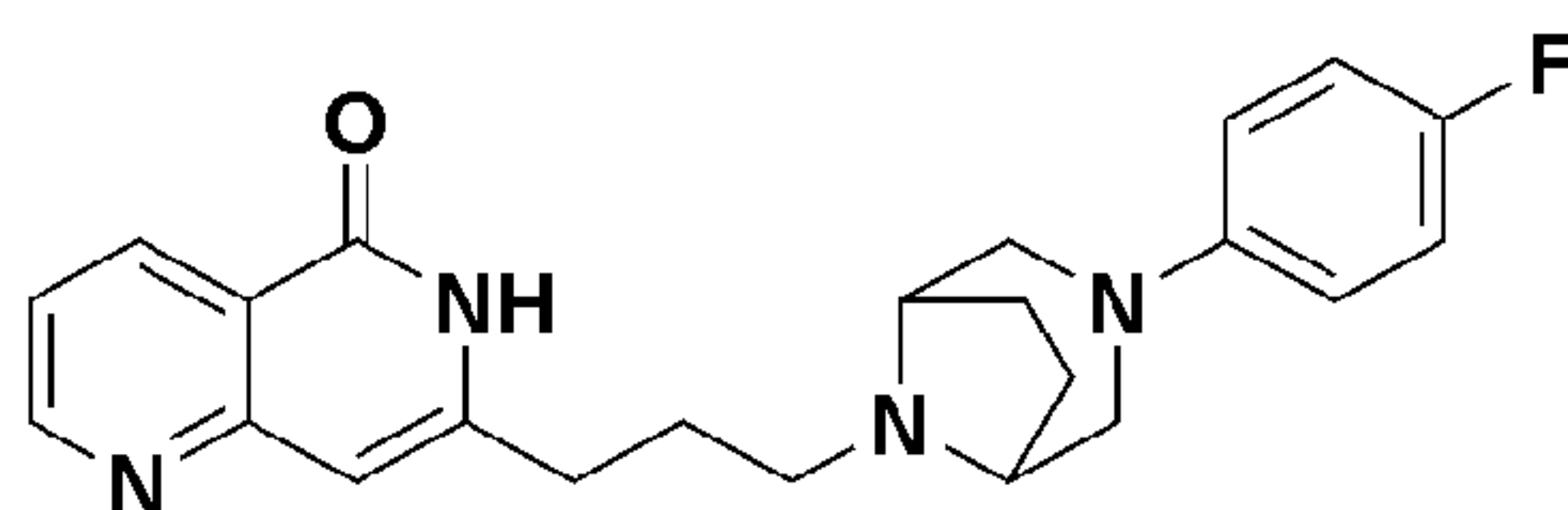
[1812] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.84 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 8.13-8.12 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.55-3.43 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 2H), 1.95-1.94 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 2H).

[1813]

[1814] <실시예 230>

7-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1815]



[1816] 상기 실시예 228의 단계 3에서 사용한

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl을 대신하여 3-(4-fluorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 228에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

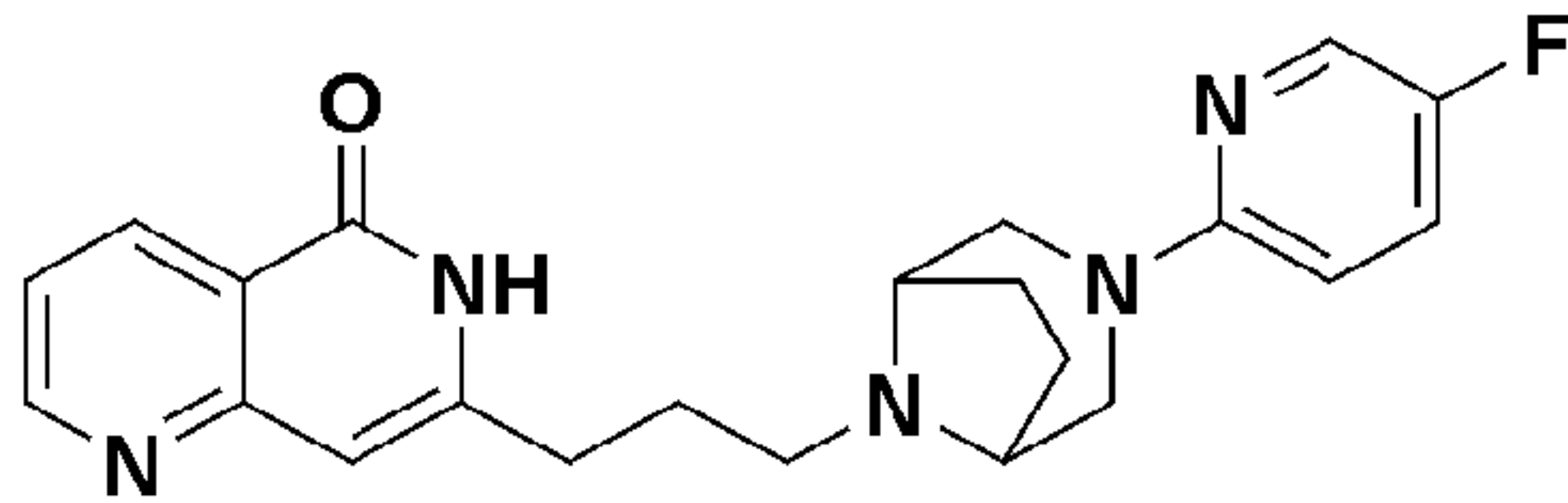
[1817] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.68(br, 1H), 8.85-8.84(m, 1H), 8.40(d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.42-7.37(m, 1H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.80-6.76(m, 2H), 6.47(s, 1H), 3.33-3.27(m, 4H), 2.82-2.79(m, 2H), 2.67-2.62(m, 2H), 2.42-2.37(m, 2H), 1.84-1.80(m, 4H), 1.64-1.62(m, 2H).

[1818]

[1819] <실시예 231>

7-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1820]



[1821] 상기 실시예 228의 단계 3에서 사용한

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl을 대신하여

3-(5-fluoropyridin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 228에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

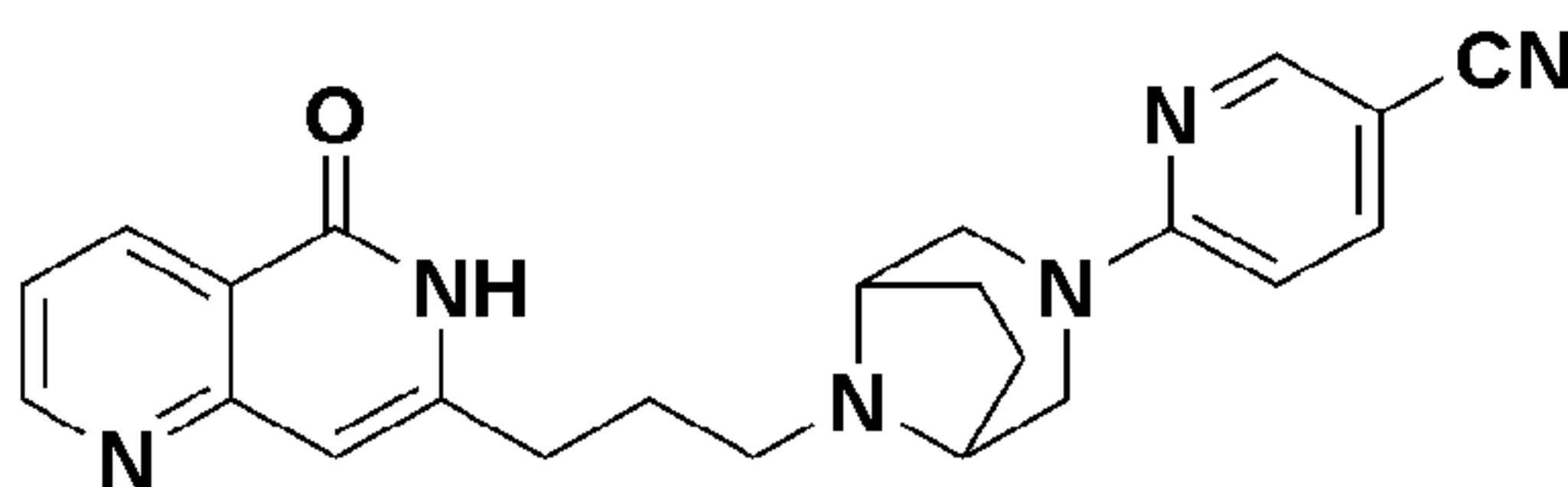
[1822] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.72(br, 1H), 8.85(d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 8.41(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.06(d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.45-7.38(m, 2H), 6.71-6.67(m, 1H), 6.47(s, 1H), 3.70-3.66(m, 2H), 3.34(m, 2H), 2.95-2.82(m, 2H), 2.68-2.63(m, 2H), 2.43-2.38(m, 2H), 1.85-1.81(m, 4H), 1.55-1.53(m, 2H).

[1823]

[1824] <실시예 232>

6-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴의 제조

[1825]



[1826] 상기 실시예 228의 단계 3에서 사용한

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl을 대신하여

6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)nicotinonitrile 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 228에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

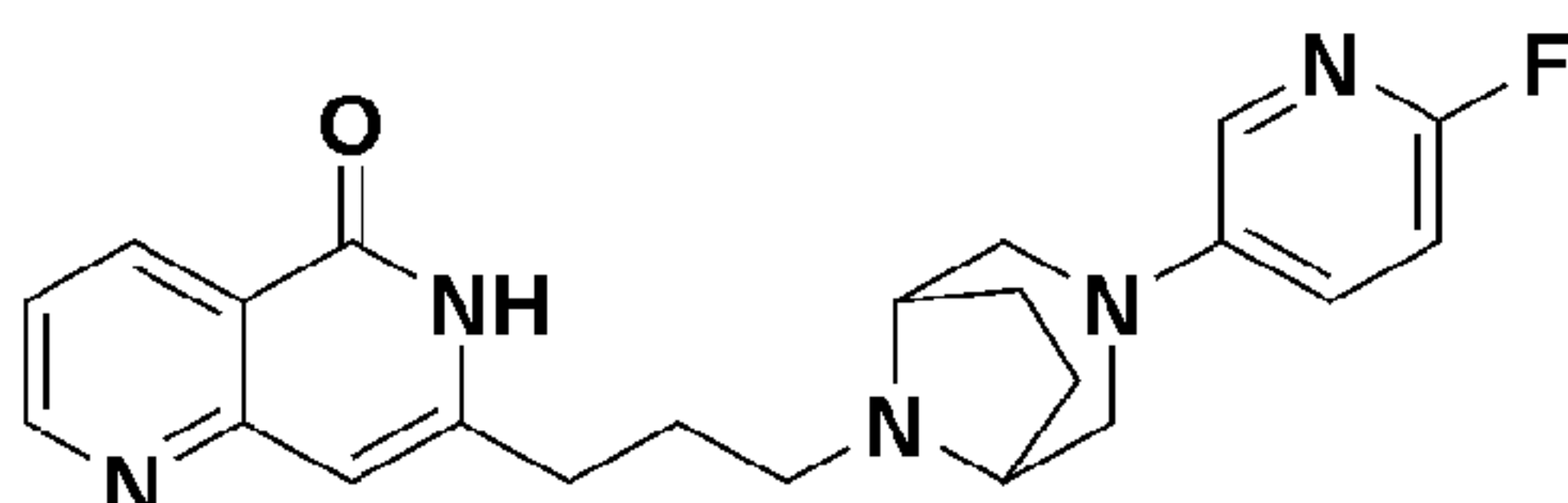
[1827] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.72(br, 1H), 8.85-8.84(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.41(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.82(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.41-7.38(m, 1H), 6.79(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.48(s, 1H), 3.94-3.91(m, 2H), 3.36(m, 2H), 3.09-3.05(m, 2H), 2.68-2.63(m, 2H), 2.41-2.39(m, 2H), 1.84(m, 4H), 1.48-1.45(m, 2H).

[1828]

[1829] <실시예 233>

7-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1830]



[1831] 상기 실시예 228의 단계 3에서 사용한

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl을 대신하여

3-(6-fluoropyridin-3-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 3HCl을 사용하는 것을

제외하고, 상기 실시예 228에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

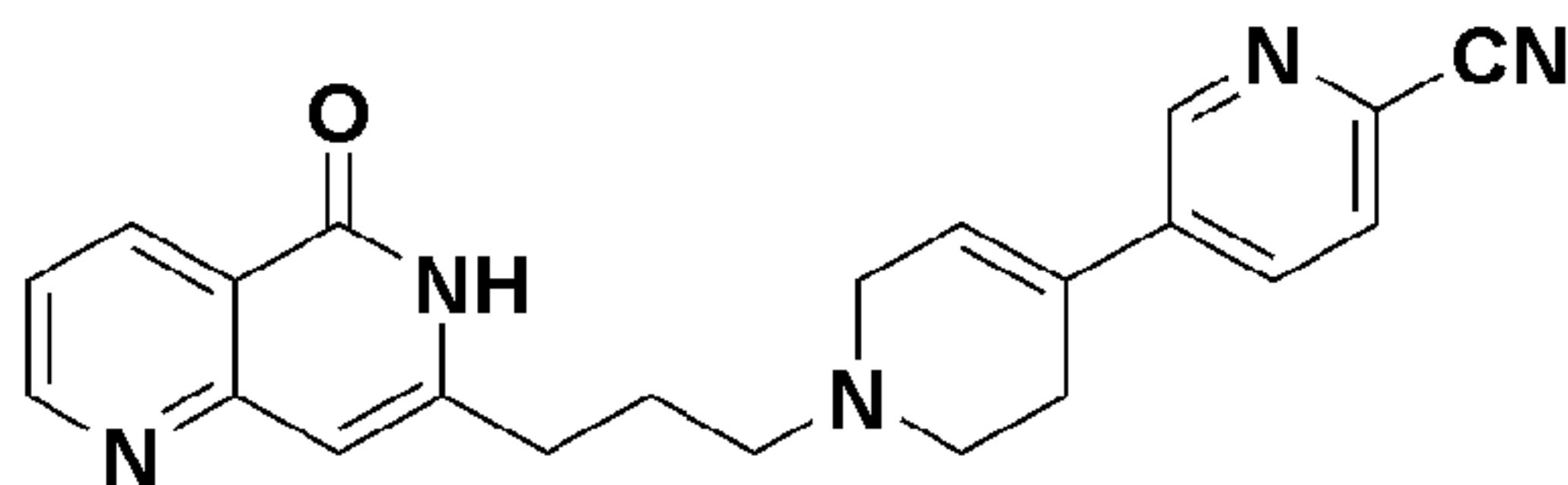
[1832] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.84 (m, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.49-3.33 (m, 6H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.07-1.65 (m, 6H).

[1833]

[1834] <실시예 234>

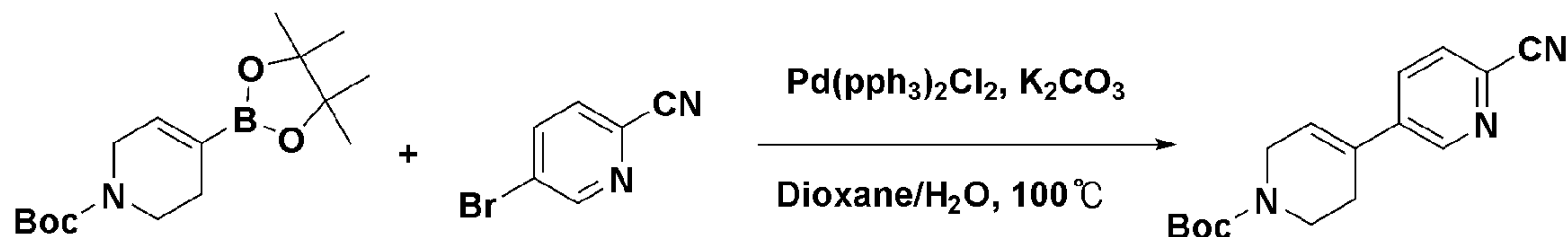
1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-바이피리딘]-6-카보니트릴의 제조

[1835]



[1836] 단계 1 : tert-butyl 6-cyano-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridine]-1'(2'H)-carboxylate의 제조

[1837]



[1838] tert-butyl

4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (2 g, 6.47 mmol), 5-bromopicolinonitrile (1.42 g, 7.76 mmol)을 디옥세인(dioxane) (65 mL), H_2O (22 mL)에 녹인 후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (227 mg, 0.32 mmol), K_2CO_3 (2.7 g, 19.41 mmol)를 적가하였다. 100°C 에서 15시간 동안 교반 후 상온으로 냉각하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-butyl

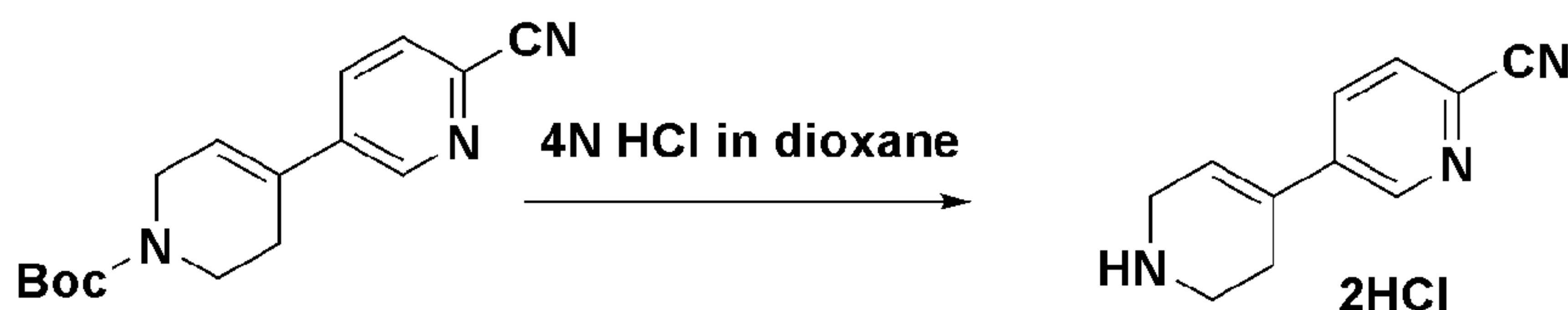
6-cyano-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridine]-1'(2'H)-carboxylate (1.25 g, 68%)을 얻었다.

[1839] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.77(m, 1H), 7.68 (m, 1H), 6.26 (br, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1840]

[1841] 단계 2 : 1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carbonitrile 2HCl의 제조

[1842]



[1843] tert-butyl 6-cyano-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridine]-1'(2'H)-carboxylate (1.25 g, 4.38 mmol)에 4N HCl /dioxane (11 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물

1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carbonitrile 2HCl (0.76 g, 79%)을 얻었다.

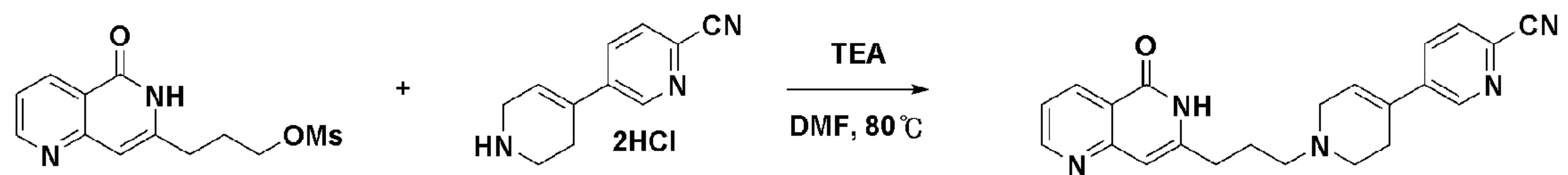
[1844] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (br, 1H), 8.92(m, 1H), 8.12-8.06(m, 2H), 6.56 (br, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.73 (m, 2H).

[1845]

[1846] 단계 3 :

1'-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carbonitrile의 제조

[1847]



[1848] 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate (50 mg, 0.177 mmol)에 DMF (10 mL)에 녹인 후,

1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carbonitrile 2HCl (69 mg, 0.266 mmol)을 상온에서 넣었다. NaHCO_3 (74 mg, 0.885 mmol), NaI (53 mg, 0.354 mmol)을 넣은 후, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 NH_4Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물

1'-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-6-carbonitrile (7 mg, 11 %)을 얻었다.

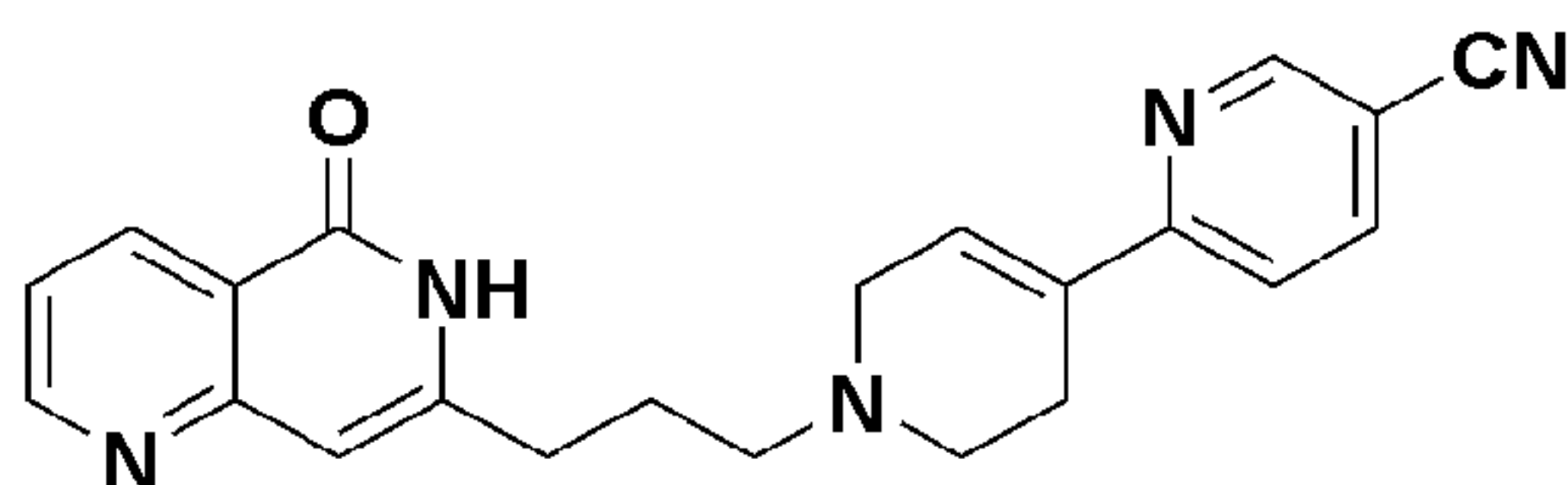
[1849] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46 (m, 1H), 8.85-8.82 (m, 2H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 6H), 2.65-2.61 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H).

[1850]

[1851] <실시예 235>

1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-바이피리딘]-5-카보니트릴의 제조

[1852]



[1853] 상기 실시예 234의 단계 1에서 사용한 5-bromopicolinonitrile을 대신하여 6-bromonicotinonitrile을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 234에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

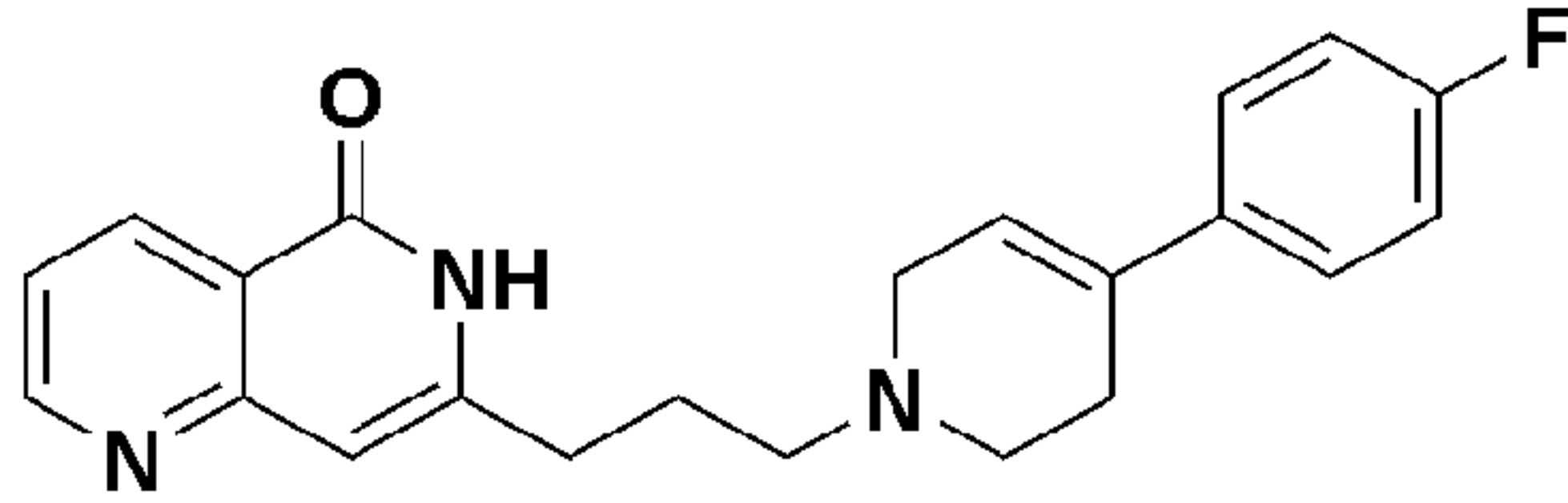
[1854] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46 (s, 1H), 8.86-8.24 (m, 2H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 6.93 (s, 1H) 6.53 (s, 1H) 3.38-3.37 (m, 2H) 2.89-2.88 (m, 4H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H).

[1855]

[1856] <실시예 236>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1857]



[1858] 상기 실시예 234의 단계 1에서 사용한 5-bromopicolinonitrile을 대신하여 1-bromo-4-fluorobenzene을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 234에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

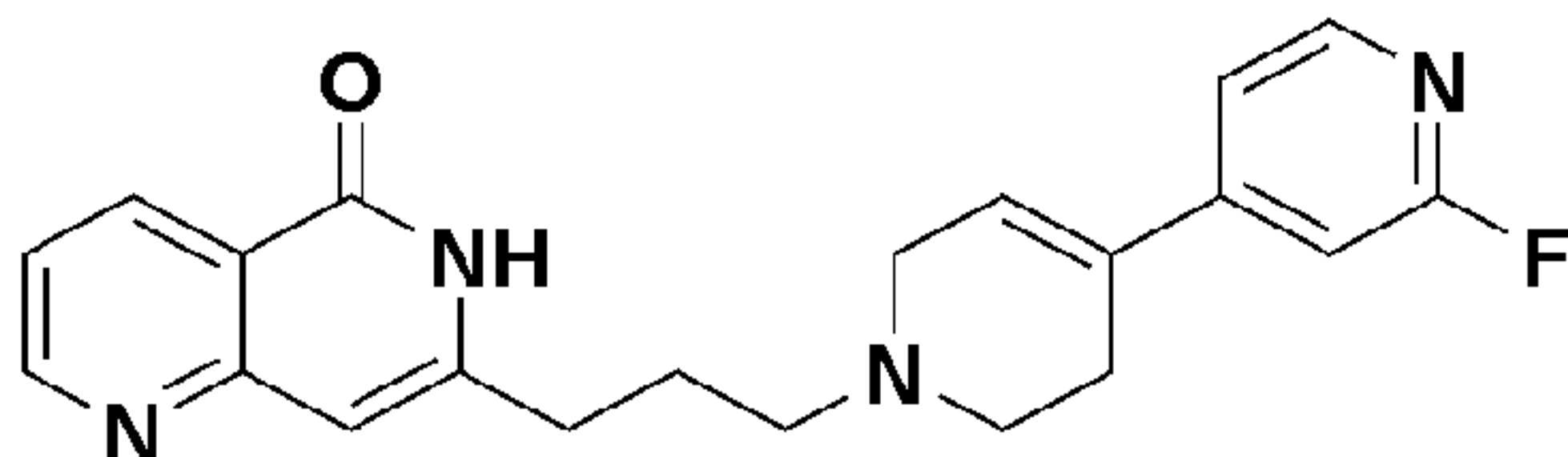
[1859] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.46 (br, 1H), 8.85-8.84 (m, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.26-3.25 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 6H), 2.62-2.57 (m, 2H), 1.97-1.96 (m, 2H).

[1860]

[1861] <실시예 237>

7-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1862]



[1863] 상기 실시예 234의 단계 1에서 사용한 5-bromopicolinonitrile을 대신하여 4-bromo-2-fluoropyridine을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 234에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

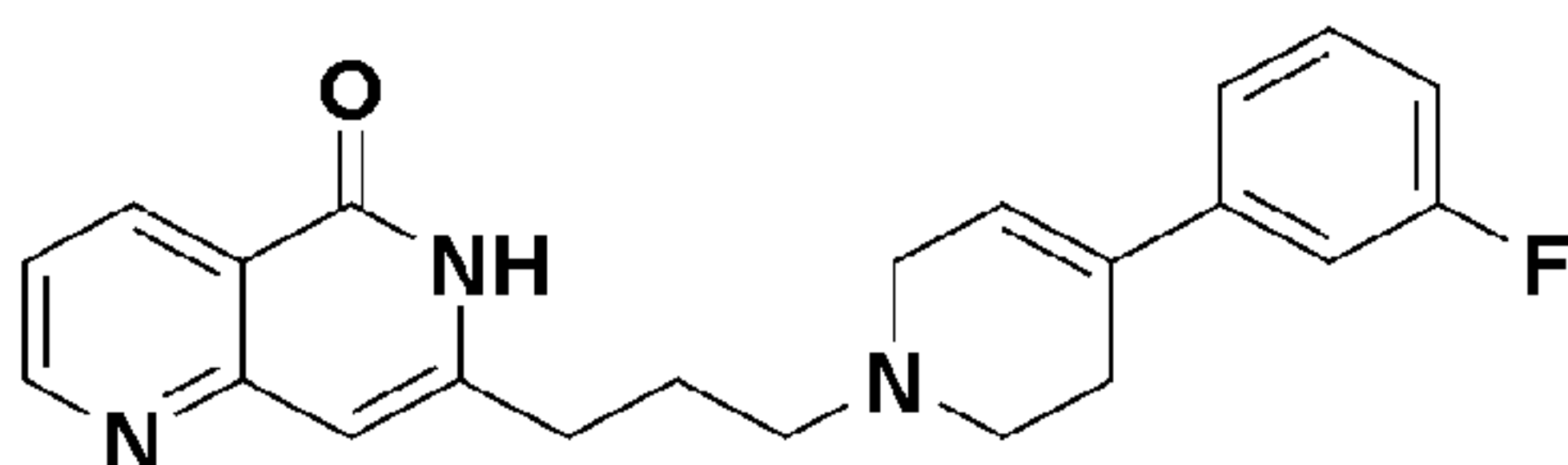
[1864] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.52 (br, 1H), 8.86-8.85 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H).

[1865]

[1866] <실시예 238>

7-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1867]



[1868] 상기 실시예 234의 단계 1에서 사용한 5-bromopicolinonitrile을 대신하여 1-bromo-3-fluorobenzene을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 234에 따라

목적화합물을 얻을 수 있었다.

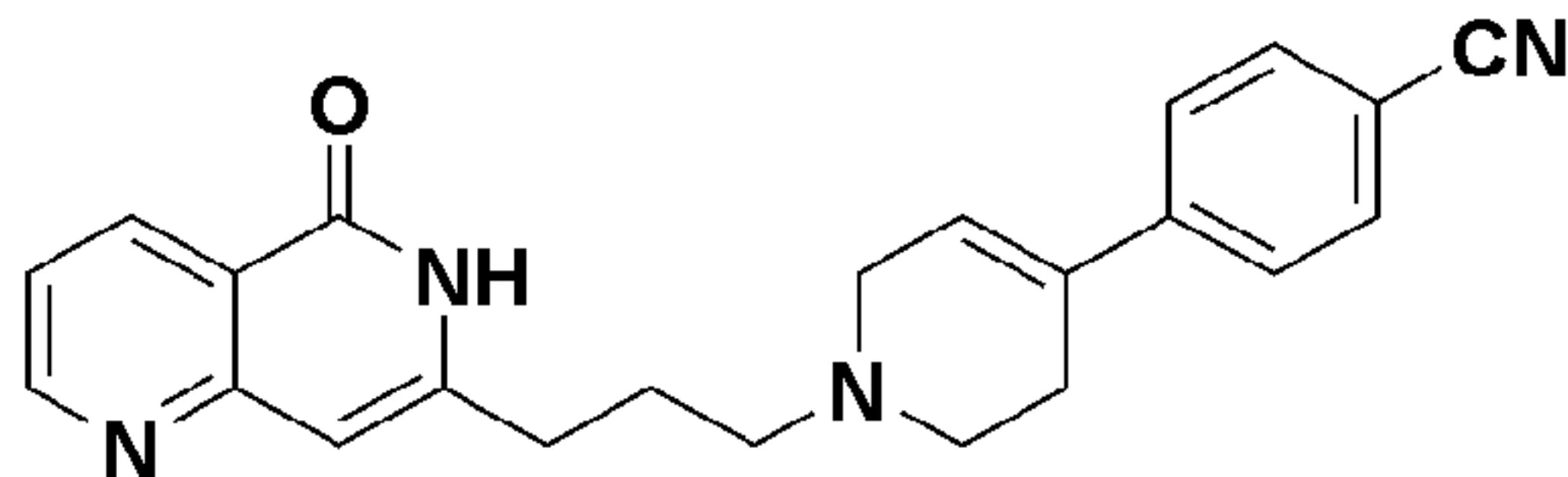
- [1869] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.55(br, 1H), 8.84(m, 1H), 8.58(d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.34-7.25(m, 3H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 6.53(s, 1H), 6.15(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.84-2.77(m, 6H), 2.60-2.58(m, 2H), 1.98(m, 2H).

[1870]

[1871] <실시예 239>

4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1872]



- [1873] 상기 실시예 234의 단계 1에서 사용한 5-bromopicolinonitrile을 대신하여 4-bromobenzonitrile을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 234에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

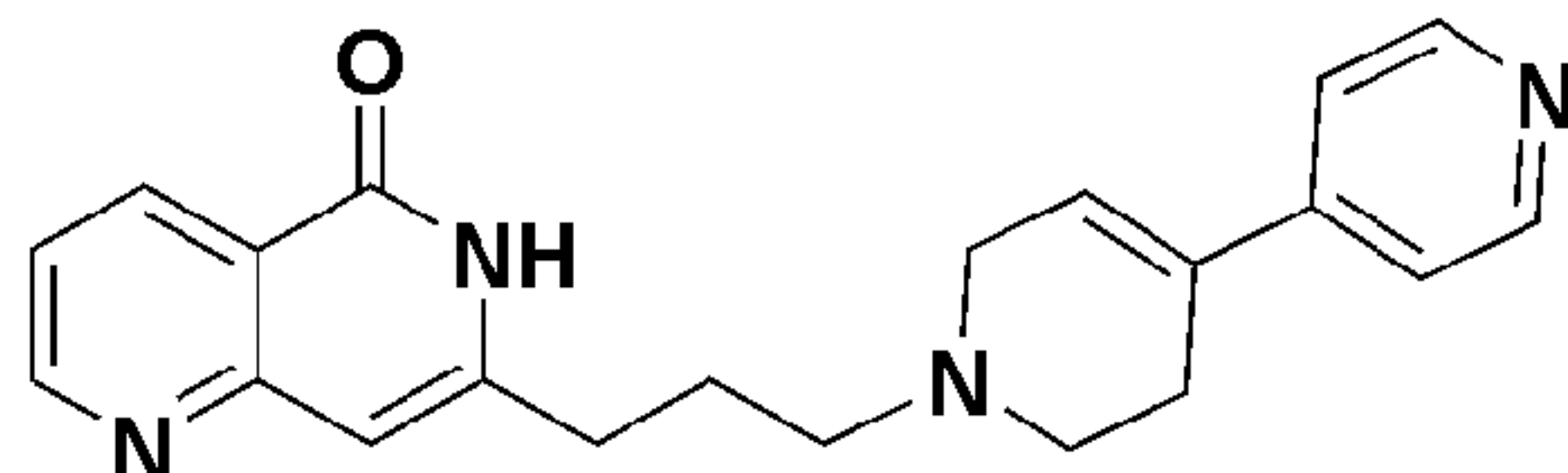
- [1874] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.61(s, 1H), 8.85(d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 8.42(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.81-7.78(m, 2H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.43-7.39(m, 1H), 6.47(s, 1H), 6.40(m, 1H), 3.14(m, 2H), 2.64-2.58(m, 6H), 2.46-2.44(m, 2H), 1.90-1.85(m, 2H).

[1875]

[1876] <실시예 240>

7-(3-(3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1877]



- [1878] 상기 실시예 234의 단계 1에서 사용한 5-bromopicolinonitrile을 대신하여 4-bromopyridine을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 234에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

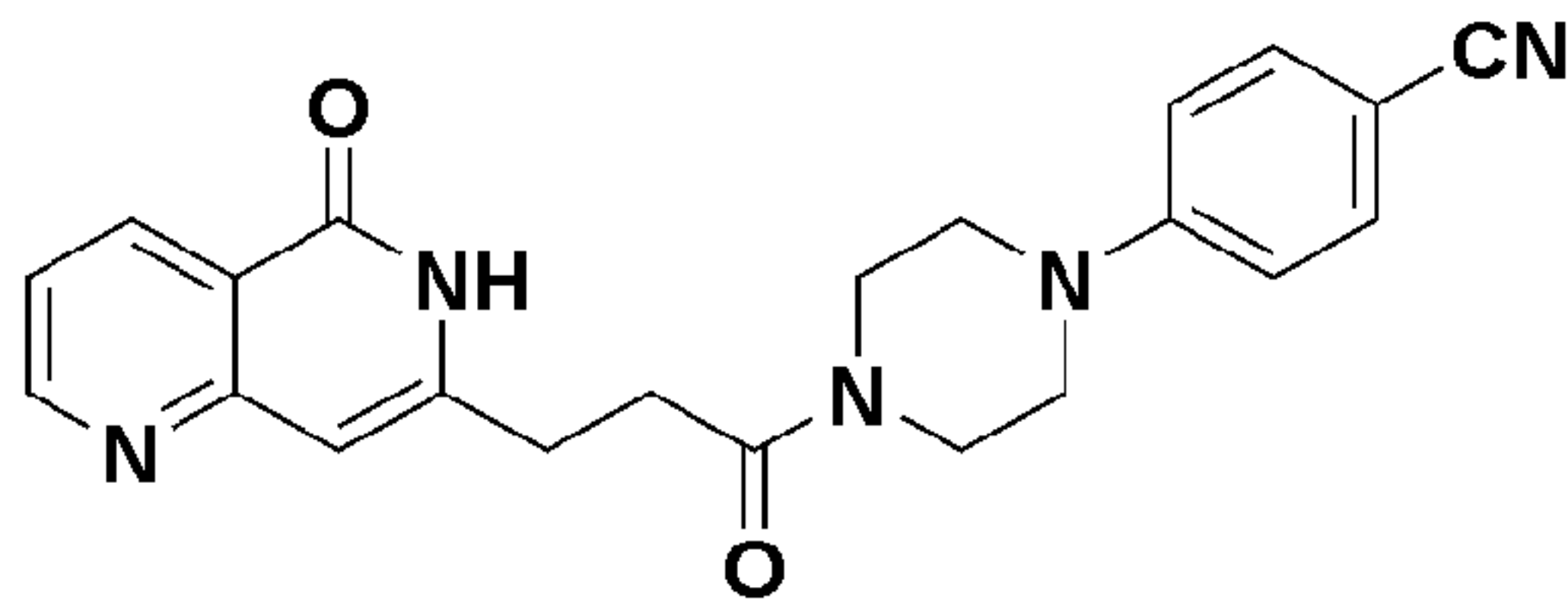
- [1879] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.49-11.48 (m, 1H), 8.86-8.84 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.85-2.59 (m, 6H), 2.00-1.96 (m, 2H).

[1880]

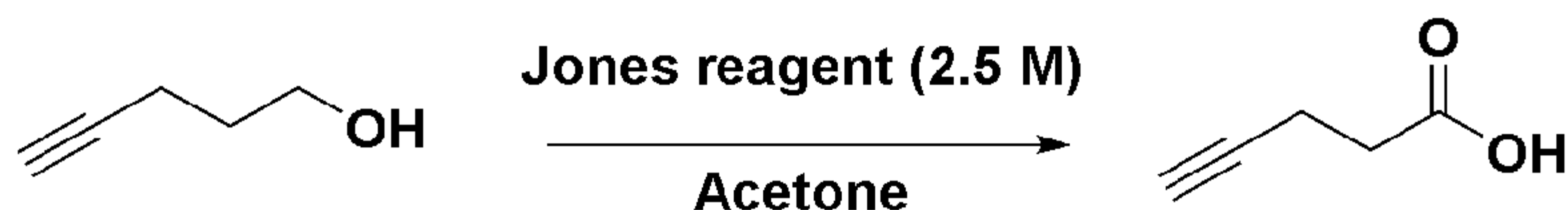
[1881] <실시예 241>

4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)벤조니트릴의 합성

[1882]

[1883] 단계 1 : pent-4-ynoic acid의 제조

[1884]



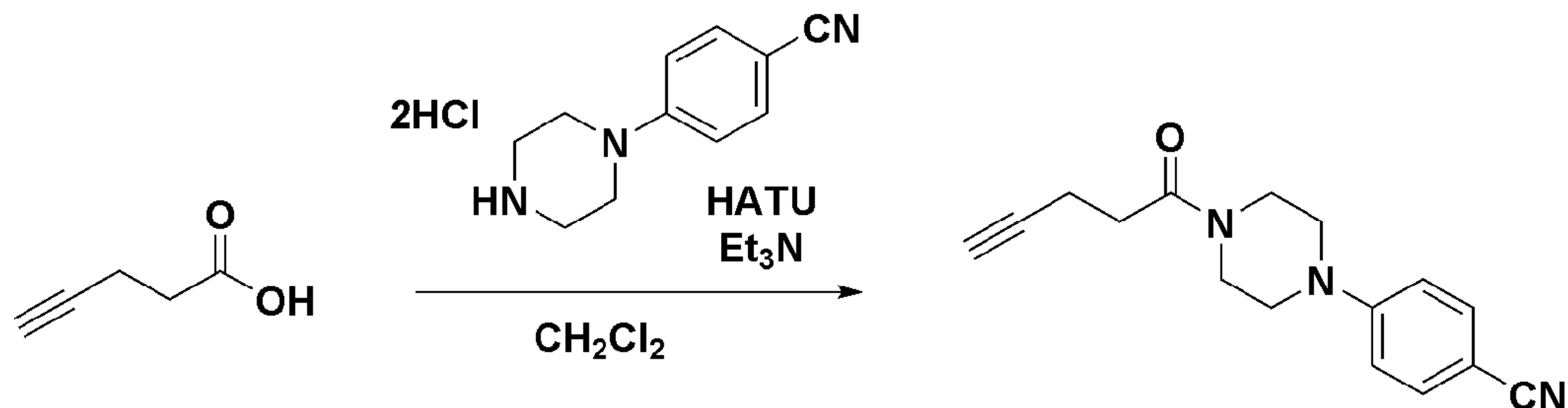
[1885] pent-4-yn-1-ol (10.0 g, 118.9 mmol)을 아세톤 (500 mL)에 녹인 후, 0°C에서 2.5M Jones reagent (118 mL)를 천천히 적가하였다. 반응액을 상온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 감압하에서 증발 농축한 후, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 Et_2O 로 재결정하여 목적화합물 pent-4-ynoic acid (11.6 g, 100%)을 얻었다.

[1886] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.63-2.60(m, 2H), 2.53-2.52(m, 2H), 2.00(s, 1H).

[1887]

[1888] 단계 2 : 4-(4-(pent-4-ynoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile의 제조

[1889]



[1890] pent-4-ynoic acid (5.0 g, 50.97 mmol), 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl (15.91 g, 61.16 mmol)와 HBTU (29.07 g, 76.46 mmol)를 CH_2Cl_2 (25mL)에 녹인 후, 반응액에 TEA (25.8 g, 254.85 mmol)을 적가하고 상온에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 4-(4-(pent-4-ynoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (11.8 g, 87%)을 얻었다.

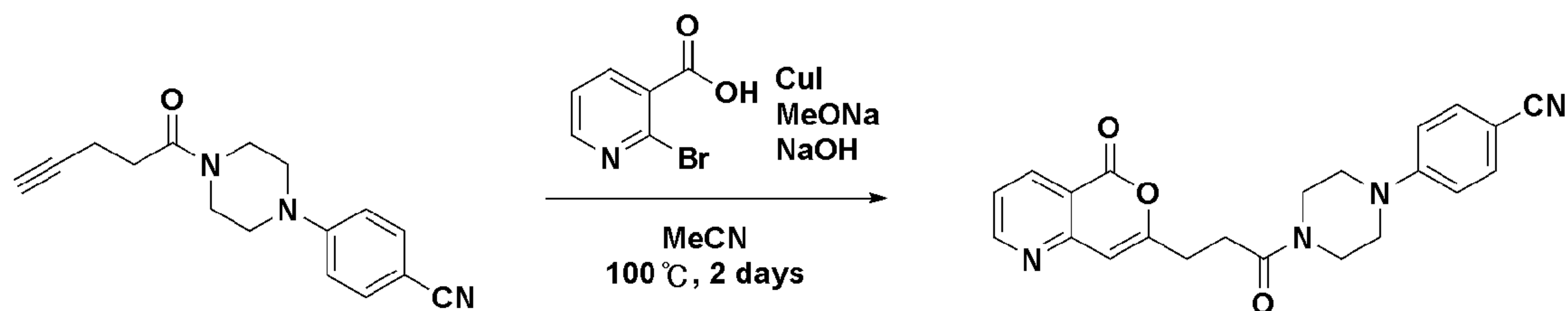
[1891] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.85-3.31 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 4H).

[1892]

[1893] 단계 3 :

4-(4-(3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propanoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile의 제조

[1894]



[1895] 4-(4-(pent-4-ynoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (2.0 g, 7.48 mmol)를 CH₃CN에 녹인 후, 2-bromonicotinic acid (2.03 g, 8.23 mmol), CuI (143 mg, 0.75 mmol), MeONa (404 mg, 7.48 mmol), NaOH (299 mg, 7.48 mmol)을 넣었다. 반응액을 80°C에서 2일동안 교반하였다. Celite을 통하여 여과 후, 여과액을 감압하에서 증발 농축하였다. 농축액을 EtOAc로 희석하고 NH₄Cl 수용액으로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄로 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 4-(4-(3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propanoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (150 mg, 10%)을 얻었다.

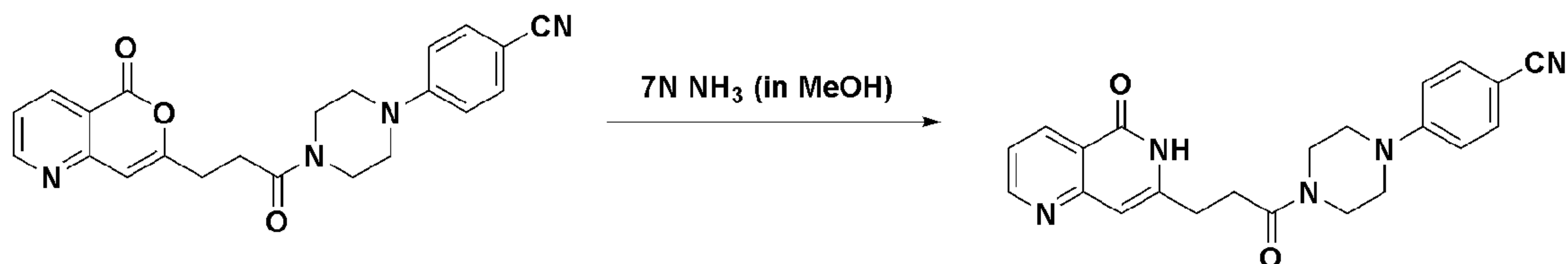
[1896] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (br, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H).

[1897]

[1898] 단계 4:

4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propanoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile의 제조

[1899]



[1900] 4-(4-(3-(5-oxo-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-7-yl)propanoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (160 g, 0.43 mmol)를 7N NH₃/MeOH (20 mL)에 녹인 후, 80°C에서 15시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 4-(4-(3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propanoyl)piperazin-1-yl)benzonitrile (20 mg, 12%)를 얻었다.

[1901] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.53 (br, 1H), 8.85-8.84 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H) 7.62-7.59 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H) 7.03-7.01 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.62-3.61 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 4H), 2.82-2.80 (m, 4H).

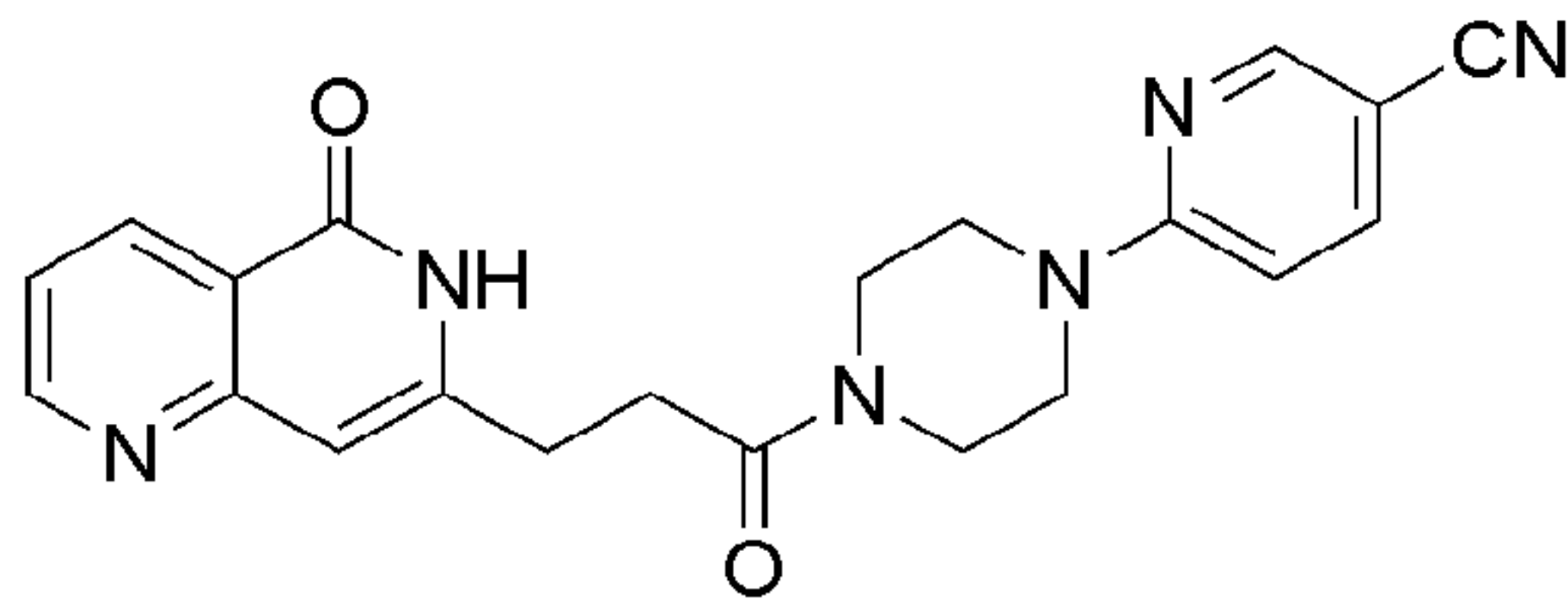
[1902]

[1903] <실시예 242>

6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)니

코티노니트릴의 제조

[1904]



[1905] 상기 실시예 241의 단계 2에서 사용한 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl을 대신하여 6-(piperazin-1-yl)nicotinonitrile 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 241에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

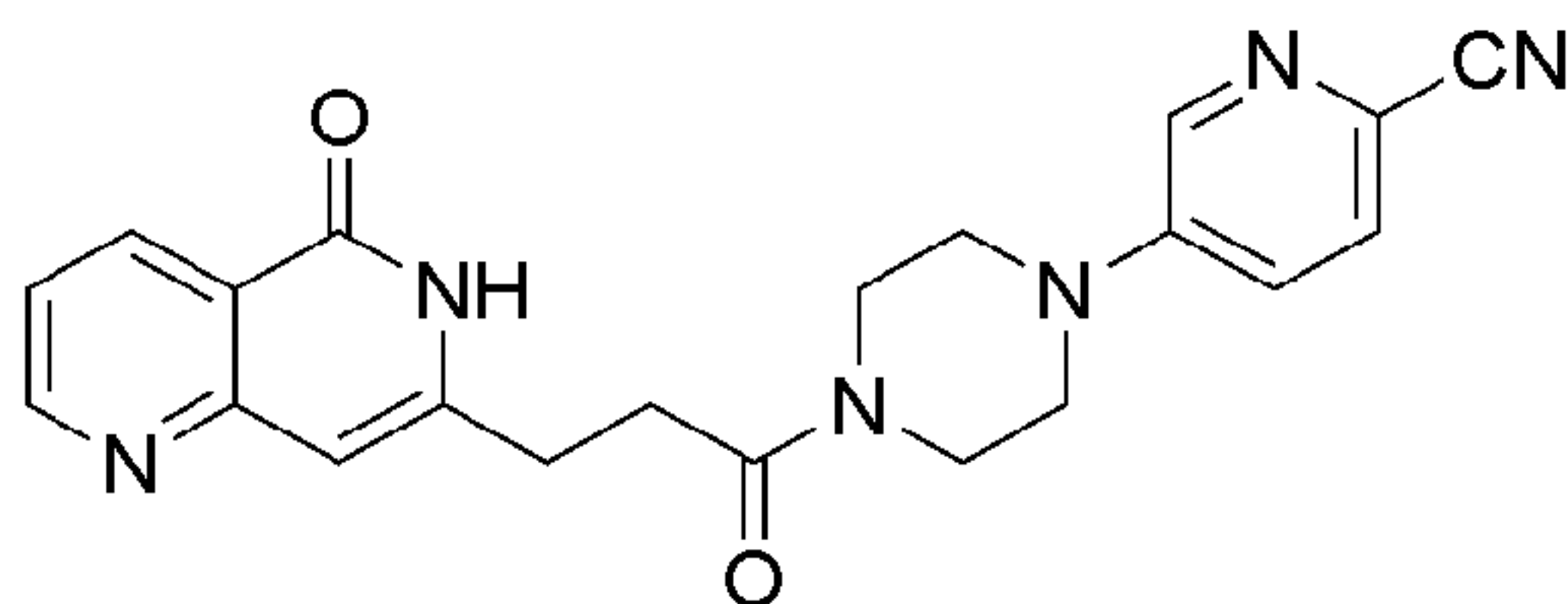
[1906] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.38 (br, 1H), 8.86-8.85 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H).

[1907]

[1908] <실시예 243>

5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴의 제조

[1909]



[1910] 상기 실시예 241의 단계 2에서 사용한 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl을 대신하여 5-(piperazin-1-yl)picolinonitrile 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 241에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

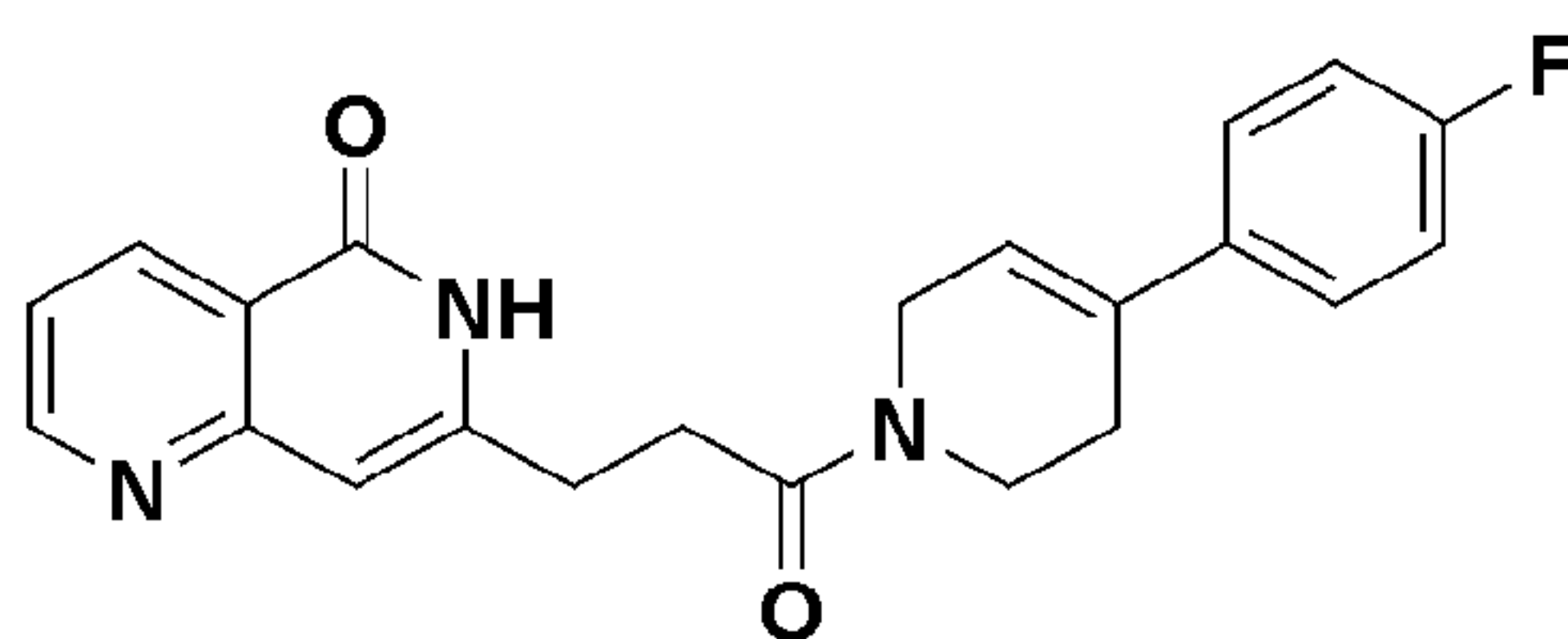
[1911] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.32 (br, 1H), 8.86-8.85 (m, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 4H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H).

[1912]

[1913] <실시예 244>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1914]



[1915] 상기 실시예 241의 단계 2에서 사용한 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl을 대신하여 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine HCl을 사용하는 것을

제외하고, 상기 실시예 241에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

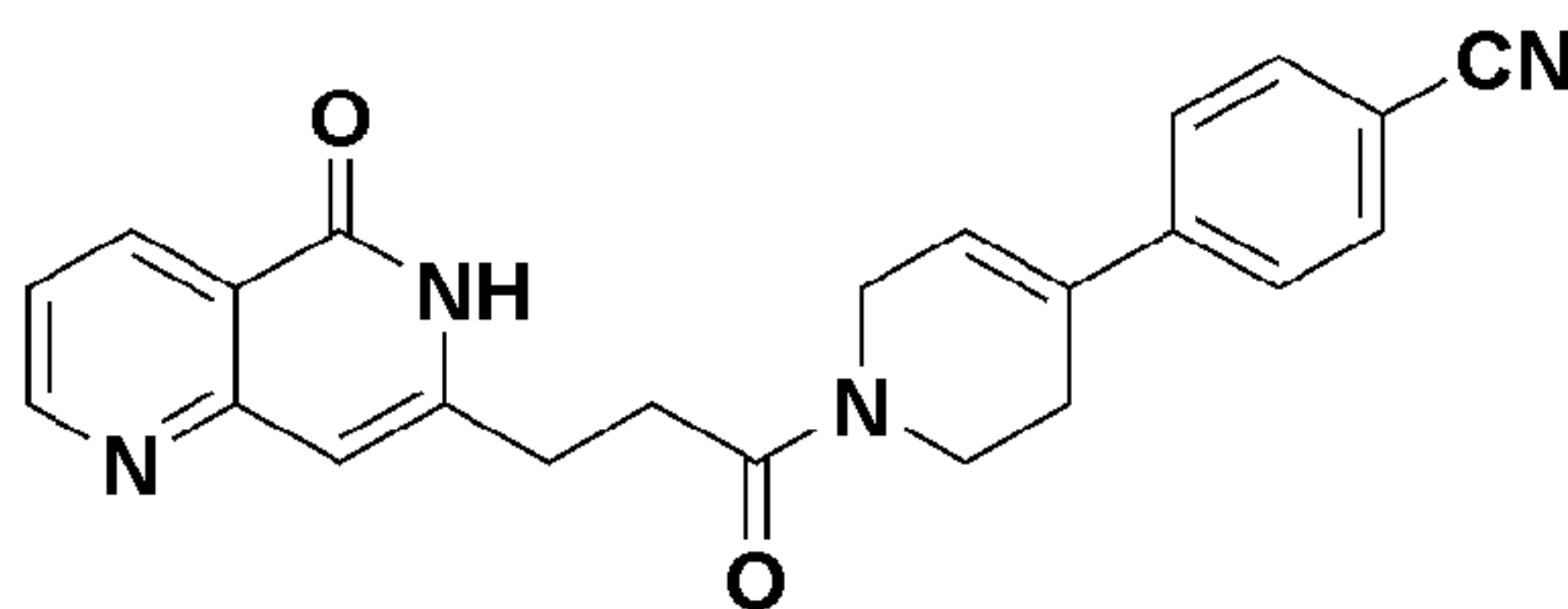
- [1916] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.59 (br, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.03-5.92 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H).

[1917]

[1918] <실시예 245>

4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴의 제조

[1919]



- [1920] 상기 실시예 241의 단계 2에서 사용한 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl을 대신하여 4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzonitrile HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 241에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

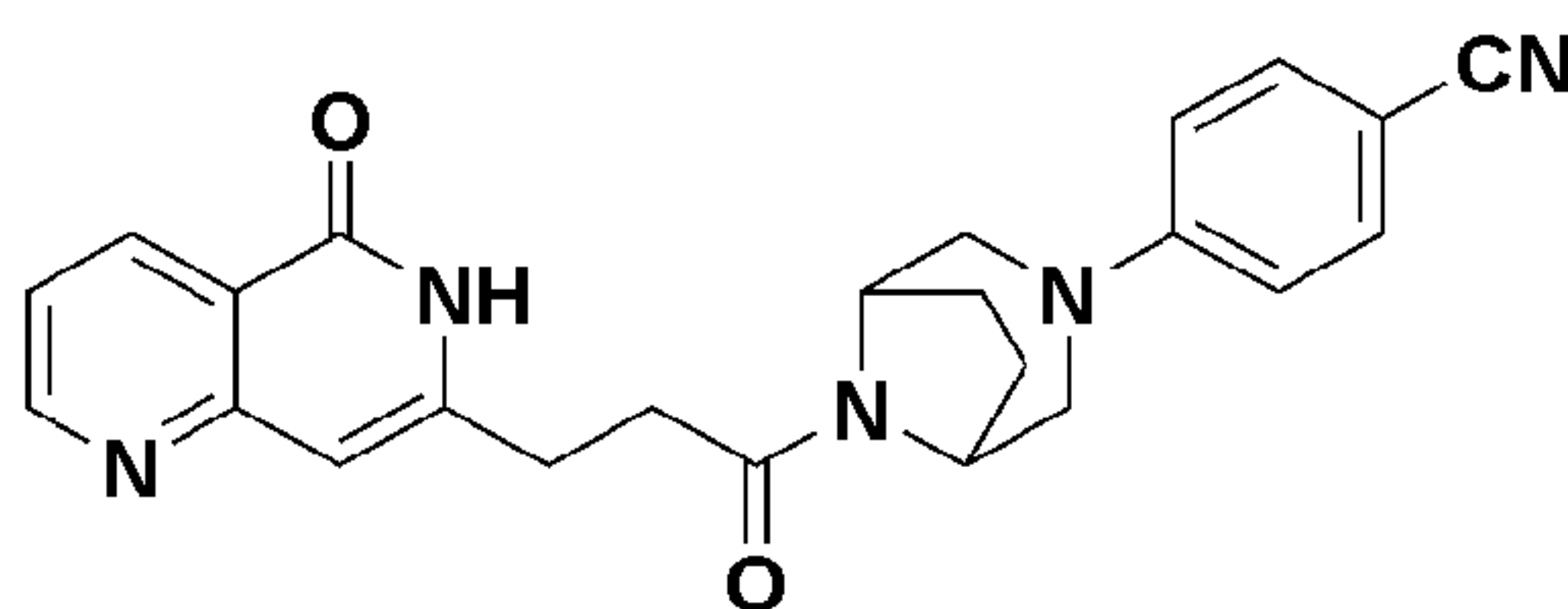
- [1921] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.53(br, 1H), 8.84(m, 1H), 8.44-8.38(m, 1H), 7.82-7.80(m, 2H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.43-7.35(m, 1H), 6.52-6.49(m, 1H), 6.42-6.37(m, 1H), 4.23-4.17(m, 2H), 3.69(m, 2H), 2.85-2.81(m, 4H), 2.57(m, 2H).

[1922]

[1923] <실시예 246>

4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴의 제조

[1924]



- [1925] 상기 실시예 241의 단계 2에서 사용한 4-(piperazin-1-yl)benzonitrile 2HCl을 대신하여 4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzonitrile 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 241에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

- [1926] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.54(br, 1H), 8.81(d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 8.40(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.59-7.56(m, 2H), 7.39-7.35(m, 1H), 6.92-6.89(m, 2H), 6.50(s, 1H), 4.66(m, 1H), 4.54-4.53(m, 1H), 3.70-3.63(m, 2H), 2.92-2.76(m, 6H), 1.94-1.92(m, 1H), 1.78-1.74(m, 3H).

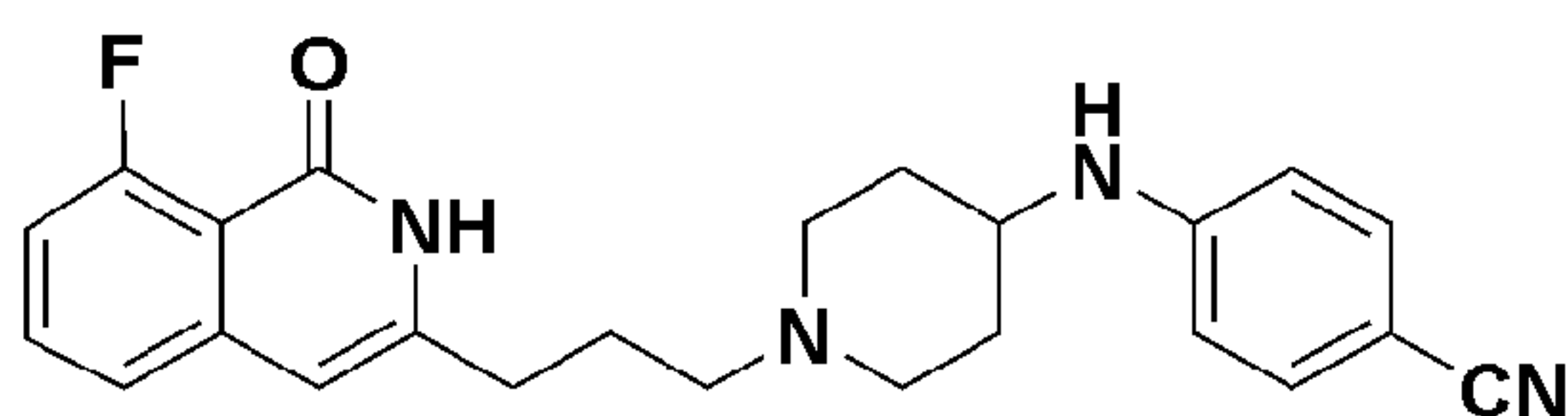
[1927]

[1928] <실시예 247>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일

)아미노)벤조니트릴의 합성

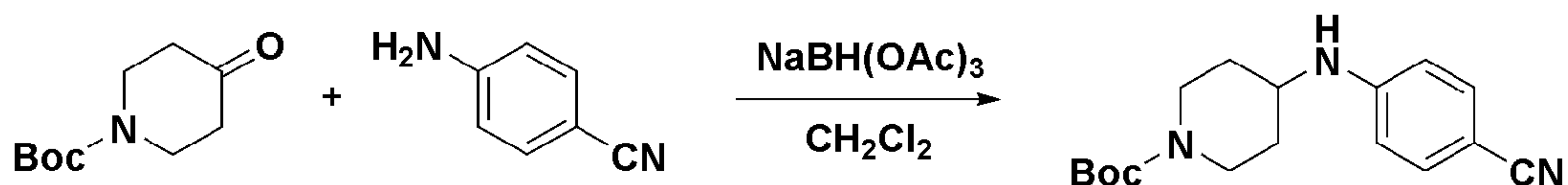
[1929]



[1930]

단계 1 : tert-butyl 4-((4-cyanophenyl)amino)piperidine-1-carboxylate의 제조

[1931]



[1932]

tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1.0 g, 5.02 mmol), 4-aminobenzonitrile (770.8 mg, 6.52 mmol)을 CH_2Cl_2 (13 mL)에 녹인 후, 80°C 에서 15시간 동안 교반 후 0°C 로 냉각하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.19 mg, 15.06 mmol)를 넣고 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-butyl 4-((4-cyanophenyl)amino)piperidine-1-carboxylate (698 mg, 46%)을 얻었다.

[1933]

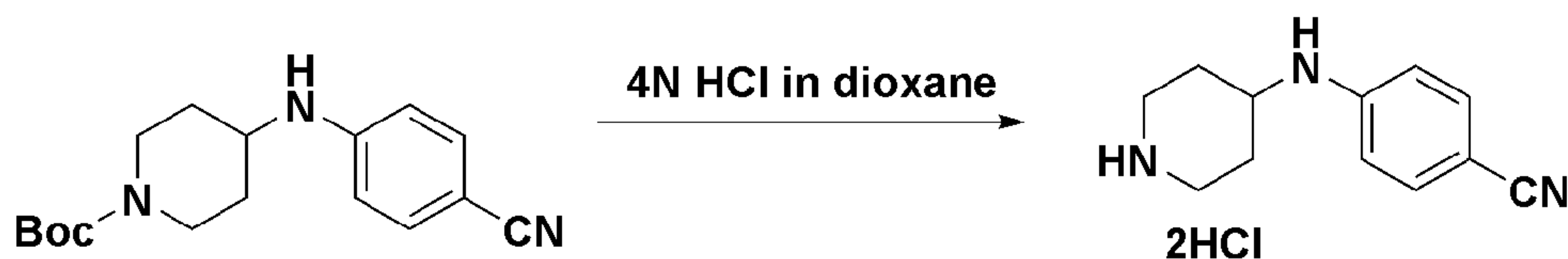
^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48-7.42(m, 2H), 6.70-6.60(m, 3H), 3.81-3.84(m, 2H), 3.49(br, 1H), 2.89(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (m, 2H).

[1934]

[1935]

단계 2 : 4-(piperidin-4-ylamino)benzonitrile 2HCl의 제조

[1936]



[1937]

tert-butyl 4-((4-cyanophenyl)amino)piperidine-1-carboxylate (698 mg, 2.32 mmol)에 4N HCl/dioxane (5.8 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 Et_2O 로 세척하여 목적화합물 4-(piperidin-4-ylamino)benzonitrile 2HCl (585 mg, 92%)을 얻었다.

[1938]

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04(br, 2H), 7.46(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.70(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.62(m, 1H), 3.27, (m, 2H), 2.98(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.63(m, 2H).

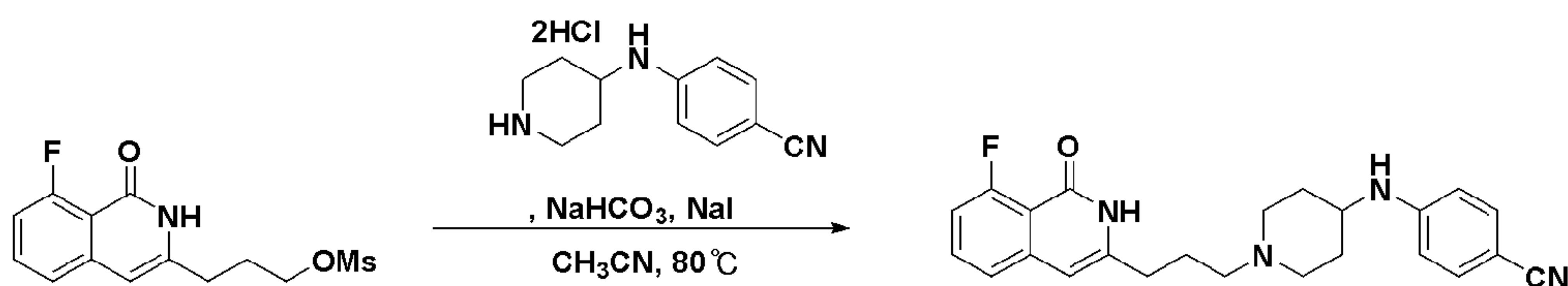
[1939]

[1940]

단계 3 :

4-((1-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)piperidin-4-yl)amino)benzonitrile의 제조

[1941]



[1942] 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate (60 mg, 0.2 mmol)에 CH₃CN (4 mL)에 녹인 후, 4-(piperidin-4-ylamino)benzonitrile 2HCl (65 mg, 0.24 mmol)을 상온에서 넣었다. NaHCO₃ (84.01 mg, 1.0 mmol), NaI (59.96 mg, 0.4 mmol)을 넣은 후, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 NaS₂O₃ 수용액과 NH₄Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 Et₂O로 재결정하여 목적화합물

4-((1-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)piperidin-4-yl)amino)benzonitrile (11 mg, 13 %)을 얻었다.

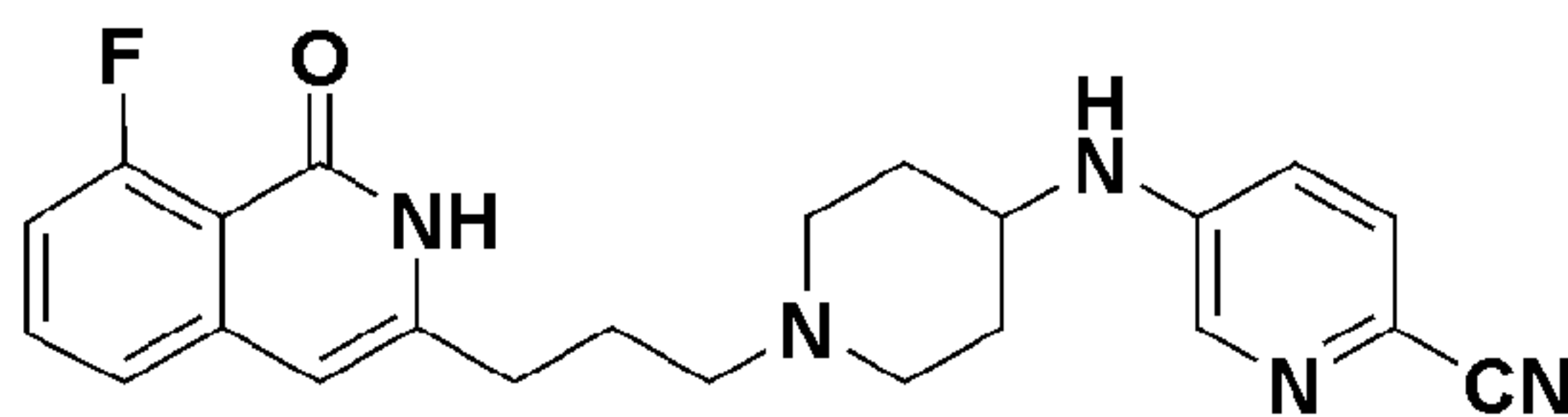
[1943] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (br, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.05(m, 1H), 6.65-6.58 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.34(m, 3H), 2.86-2.85 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07-1.76 (m, 6H), 1.57-1.56 (m, 2H).

[1944]

[1945] <실시예 248>

5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴의 제조

[1946]



[1947] 상기 실시예 247의 단계 1에서 사용한 4-aminobenzonitrile 을 대신하여 5-aminopicolinonitrile 을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 247에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

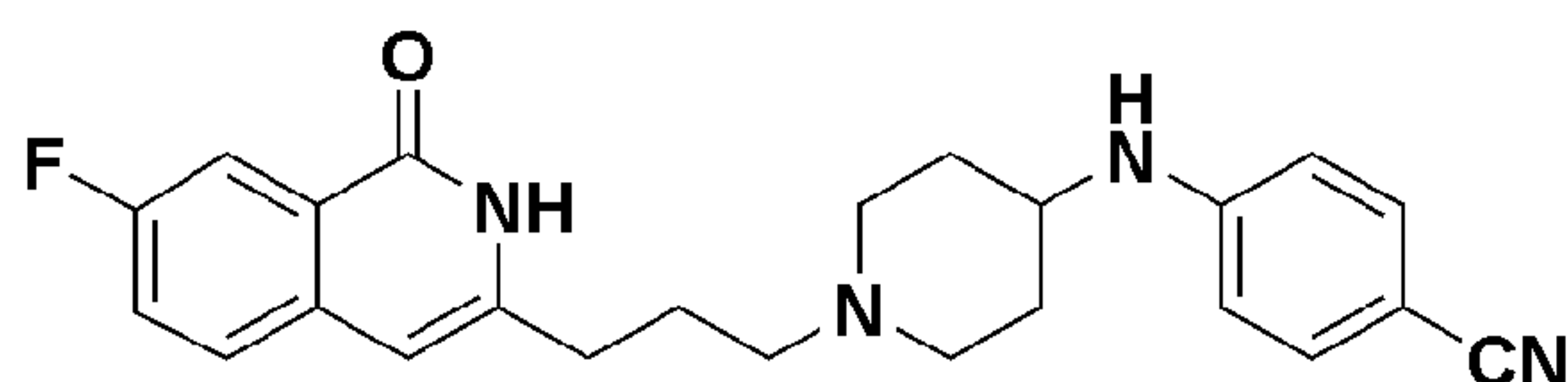
[1948] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 12.78(br, 1H), 8.06(s, 1H), 7.54-7.42(m, 2H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.85-6.82(m, 1H), 6.23(s, 1H), 4.94(m, 1H), 3.51-3.45(m, 1H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.75-2.71(m, 2H), 2.57-2.54(m, 2H), 2.33-2.11(m, 6H), 1.88(m, 2H).

[1949]

[1950] <실시예 249>

4-((1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴의 제조

[1951]



[1952] 상기 실시예 247의 단계 3에서 사용한 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate을 대신하여 3-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate을 사용하는

것을 제외하고, 상기 실시예 247에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

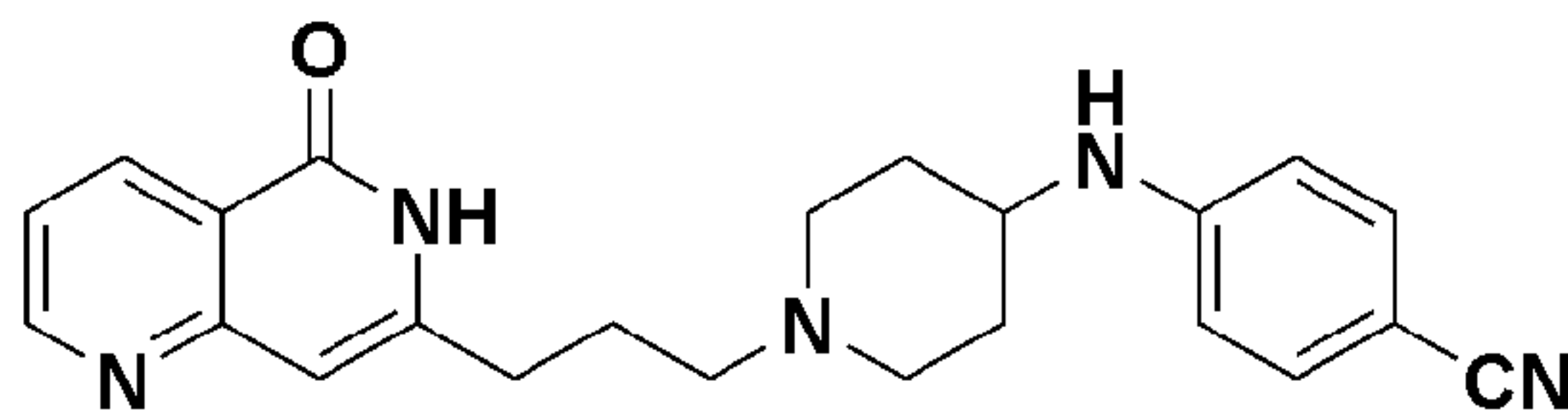
- [1953] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.36(br, 1H), 7.96(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.31(m, 4H), 6.58(m, 2H), 6.25(s, 1H), 4.50(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.08-3.04(m, 2H), 2.73-2.71(m, 2H), 2.53-2.52(m, 2H), 2.32-2.25(m, 2H), 2.11-2.04(m, 4H), 1.88(m, 2H).

[1954]

[1955] <실시예 250>

4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴의 제조

[1956]



[1957] 상기 실시예 247의 단계 3에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate을 대신하여 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 247에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

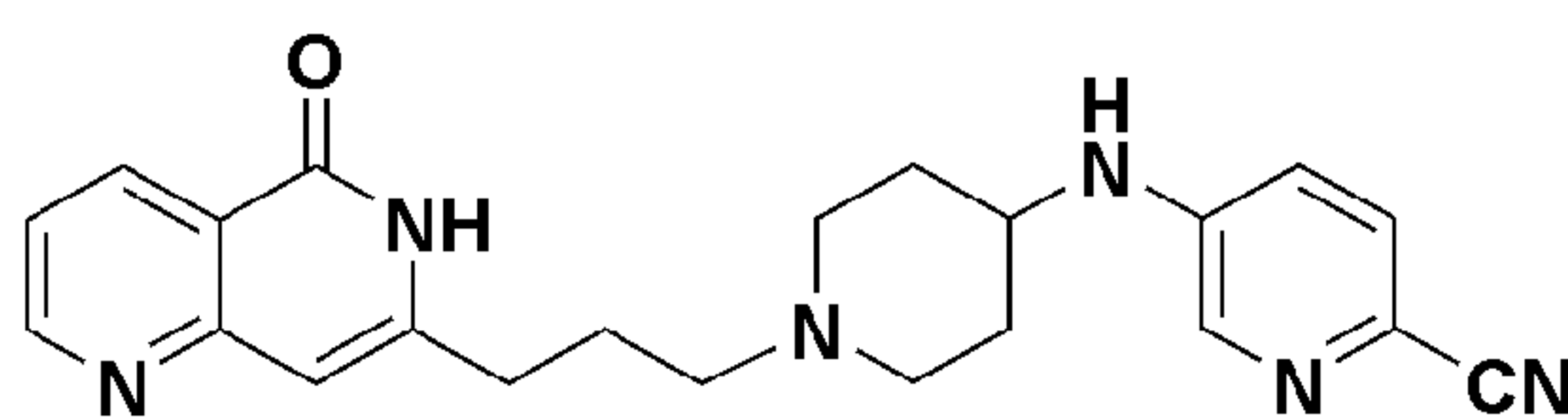
- [1958] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 13.05(br, 1H), 8.87-8.86(m, 1H), 8.57(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.43-7.41(m, 2H), 7.36-7.32(m, 1H), 6.60-6.54(m, 3H), 4.57-4.55(m, 1H), 3.11-3.07(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.57-2.55(m, 2H), 2.34-2.28(m, 2H), 2.11-2.04(m, 4H), 1.92(m, 2H).

[1959]

[1960] <실시예 251>

5-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴의 제조

[1961]



[1962] 상기 실시예 247의 단계 1에서 사용한 4-aminobenzonitrile을 대신하여 5-aminopicolinonitrile을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate를 대신하여 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 247에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

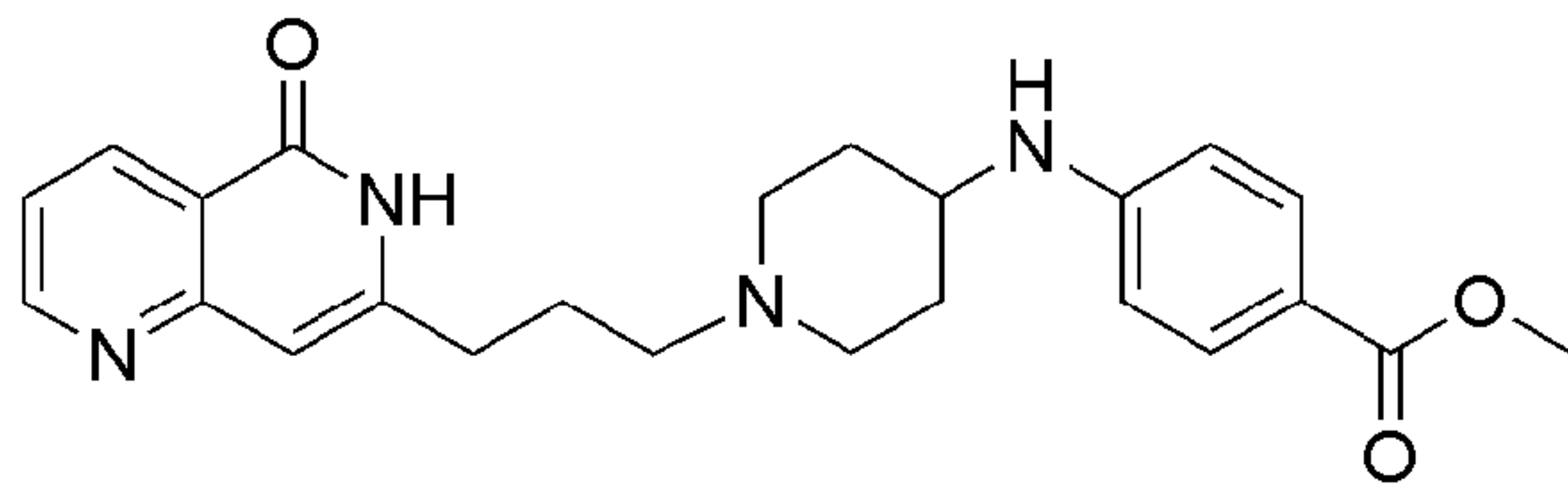
- [1963] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (br, 1H), 8.85-8.84 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 6.96-6.95 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.61-2.21 (m, 4H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.59-1.45 (m, 2H).

[1964]

[1965] <실시예 252> 메틸

4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트의 제조

[1966]



[1967] 상기 실시예 247의 단계 1에서 사용한 4-aminobenzonitrile을 대신하여 methyl 4-aminobenzoate을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate를 대신하여 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 247에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

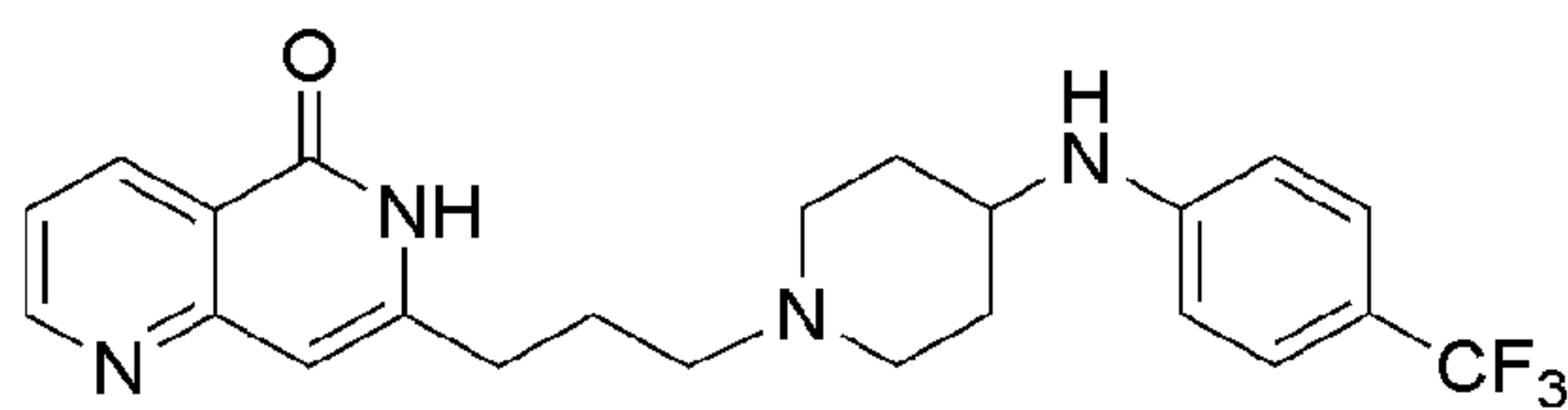
[1968] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.84 (m, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.17-1.91 (m, 6H).

[1969]

[1970] <실시예 253>

7-(3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[1971]



[1972] 상기 실시예 247의 단계 1에서 사용한 4-aminobenzonitrile을 대신하여 4-(trifluoromethyl)aniline을 사용하고, 단계 3에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate를 대신하여 3-(5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphthyridin-7-yl)propyl methanesulfonate를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 247에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

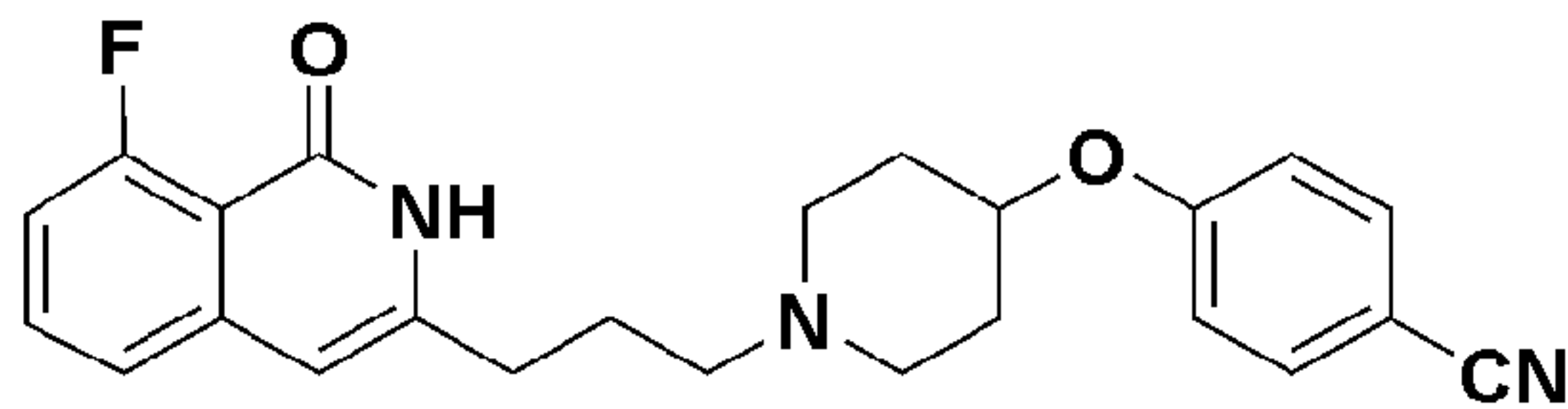
[1973] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.63-6.61 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.17-1.91 (m, 6H).

[1974]

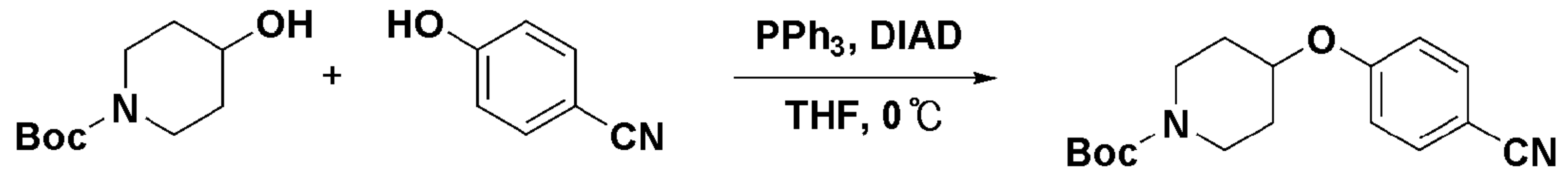
[1975] <실시예 254>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴의 합성

[1976]

[1977] 단계 1 : tert-butyl 4-(4-cyanophenoxy)piperidine-1-carboxylate의 제조

[1978]



[1979] tert-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (0.6 g, 2.98 mmol), 4-hydroxybenzonitrile (0.35 g, 2.98 mmol)을 THF (9.9 mL)에 녹인 후, 0°C로 냉각하였다. PPh₃ (1.17 mg, 4.47 mmol)을 넣고 DIAD (0.98 mL, 4.47 mmol)를 0°C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하였다. 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-butyl 4-(4-cyanophenoxy)piperidine-1-carboxylate (0.73 g, 81%)을 얻었다.

[1980] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.76(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15(d, J = 7.8 Hz, 3H), 4.72(m, 1H), 3.67-3.66(m, 2H), 3.21-3.14(m, 2H), 1.94-1.91(m, 2H), 1.56-1.51(m, 2H), 1.41(s, 9H).

[1981]

[1982] 단계 2 : 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl의 제조

[1983]



[1984] tert-butyl 4-(4-cyanophenoxy)piperidine-1-carboxylate (729 mg, 2.41 mmol)에 4N HCl/dioxane (6 mL)를 넣고 15시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 필터하고 Et₂O로 세척하여 목적화합물 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl (408 mg, 71%)을 얻었다.

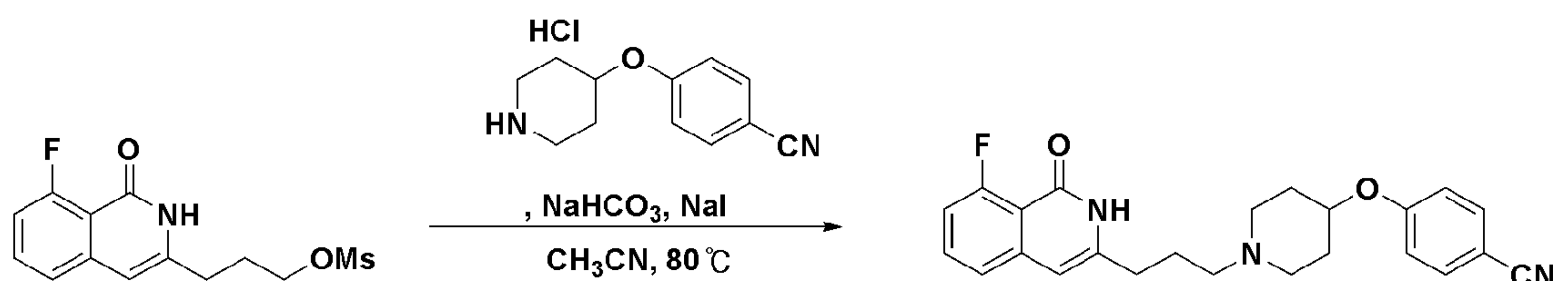
[1985] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.96(br, 1H), 7.79(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.21(m, 2H), 3.07(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.86(m, 2H).

[1986]

[1987] 단계 3 :

4-((1-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)piperidin-4-yl)oxy)benzo nitrile의 제조

[1988]



[1989] 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl methanesulfonate (60 mg, 0.2 mmol)에 CH₃CN (4 mL)에 녹인 후, 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl (57 mg, 0.24 mmol)을 상온에서 넣었다. NaHCO₃ (84.01 mg, 1.0 mmol), NaI (59.96 mg, 0.4 mmol)을 넣은 후, 80°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 Na₂S₂O₃ 수용액과 NH₄Cl 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 Et₂O로 재결정하여 목적화합물

4-((1-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propyl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitrile (15 mg, 13 %)을 얻었다.

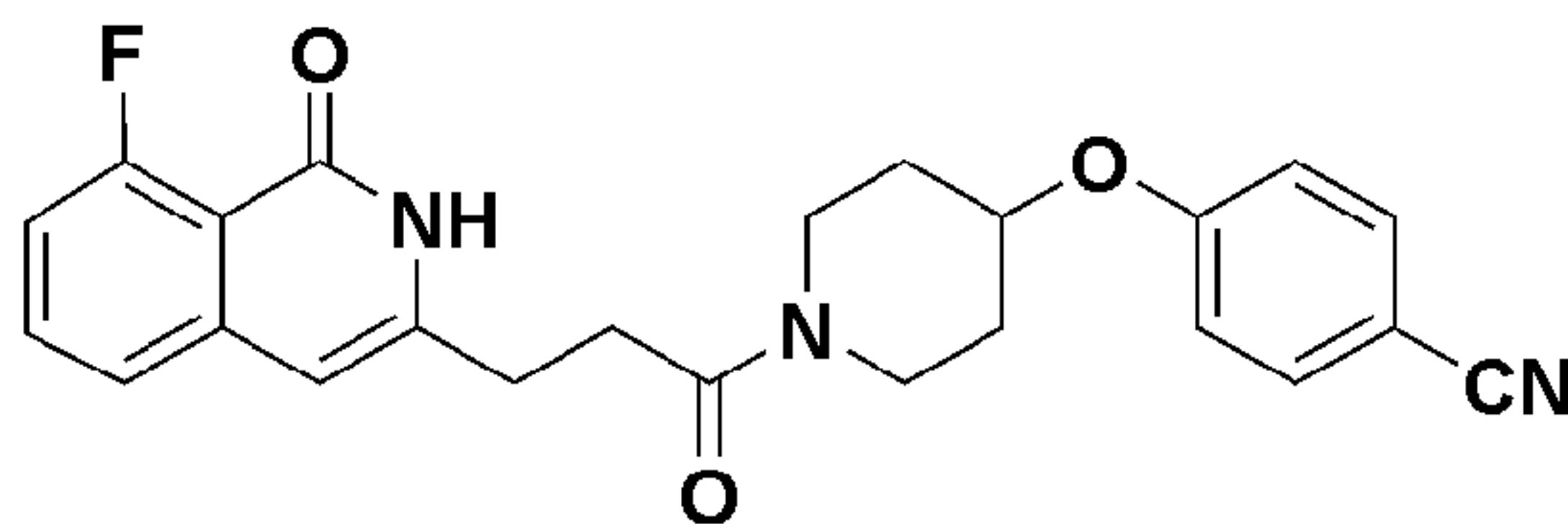
[1990] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 12.48 (br, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.04-6.94(m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.66(m, 1H), 2.68-2.43 (m, 10H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86(m, 2H).

[1991]

[1992] <실시예 255>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴의 합성

[1993]



[1994]



[1995] 3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid (60 mg, 0.25 mmol), 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl (73.07 mg, 0.31 mmol)와 HATU (145.49 mg, 0.38 mmol)를 상온에서 DMF (0.9 mL)에 녹인 후, 반응액에 DIPEA (0.13 mL, 0.76 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 19시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

4-((1-(3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitrile (32.3 mg, 30%)을 얻었다.

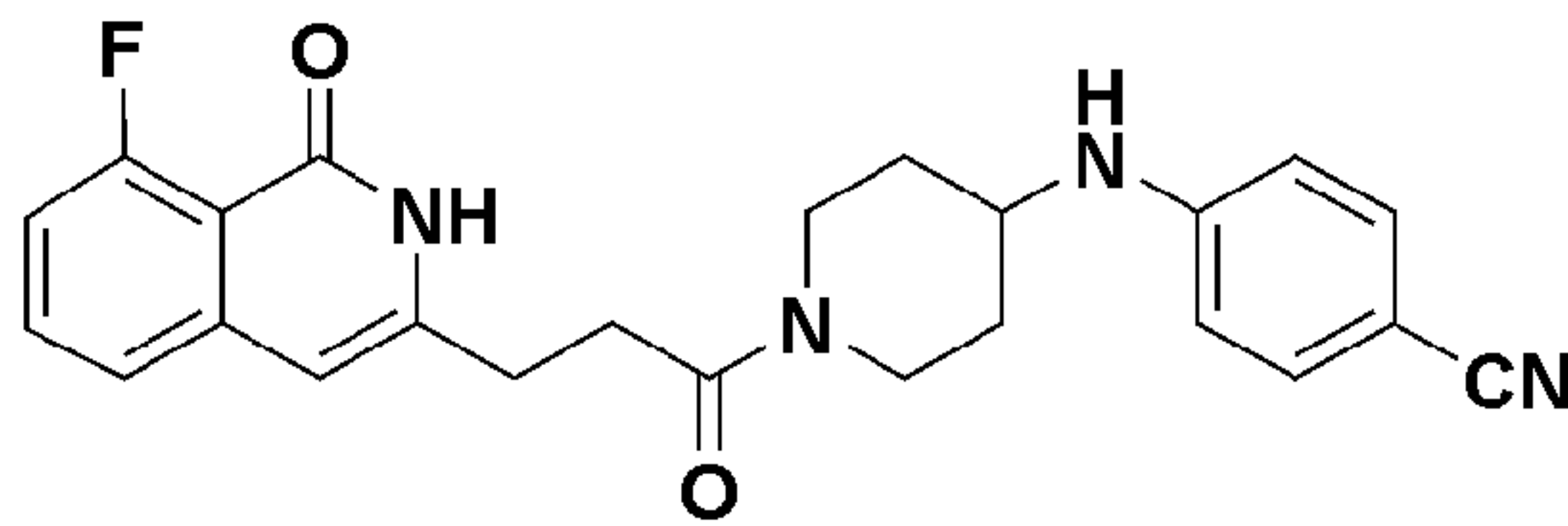
[1996] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.22(br, 1H), 7.77(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.34(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17-7.07(m, 3H), 6.39(s, 1H), 4.78(m, 1H), 3.94-3.73(m, 2H), 3.39-3.20(m, 2H), 2.73(m, 4H), 1.99-1.95(m, 2H), 1.61-1.48(m, 2H).

[1997]

[1998] <실시예 256>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴의 제조

[1999]



[2000] 상기 실시예 255에서 사용한 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여 4-(piperidin-4-ylamino)benzonitrile 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

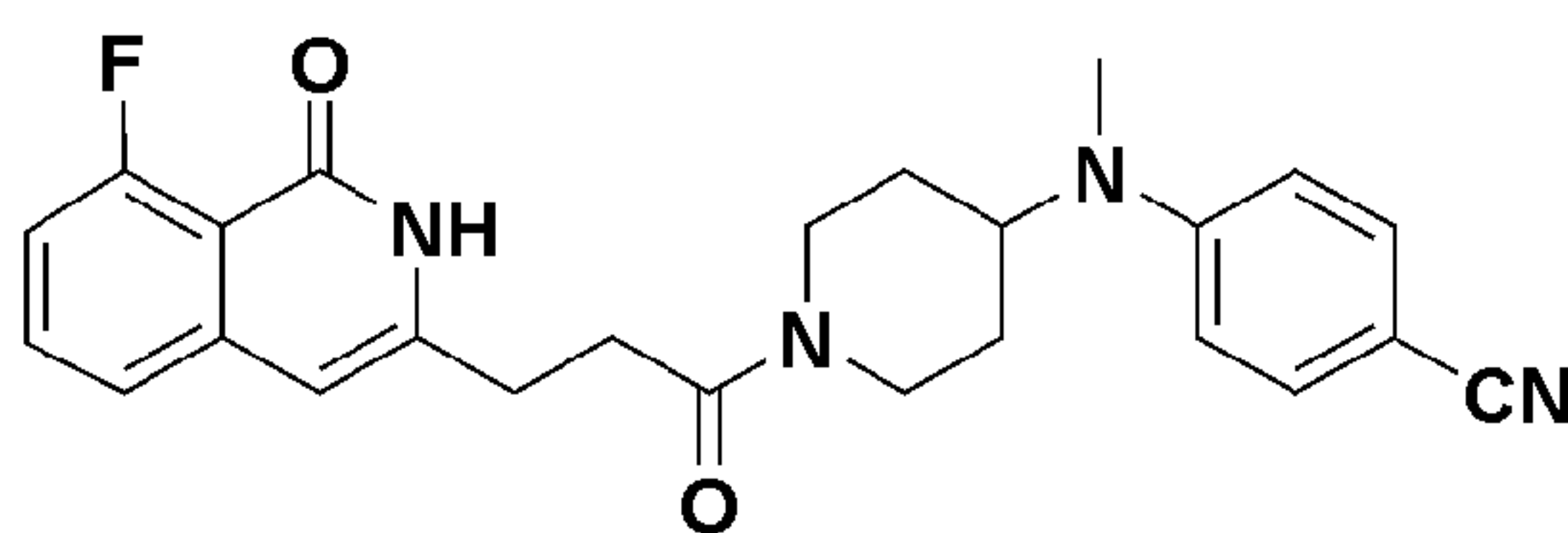
[2001] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.16(br, 1H), 7.56-7.49(m, 3H), 7.20-7.16(m, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.73(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.24(s, 1H), 4.63-4.58(m, 1H), 4.14(m, 1H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.23-3.15(m, 1H), 2.09-2.87(m, 3H), 2.79-2.74(m, 2H), 2.11-2.07(m, 2H), 1.4-1.32(m, 2H).

[2002]

[2003] <실시예 257>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤조니트릴의 제조

[2004]



[2005] 상기 실시예 255에서 사용한 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여 4-(methyl(piperidin-4-yl)amino)benzonitrile 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

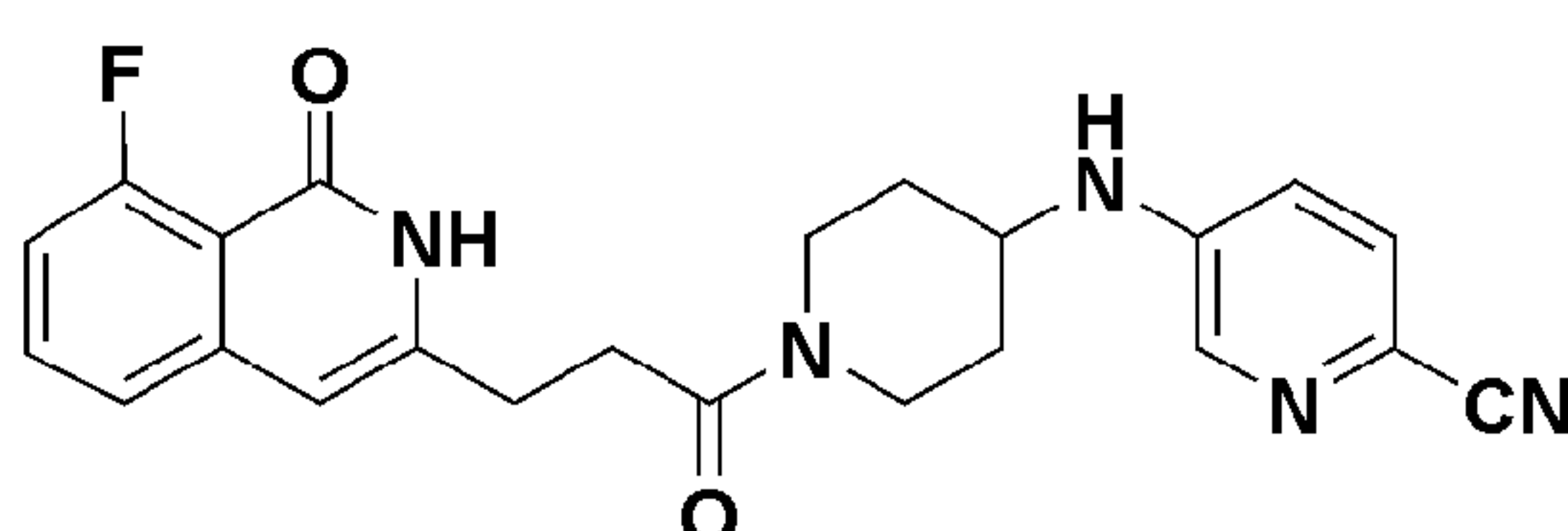
[2006] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.16(br, 1H), 7.56-7.49(m, 3H), 7.20-7.16(m, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.73(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.24(s, 1H), 4.93-4.88(m, 1H), 3.99-3.84(m, 2H), 3.18-3.10(m, 1H), 2.96-2.63(m, 7H), 1.79-1.44(m, 4H).

[2007]

[2008] <실시예 258>

5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴의 제조

[2009]



[2010] 상기 실시예 255에서 사용한 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

5-(piperidin-4-ylamino)picolinonitrile 3HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

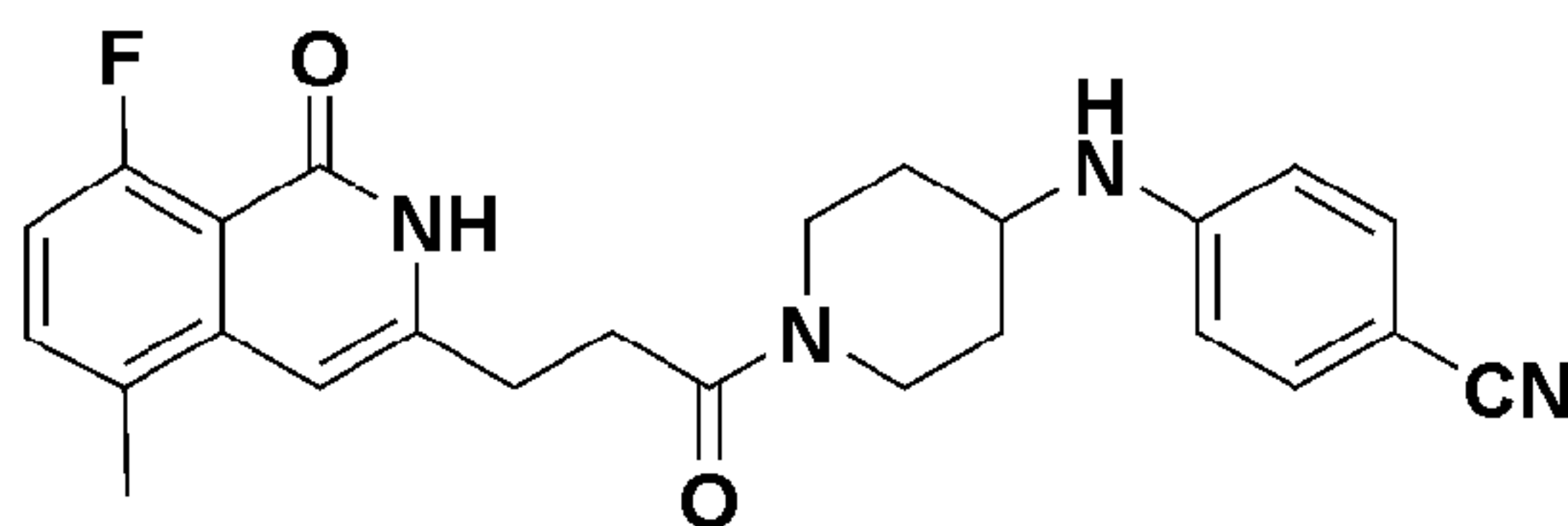
[2011] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.21(br, 1H), 8.07(s, 1H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.13-6.92(m, 3H), 6.39(s, 1H), 4.29-4.24(m, 1H), 3.92-3.87(m, 1H), 3.22-3.15(m, 2H), 2.88-2.69(m, 4H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.34-1.16(m, 2H).

[2012]

[2013] <실시예 259>

4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴의 제조

[2014]



[2015] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid과

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-ylamino)benzonitrile 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

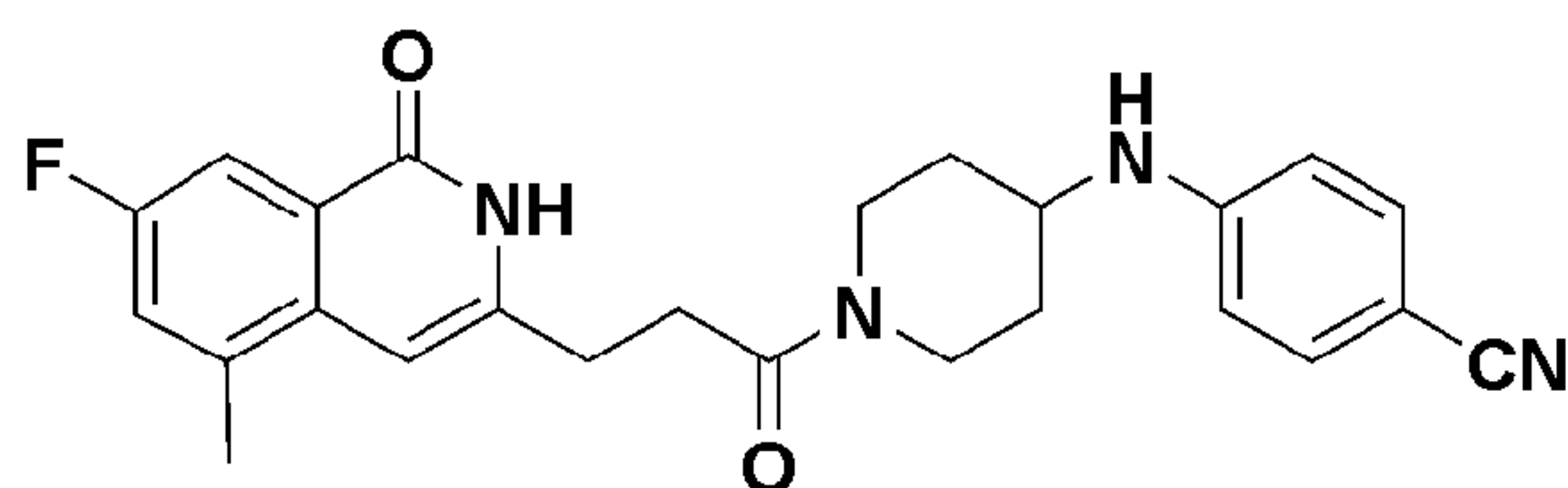
[2016] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.20(br, 1H), 7.43-7.34(m, 3H), 6.96-6.89(m, 1H), 6.55(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.29(s, 1H), 4.63-4.58(m, 1H), 4.14(m, 1H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.23-3.15(m, 1H), 2.98-2.87(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.11-2.07(m, 2H), 1.37-1.32(m, 2H).

[2017]

[2018] <실시예 260>

4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴의 제조

[2019]



[2020] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-ylamino)benzonitrile 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

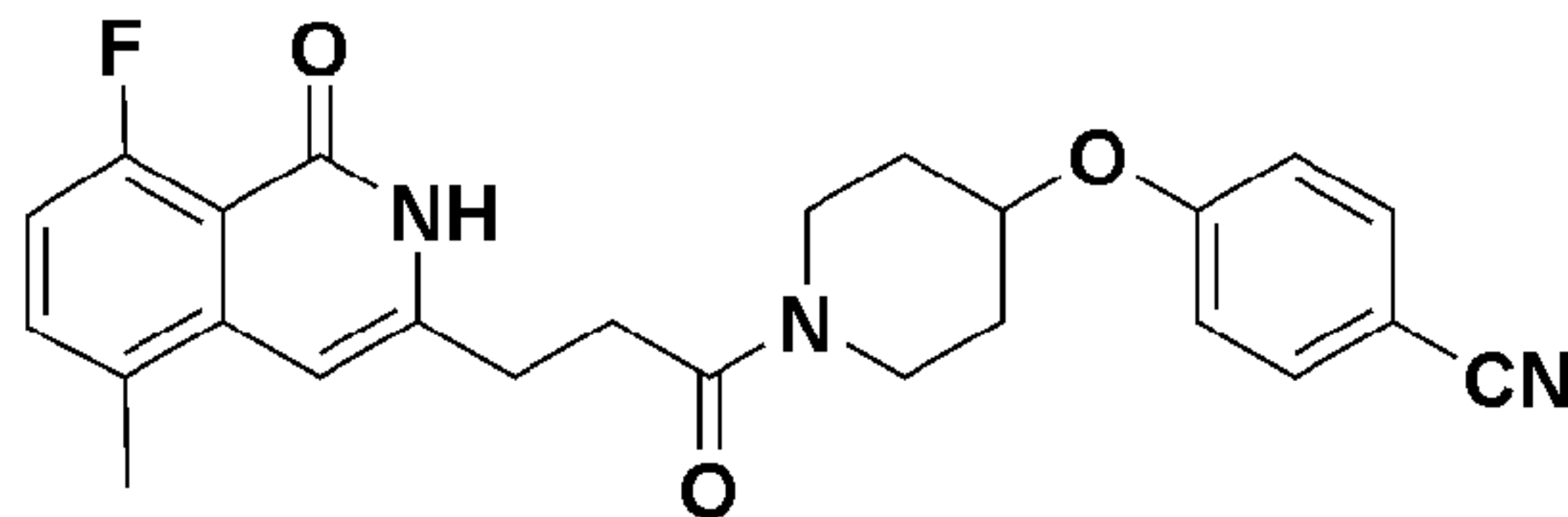
[2021] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.54(br, 1H), 7.87(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21(d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.55(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.64-4.59(m, 1H), 4.12-4.10(m, 1H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.23-3.15(m, 1H), 2.98-2.87(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.11-2.07(m, 2H), 1.37-1.32(m, 2H).

[2022]

[2023] <실시예 261>

4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴의 제조

[2024]



[2025] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid을 대신하여 3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

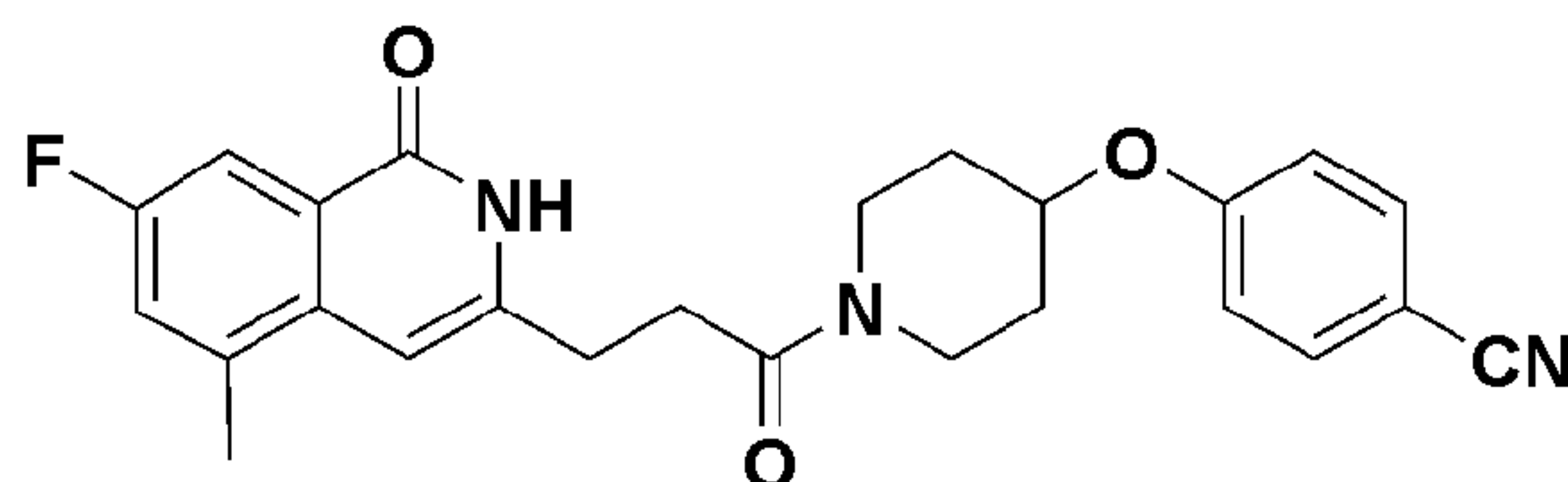
[2026] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.56(br, 1H), 7.59(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.58-7.33(m, 1H), 6.96-6.88(m, 3H), 6.32(s, 1H), 4.63(m, 1H), 3.78-3.65(m, 3H), 3.49-3.45(m, 1H), 2.99-2.96(m, 2H), 2.83-2.79(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.92-1.86(m, 4H).

[2027]

[2028] <실시예 262>

4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴의 제조

[2029]



[2030] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid을 대신하여 3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

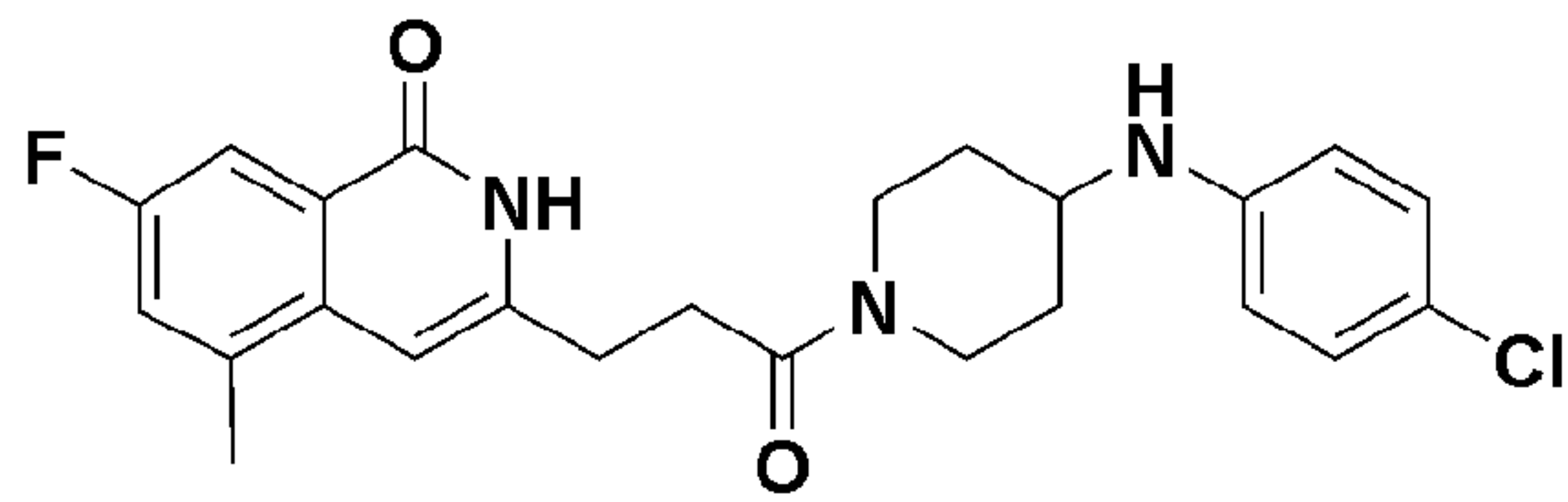
[2031] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.55(br, 1H), 7.74(d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.59(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.95(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.35(s, 1H), 4.64(m, 1H), 3.87-3.63(m, 3H), 3.47-3.44(m, 1H), 2.98-2.96(m, 2H), 2.80-2.77(m, 2H), 2.50(s, 3H), 1.95-1.88(m, 4H).

[2032]

[2033] <실시예 263>

3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸
이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[2034]



[2035] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

N-(4-chlorophenyl)piperidin-4-amine 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

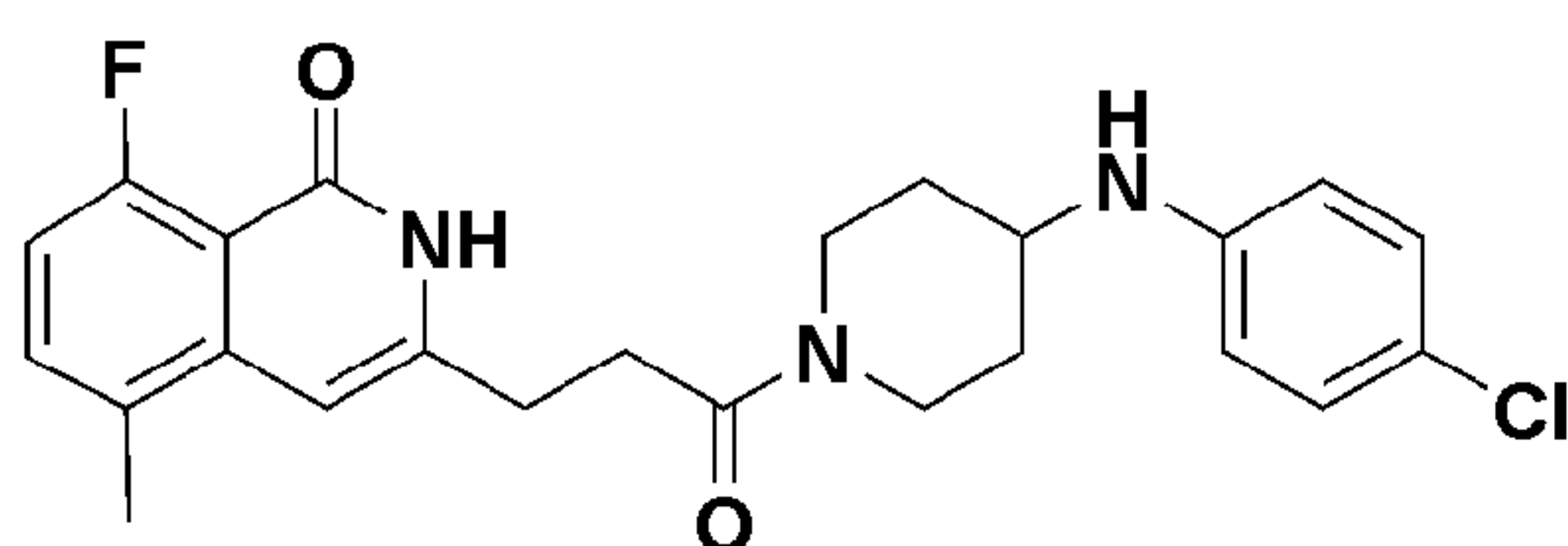
[2036] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.40(br, 1H), 7.87(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.11(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.33(s, 1H), 4.57(m, 1H), 3.82-3.78(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.07-3.12(m, 1H), 2.96-2.88(m, 5H), 2.74(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.11-2.06(m, 2H).

[2037]

[2038] <실시예 264>

3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸
이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[2039]



[2040] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

N-(4-chlorophenyl)piperidin-4-amine 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

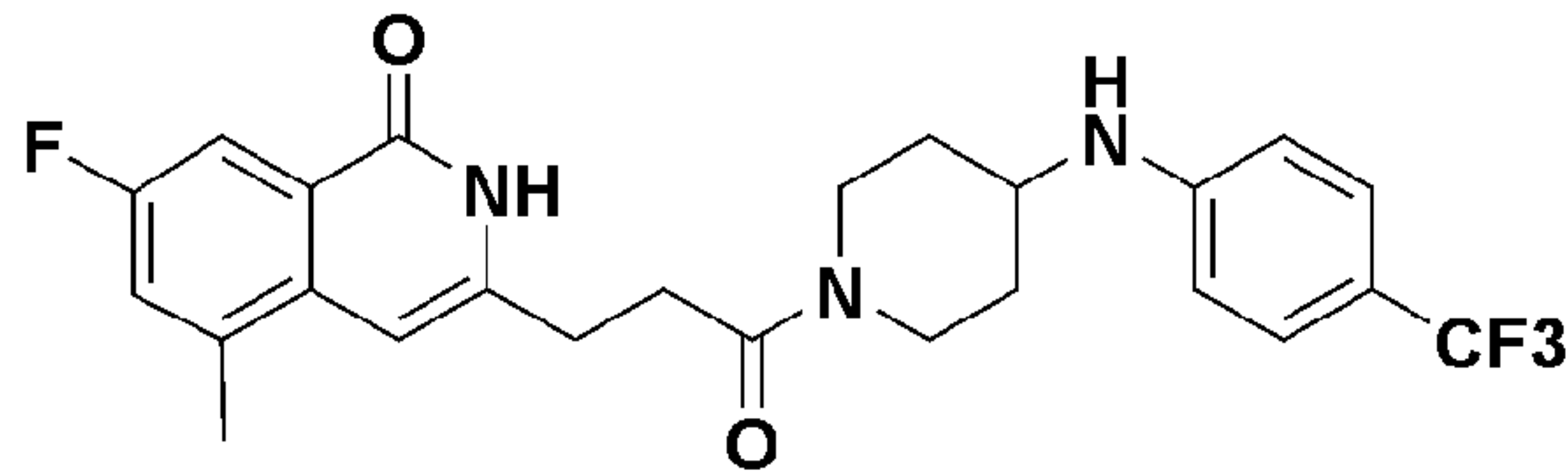
[2041] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.09(br, 1H), 7.33(m, 1H), 7.18(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92(m, 1H), 6.51(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27(s, 1H), 4.55(m, 1H), 3.82-3.79(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.17(m, 1H), 2.93(m, 5H), 2.74(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.11-2.07(m, 2H).

[2042]

[2043] <실시예 265>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[2044]



[2045] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperidin-4-amine 2HCl을 사용하는 것을 제외하고,

상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[2046] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.60(br, 1H), 7.87(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.20(d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.59(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.35(s, 1H), 4.61-4.57(m,

1H), 3.86-3.81(m, 2H), 3.56(m, 1H), 3.24-3.15(m, 1H), 2.97-2.94(m, 5H),

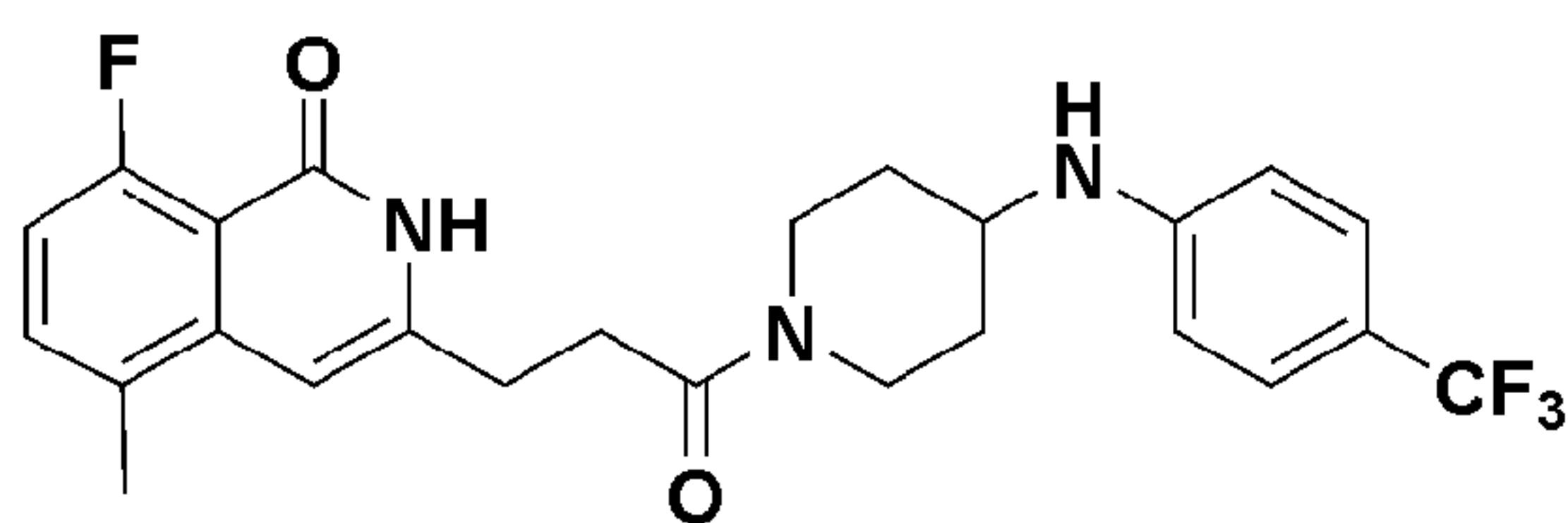
2.79-2.75(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.12-2.09(m, 2H).

[2047]

[2048] <실시예 266>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[2049]



[2050] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperidin-4-amine 2HCl을 사용하는 것을 제외하고,

상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[2051] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.33(br, 1H), 7.40-7.37(m, 3H), 6.96-6.89(m, 1H),6.59(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 4.59-4.55(m, 1H), 3.86-3.84(m, 2H), 3.56(m, 1H),

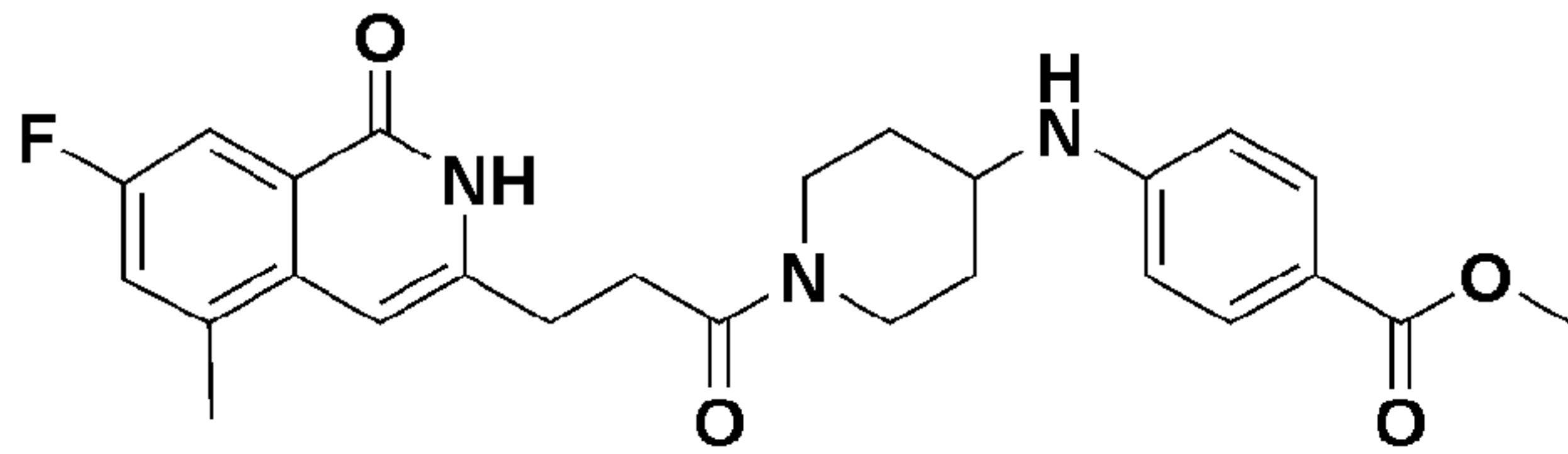
3.24-3.16(m, 1H), 2.96-2.89(m, 5H), 2.79-2.77(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.12-2.05(m, 2H).

[2052]

[2053] <실시예 267> 메틸

4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트의 제조

[2054]



[2055] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(7-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와 methyl

4-(piperidin-4-ylamino)benzoate 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

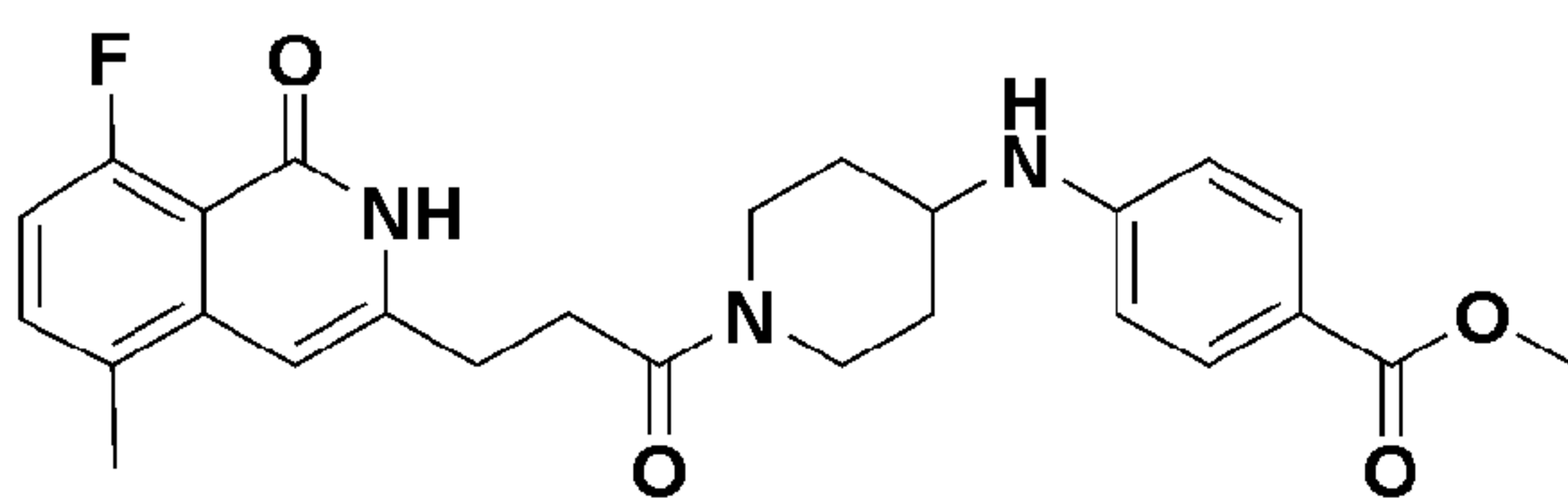
[2056] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.66(br, 1H), 7.87-7.84(m, 3H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.54(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.36(s, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 4.02-4.00(m, 1H), 3.85(m, 5H), 3.60(m, 1H), 3.24-3.16(m, 1H), 2.97-2.89(m, 5H), 2.80-2.76(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.12-2.09(m, 2H).

[2057]

[2058] <실시예 268> 메틸

4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트의 제조

[2059]



[2060] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와 methyl

4-(piperidin-4-ylamino)benzoate 2HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

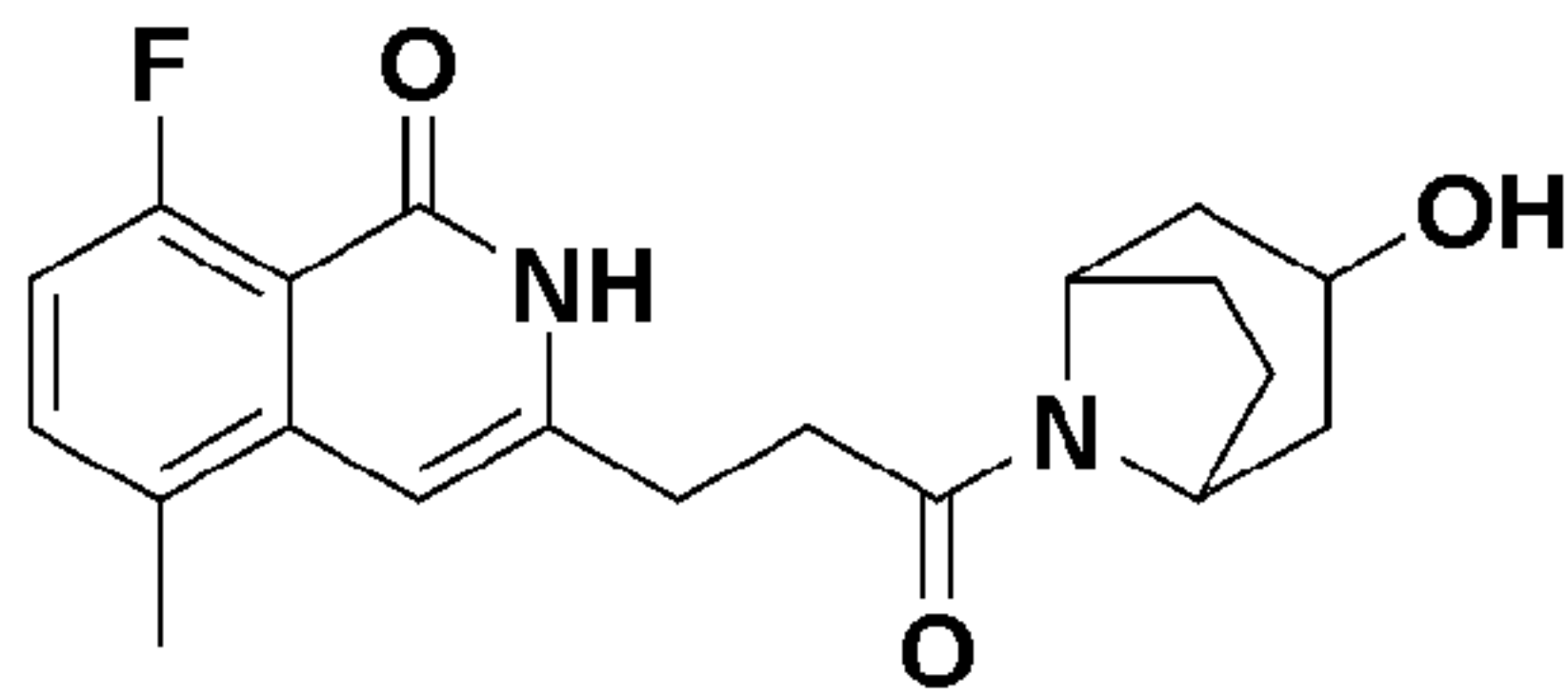
[2061] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.38(br, 1H), 7.85(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.95-6.89(m, 1H), 6.54(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.30(s, 1H), 4.60-4.56(m, 1H), 4.04-4.01(m, 1H), 3.85(m, 5H), 3.60(m, 1H), 3.24-3.16(m, 1H), 2.96-2.88(m, 5H), 2.80-2.76(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.12-2.09(m, 2H).

[2062]

[2063] <실시예 269>

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[2064]



[2065] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

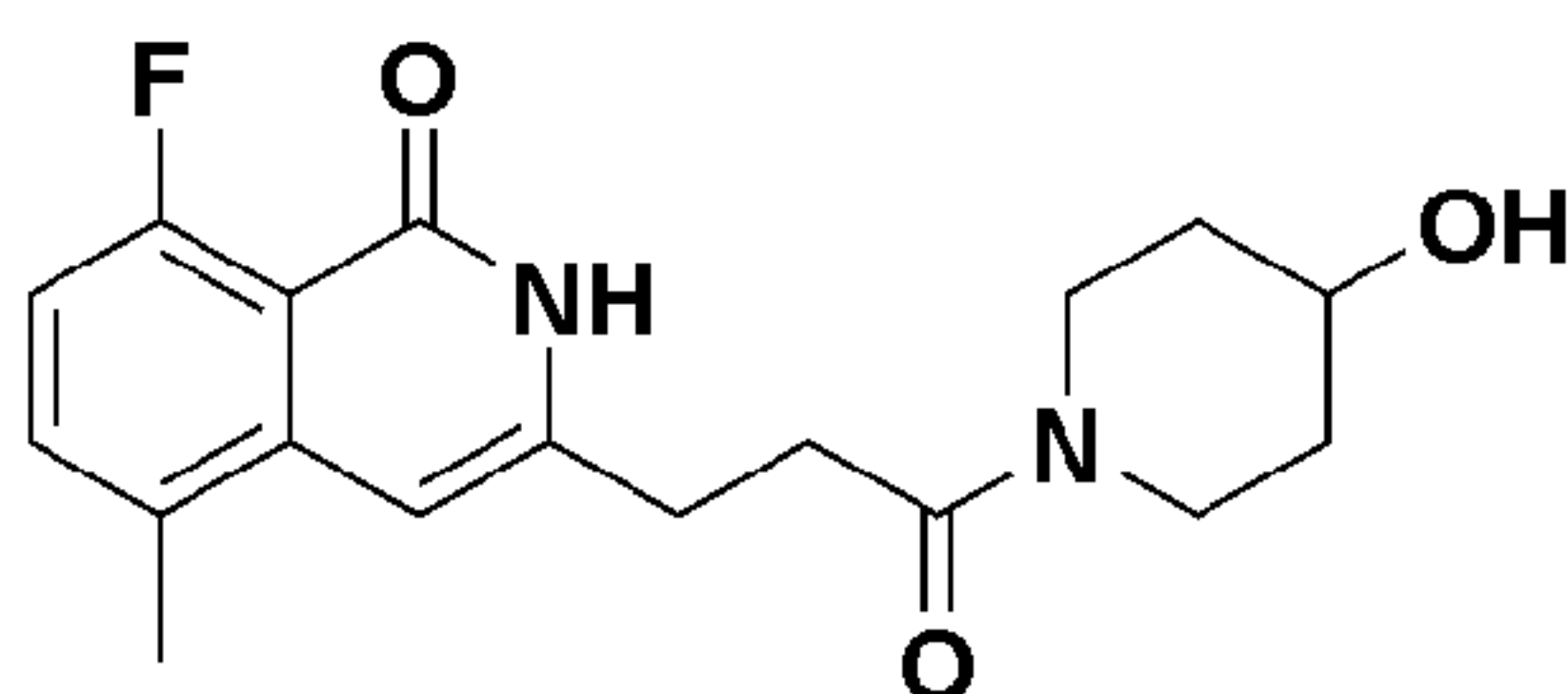
[2066] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.48(br, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 6.95-6.89(m, 1H), 6.32(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.18-4.13(m, 2H), 3.00-2.94(m, 2H), 2.78-2.71(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.01-1.95(m, 4H), 1.40-1.19(m, 4H).

[2067]

[2068] <실시예 270>

8-플루오로-3-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[2069]



[2070] 상기 실시예 255에서 사용한

3-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid와

piperidin-4-ol을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

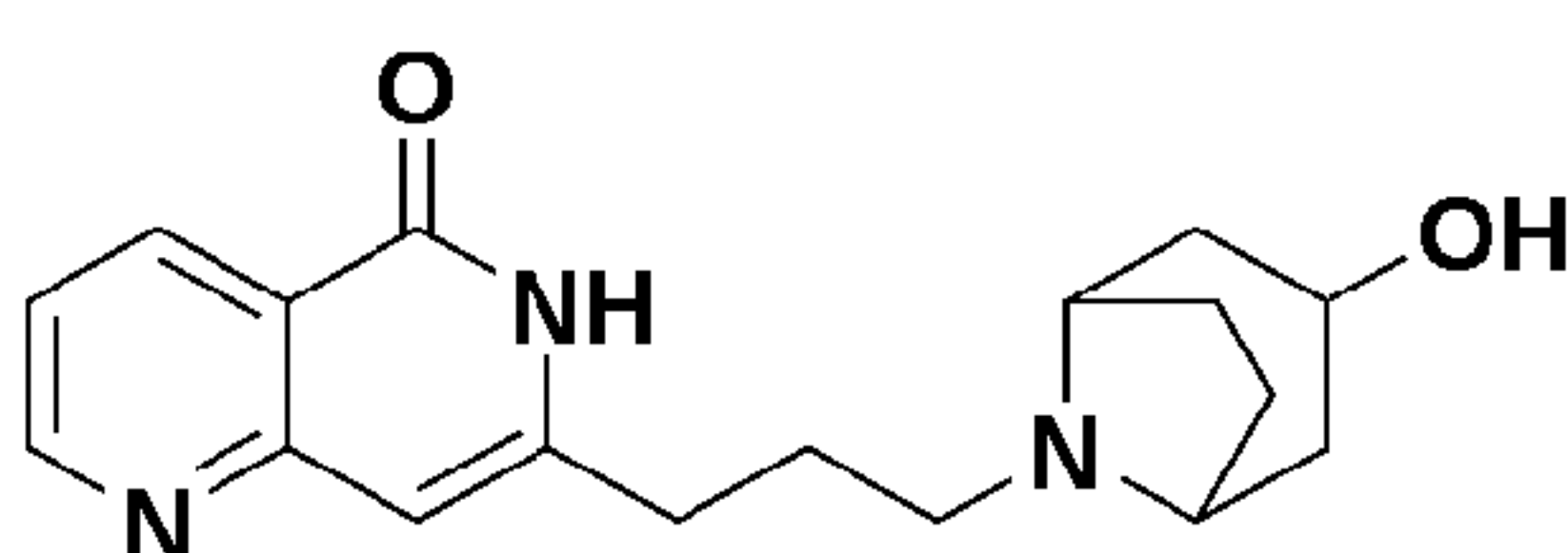
[2071] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.26(br, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.03-6.96(m, 1H), 6.35(s, 1H), 4.76-4.74(m, 1H), 3.94-3.90(m, 1H), 3.69-3.68(m, 2H), 3.19-3.13(m, 1H), 3.04-2.97(m, 1H), 2.72(m, 4H), 2.38(s, 3H), 1.70(m, 2H), 1.33-1.20(m, 2H).

[2072]

[2073] <실시예 271>

7-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온의 제조

[2074]



[2075] 상기 실시예 228의 단계 3에서 사용한

3-(4-chlorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane 2HCl을 대신하여

8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 228에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

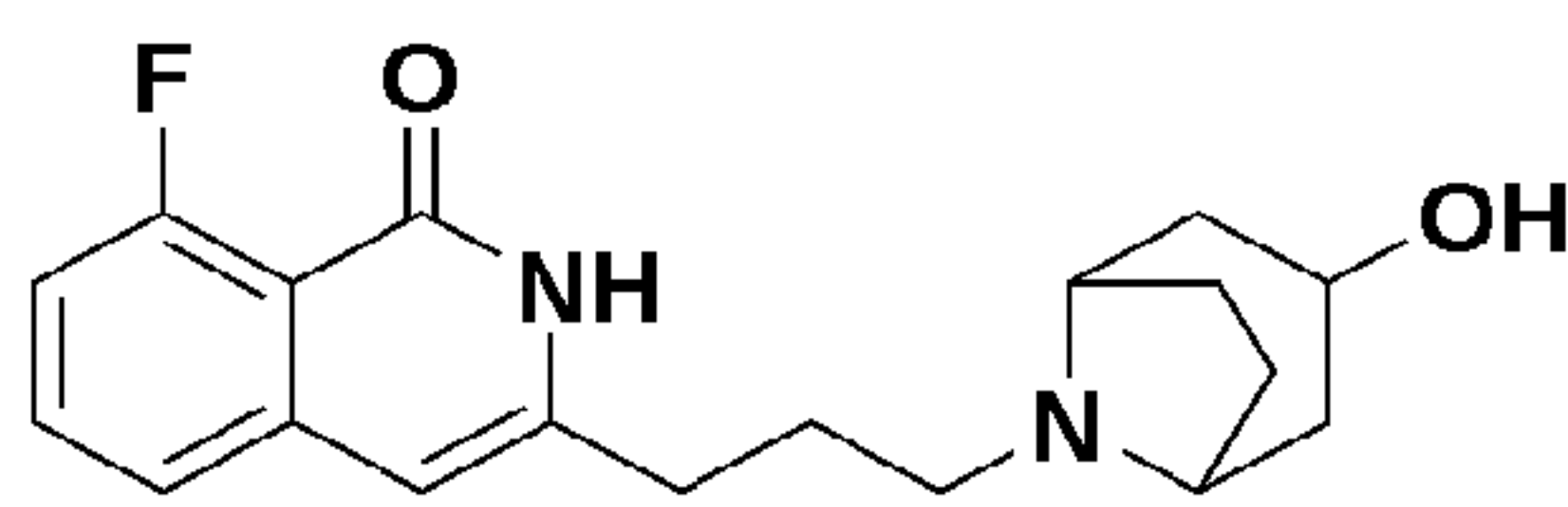
[2076] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.48(br, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 6.95-6.89(m, 1H), 6.32(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.18-4.13(m, 2H), 3.00-2.94(m, 2H), 2.78-2.71(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.01-1.95(m, 4H), 1.40-1.19(m, 4H).

[2077]

[2078] <실시예 272>

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

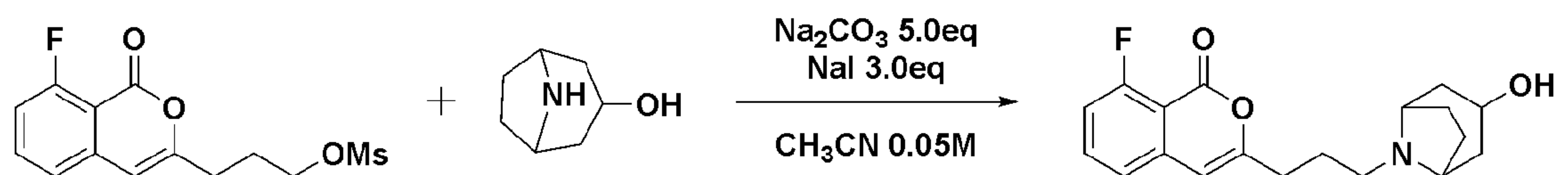
[2079]



[2080] 단계 1:

8-fluoro-3-(3-(3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-1H-isochromen-1-one의 제조

[2081]



[2082] 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol HCl (222 mg, 1.35 mmol)에 CH_3CN (21.0 ml)를 녹인 후, Na_2CO_3 (552 mg, 5.2 mmol)을 상온에서 넣었다. 반응액에 3-(8-fluoro-1-oxo-1H-isochromen-3-yl)propyl methanesulfonate (313 mg, 1.04 mmol), NaI (469 mg, 3.12 mmol)을 넣고 80°C 에서 18시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적화합물 8-fluoro-3-(3-(3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-1H-isochromen-1-one (97.0 mg, 28%)을 얻었다.

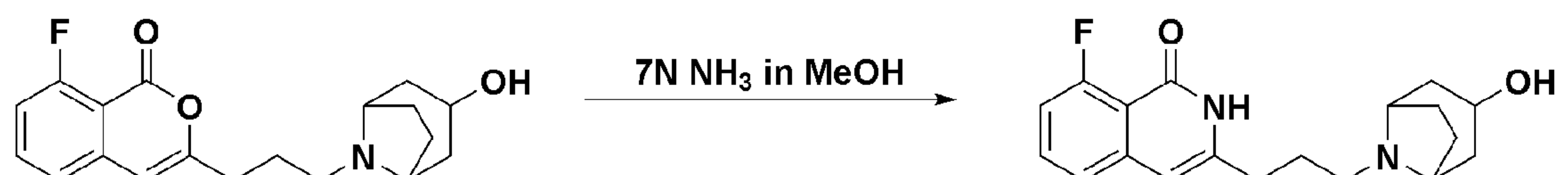
[2083] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87-7.80(m, 1H), 7.41-7.32(m, 2H), 6.65(s, 1H), 4.96(m, 1H), 3.98(m, 3H), 2.97(m, 2H), 2.61-2.57(m, 2H), 2.10-1.87(m, 8H), 1.75-1.72(m, 2H).

[2084]

[2085] 단계 2:

8-fluoro-3-(3-(3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)isoquinolin-1(2H)-one의 제조

[2086]



[2087] 8-fluoro-3-(3-(3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)-1H-isochromen-1-one (97.0 mg, 0.29 mmol)를 7N NH₃/MeOH (10.0 ml)에 녹인 후, 80°C에서 16시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 8-fluoro-3-(3-(3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)propyl)isoquinolin-1(2H)-one (73.0 mg, 75%)을 얻었다.

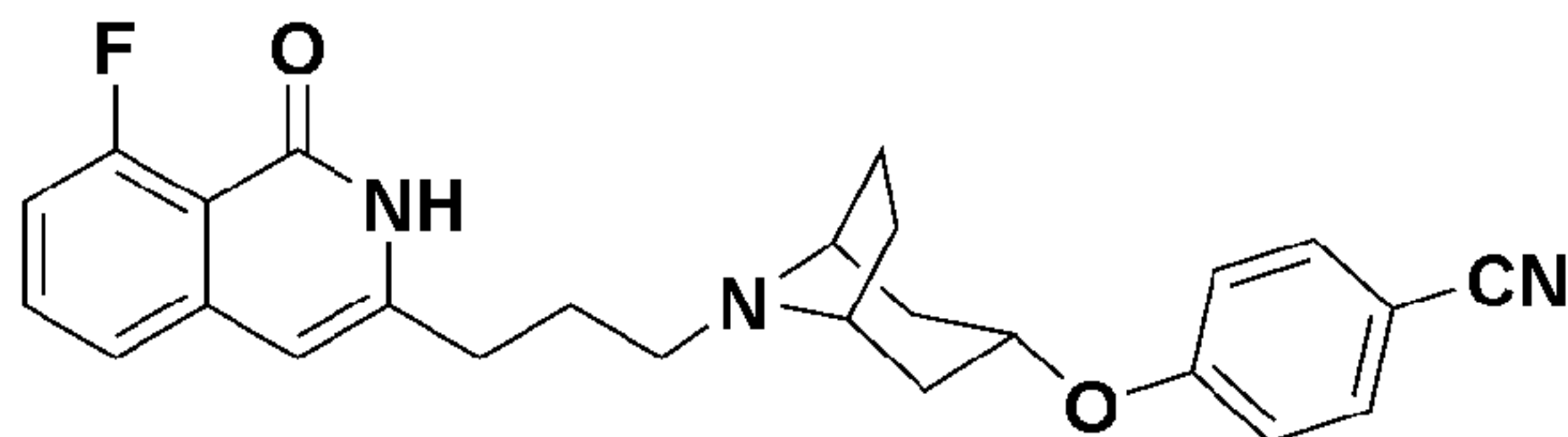
[2088] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.27(br, 1H), 7.67-7.60(m, 1H), 7.37(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.16-7.10(m, 1H), 6.40(s, 1H), 4.35(m, 1H), 3.99(m, 3H), 2.93(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.10-1.87(m, 8H), 1.76-1.68(m, 2H).

[2089]

[2090] <실시예 273>

4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴의 제조

[2091]



[2092] 상기 실시예 254의 1단계에서 사용한 tert-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate을 대신하여 tert-butyl 3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 254에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

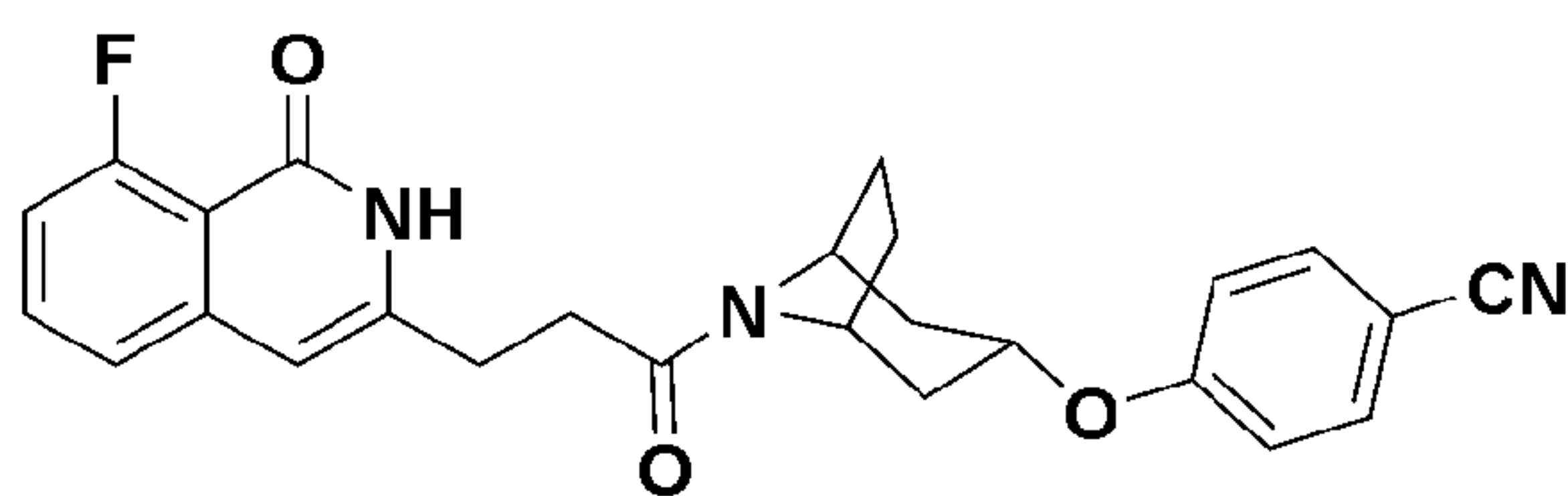
[2093] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.48 (br, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 2H), 2.72-1.57 (m, 14H).

[2094]

[2095] <실시예 274>

4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴의 제조

[2096]



[2097] 상기 실시예 255에서 사용한 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile HCl을 대신하여 4-((8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)oxy)benzonitrile HCl을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 255에 따라 목적화합물을 얻을 수 있었다.

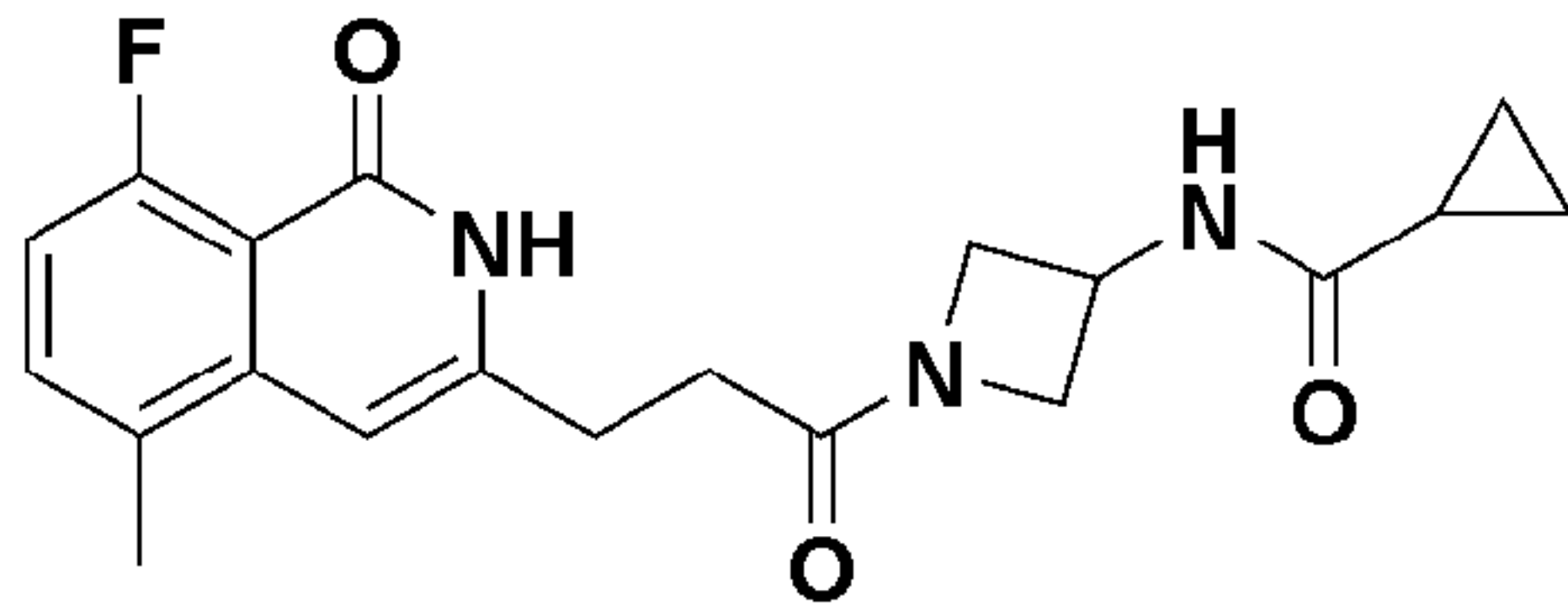
[2098] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.24 (sm, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.26-4.25 (m, 1H), 2.94-2.68 (m, 4H), 2.19-2.06 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H).

[2099]

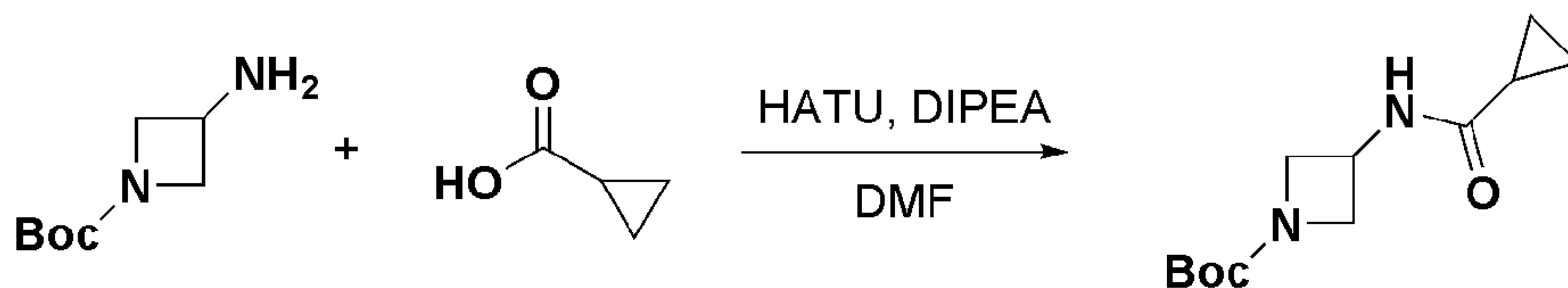
[2100] <실시예 275>

N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)아제티딘-3-일)시클로프로판카복사미드의 제조

[2101]

[2102] 단계 1 : tert-butyl 3-(cyclopropanecarboxamido)azetidine-1-carboxylate 의 제조

[2103]



[2104] 1-Boc-3-aminoazetidine (600 mg, 3.48 mmol), cyclopropanecarboxylic acid (0.33 mL, 4.18 mmol), HATU (1.98 g, 5.22 mmol)를 DMF (12 mL)에 녹인 후, 반응액에 DIPEA (1.8 mL, 10.4 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 18시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물 tert-butyl

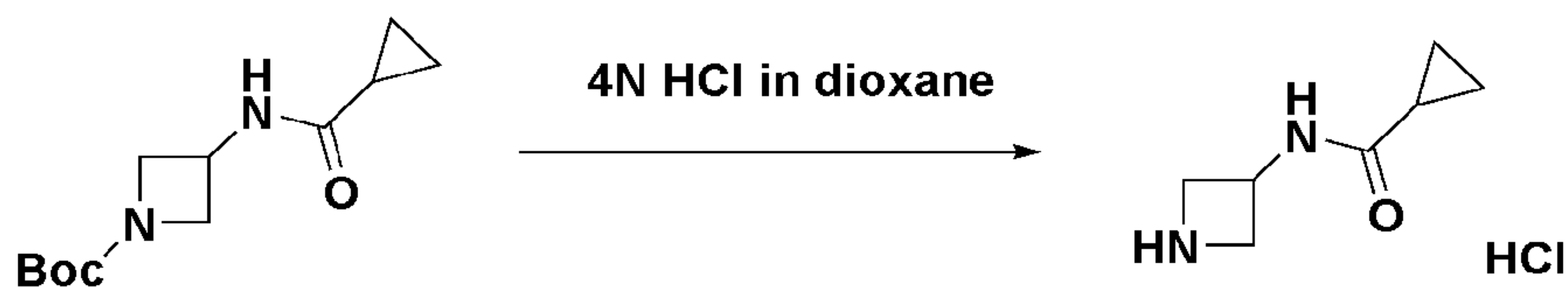
3-(cyclopropanecarboxamido)azetidine-1-carboxylate (612 mg, 73%)을 얻었다.

[2105] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.15(m, 1H), 4.70-4.63(m, 1H), 4.27-4.22(m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.40-1.33(m, 1H), 0.97-0.96(m, 2H), 0.79-0.76(m, 2H).

[2106]

[2107] 단계 2 : N-(azetidin-3-yl)cyclopropanecarboxamide HCl의 제조

[2108]



[2109] tert-butyl 3-(cyclopropanecarboxamido)azetidine-1-carboxylate (610 mg, 2.54 mmol)에 4N HCl/Dioxane(13 mL)를 녹인 후, 17시간 동안 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 여과하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물

N-(azetidin-3-yl)cyclopropanecarboxamide HCl(300 mg, 67%)을 수득하였다.

[2110] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.45(m, 1H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.27-4.22(m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 1.40-1.33(m, 1H), 0.97-0.96(m, 2H), 0.79-0.76(m, 2H).

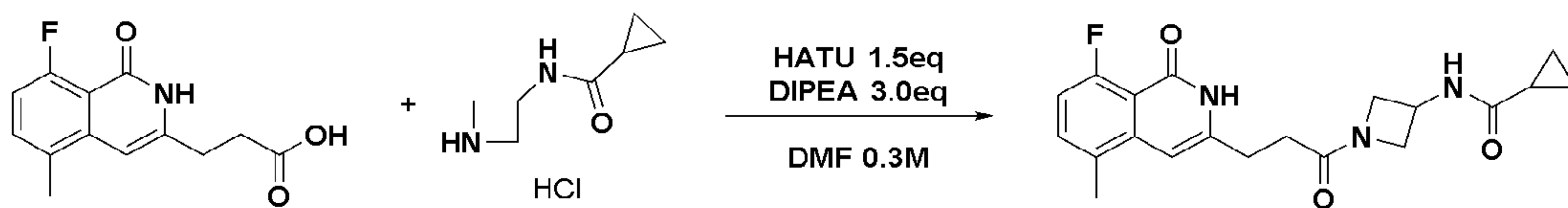
[2111]

[2112] 단계 3 :

N-(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)azetidin-3-yl)

)cyclopropanecarboxamide의 제조

[2113]



[2114]

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid (60 mg, 0.24 mmol), N-(azetidin-3-yl)cyclopropanecarboxamide (85 mg, 0.24 mmol)와 HATU (137 mg, 0.36 mmol)를 상온에서 DMF (0.8 mL)에 녹인 후, 반응액에 DIPEA (0.12 mL, 0.72 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 19시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 목적화합물

N-(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)azetidin-3-yl)cyclopropanecarboxamide (21 mg, 23%)을 얻었다.

[2115]

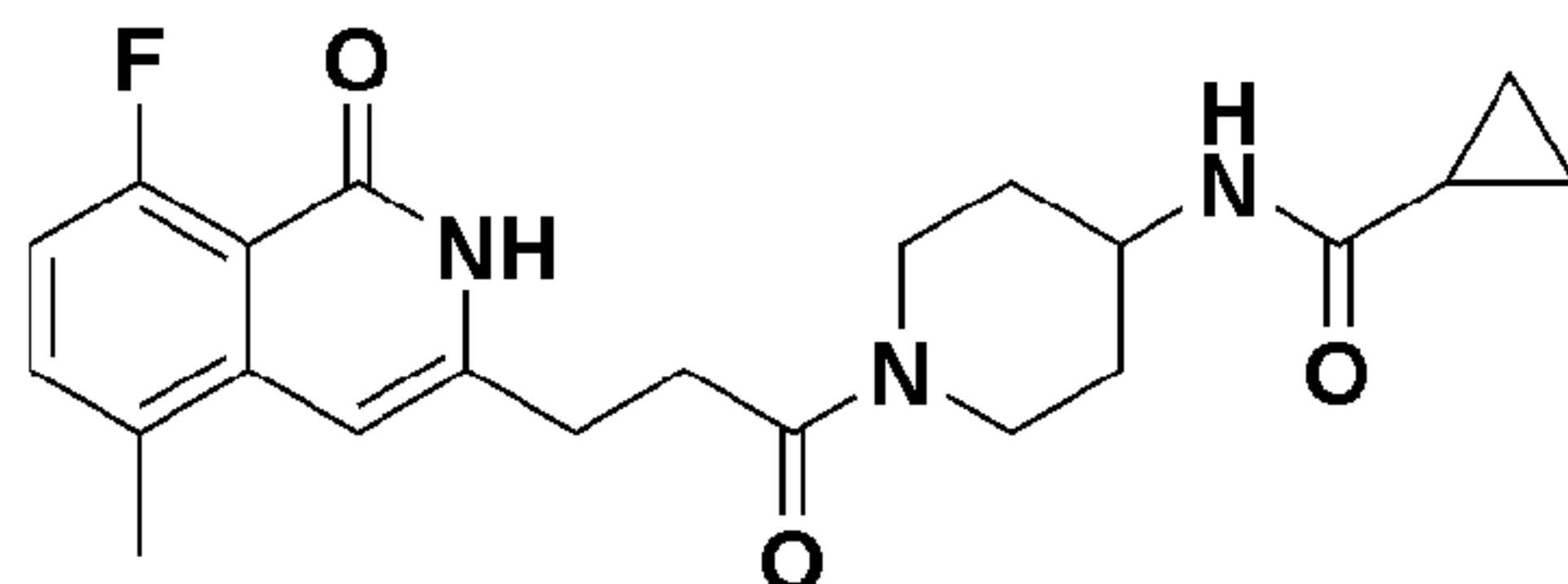
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.30(br, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.49-7.45(m, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 6.34(s, 1H), 4.46-4.35(m, 2H), 4.12-4.06(m, 1H), 3.95-3.90(m, 1H), 3.73-3.68(m, 1H), 2.73-2.68(m, 2H), 2.46-2.44(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.53-1.49(m, 1H), 0.68-0.66(m, 4H).

[2116]

[2117] <실시예 276>

N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)시클로프로판카복사미드의 제조

[2118]

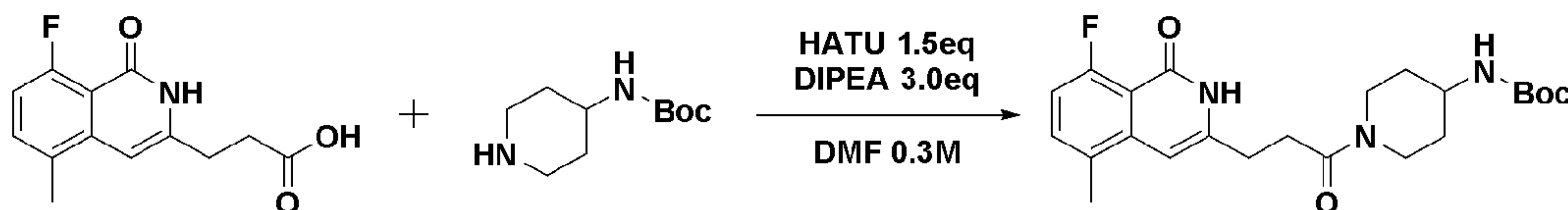


[2119]

단계 1 : tert-butyl

(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)piperidin-4-yl)carbamate의 제조

[2120]



[2121]

3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoic acid (350 mg, 1.40 mmol), tert-butyl piperidin-4-ylcarbamate (337 mg, 1.68 mmol)와 HATU (801 mg, 2.1 mmol)를 상온에서 DMF (5.0 mL)에 녹인 후, 반응액에 DIPEA (0.72 mL, 4.2 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 16시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압하에서 증발 농축시켜 생성된 고체를 MeOH로 재결정하여 목적화합물 tert-butyl

(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)piperidin-4-yl) carbamate (350 mg, 58%)을 얻었다.

[2122] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.49(m, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 6.96-6.89(m, 1H), 6.30(s, 1H), 4.59-4.54(m, 1H), 4.43(m, 1H), 3.81-3.77(m, 1H), 3.66(m, 1H), 3.14-3.07(m, 1H), 2.95-2.93(m, 2H), 2.83-2.76(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.02-1.94(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.38-1.24(m, 2H)

[2123]

[2124] 단계 2:

3-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-oxopropyl)-8-fluoro-5-methylisoquinolin-1(2H)-one HCl의 제조



[2126] tert-butyl

(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)piperidin-4-yl) carbamate (350 mg, 0.81 mmol)에 4N HCl/Dioxane(12 mL)에 녹인 후, 상온에서 19시간 교반하였다. 반응중 생성된 고체를 여과하고 EtOAc로 세척하여 목적화합물

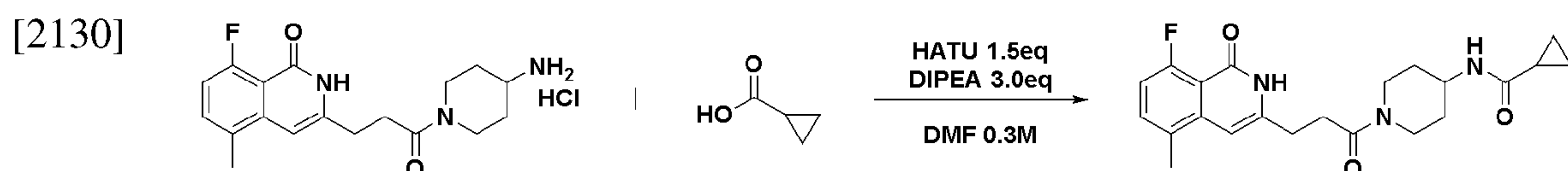
3-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-oxopropyl)-8-fluoro-5-methylisoquinolin-1(2H)-one HCl (296 mg, 99%)을 얻었다.

[2127] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.26(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.46-7.45(m, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 6.37(s, 1H), 4.38(d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 3.97(d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.24(m, 1H), 3.10-3.02(m, 1H), 2.74(m, 4H), 2.65-2.62(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.95(m, 2H), 1.49-1.34(m, 2H).

[2128]

[2129] 단계 3:

N-(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamide의 제조



[2131] 3-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-oxopropyl)-8-fluoro-5-methylisoquinolin-1(2H)-one (100 mg, 0.27 mmol), cyclopropanecarboxylic acid (0.03 mg, 0.41 mmol)와 HATU (155 mg, 0.41 mmol)를 상온에서 DMF (0.9 mL)에 녹인 후, 반응액에 DIPEA (0.14 mL, 0.81 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 19시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 뒤, 물로 세척하고 유기 용매를 무수 MgSO_4 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에서 증발 농축시켜 생성된 잔류물을 생성된 고체를 MeOH로

재결정하여 목적화합물

N-(1-(3-(8-fluoro-5-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl)propanoyl)piperidin-4-yl)cyclopropanecarboxamide (44 mg, 40%)을 얻었다.

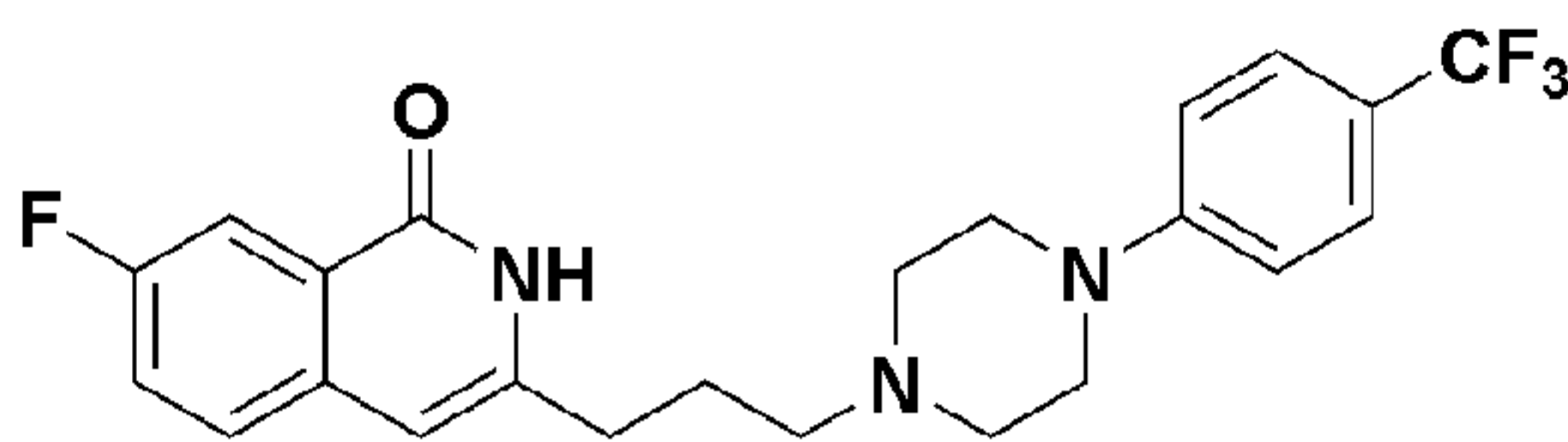
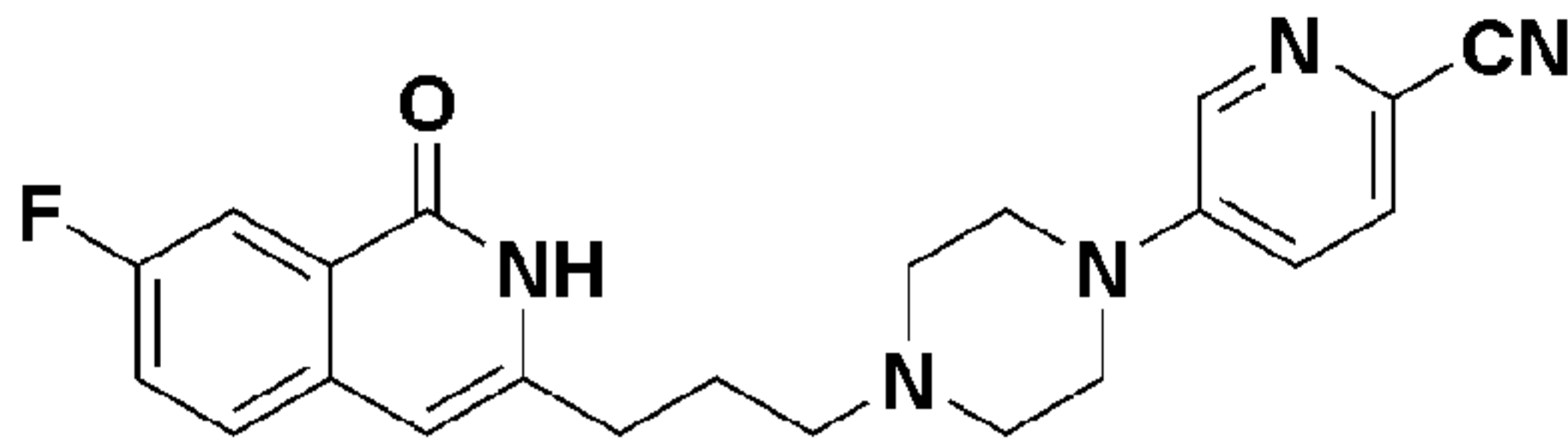
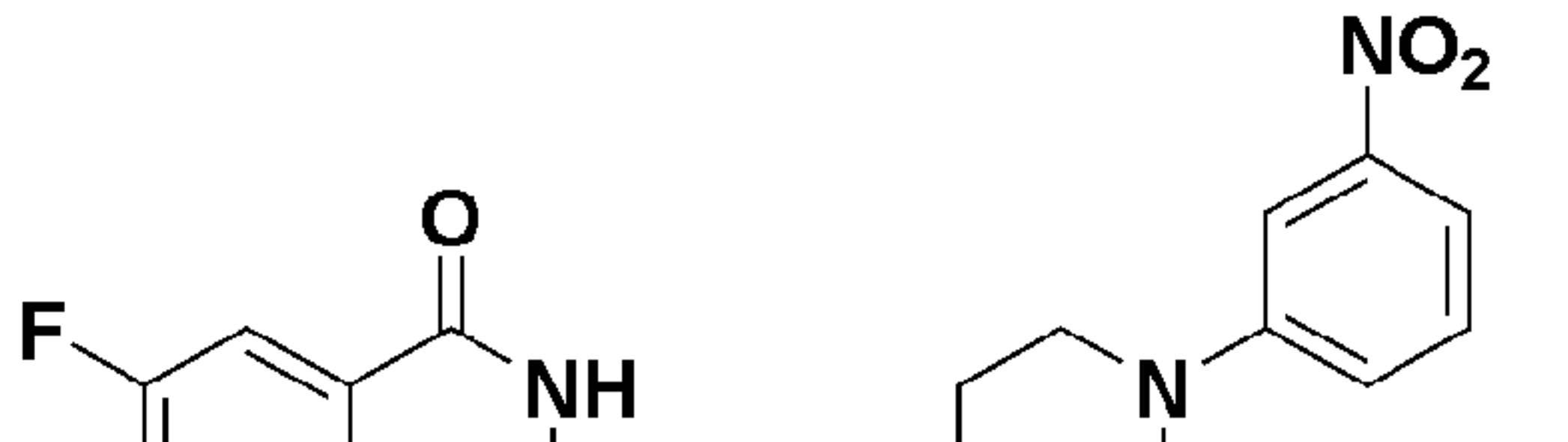
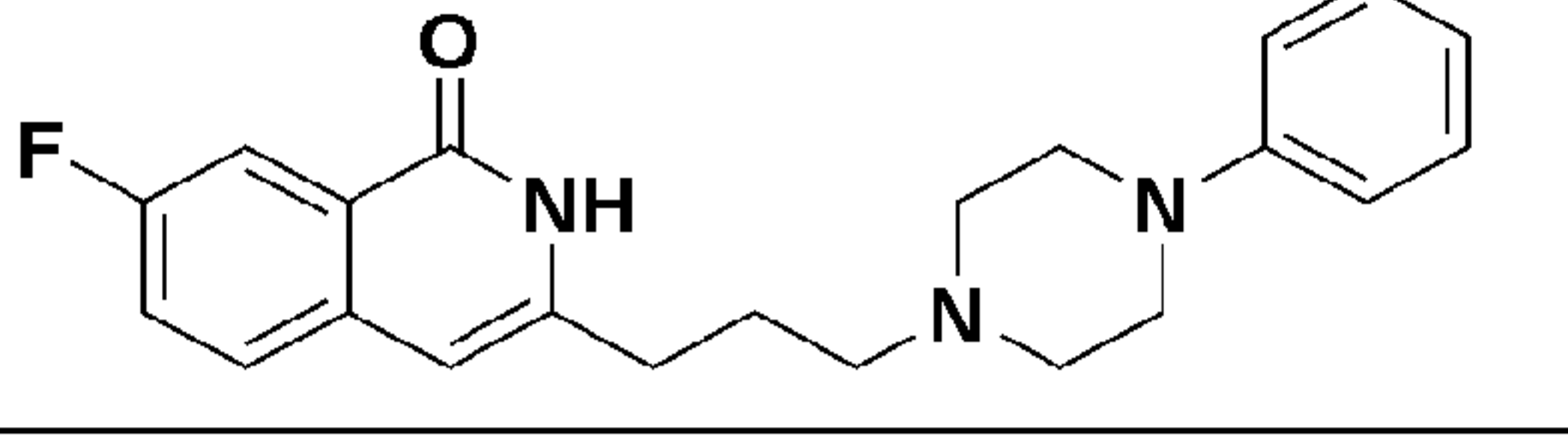
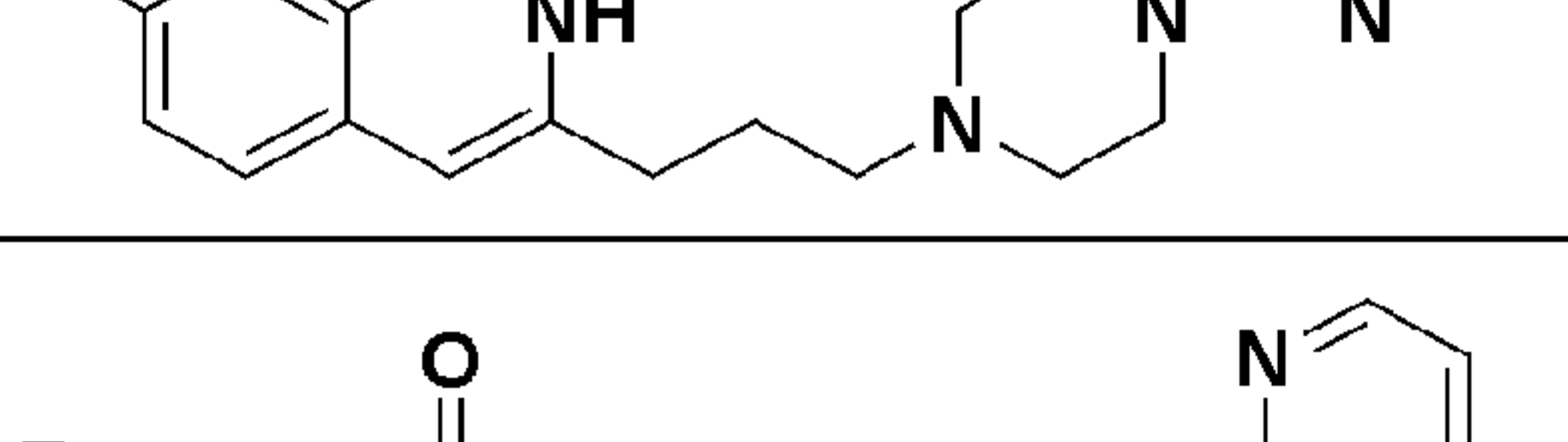
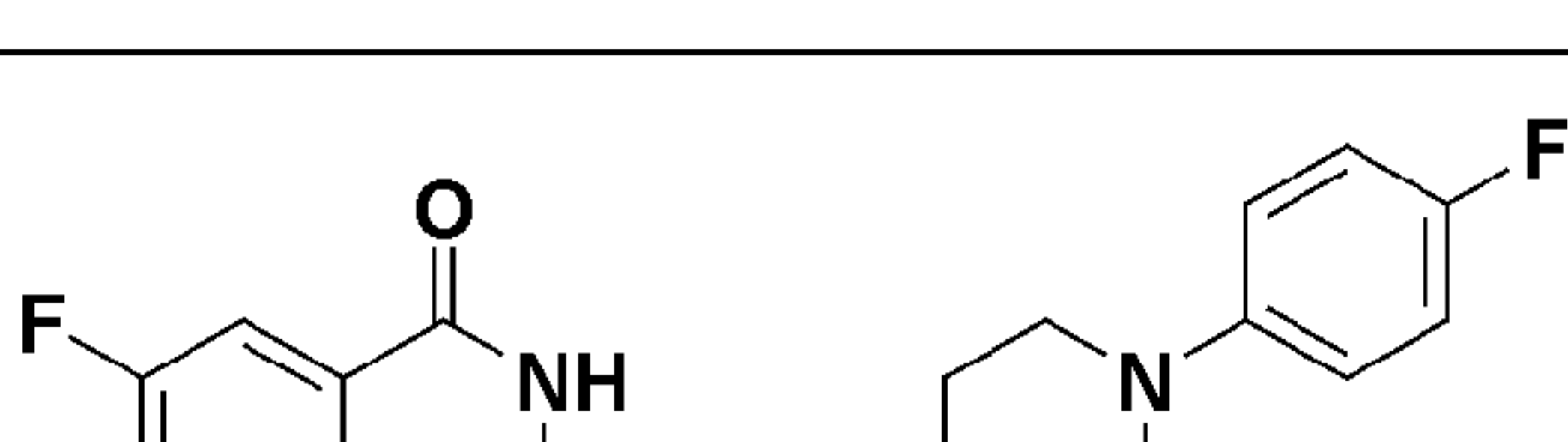
[2132] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.26(br, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.48-7.44(m, 1H), 7.03-6.96(m, 1H), 6.36(s, 1H), 4.24-4.20(m, 1H), 3.88-3.83(m, 2H), 3.14-3.06(m, 1H), 2.80-2.73(m, 5H), 2.38(s, 3H), 1.80-1.72(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.31-1.18(m, 2H), 0.64-0.62(m, 4H).

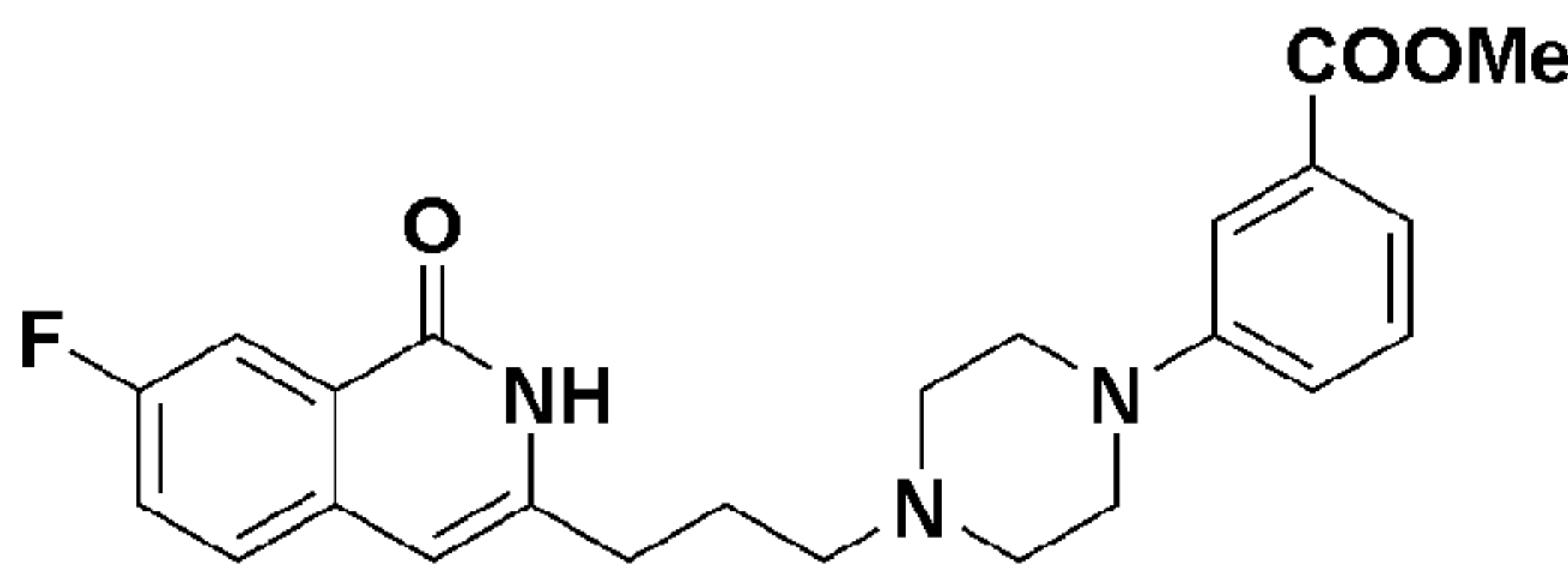
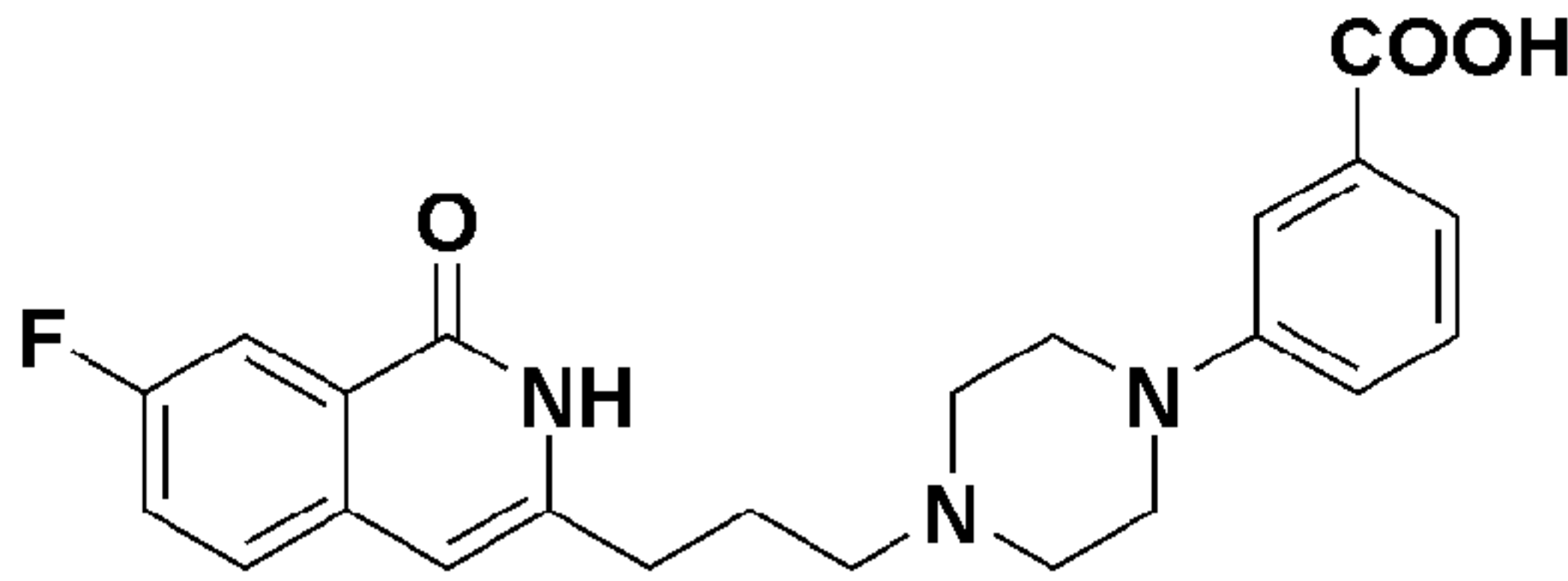
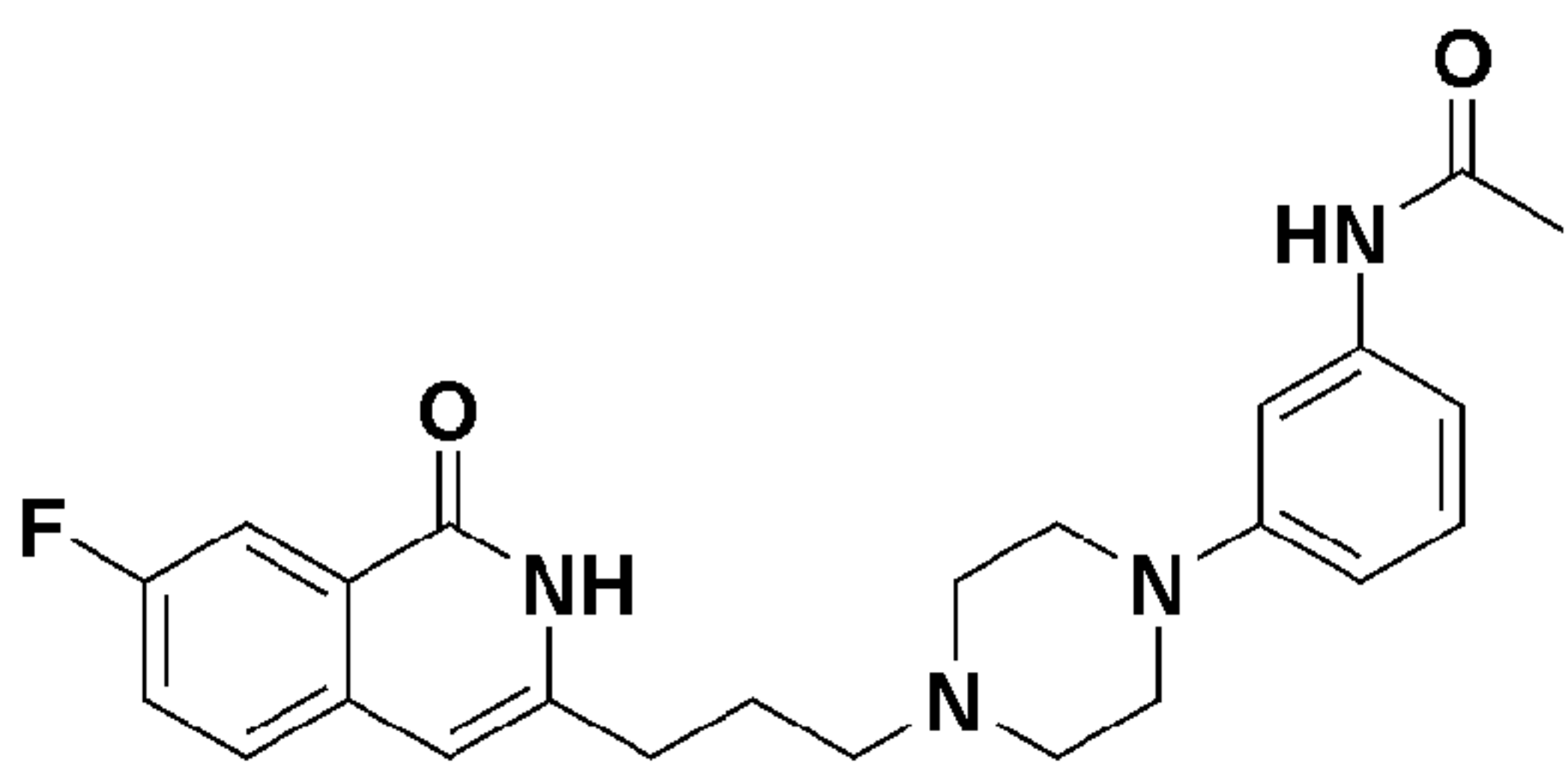
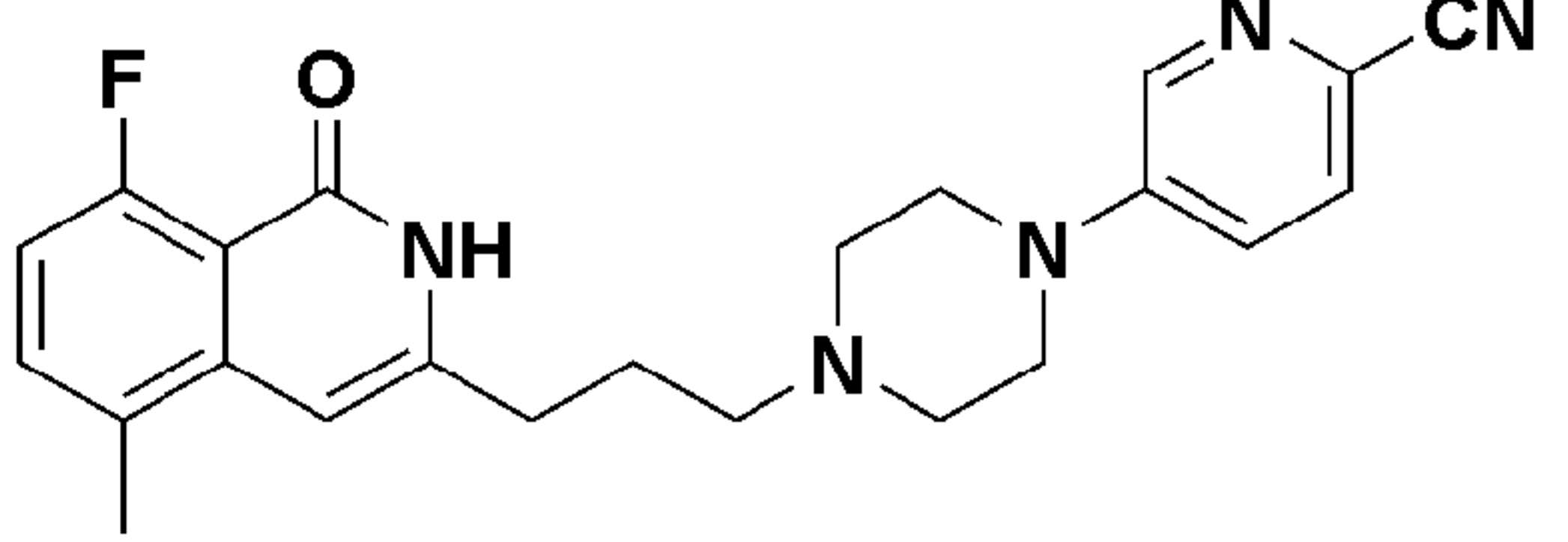
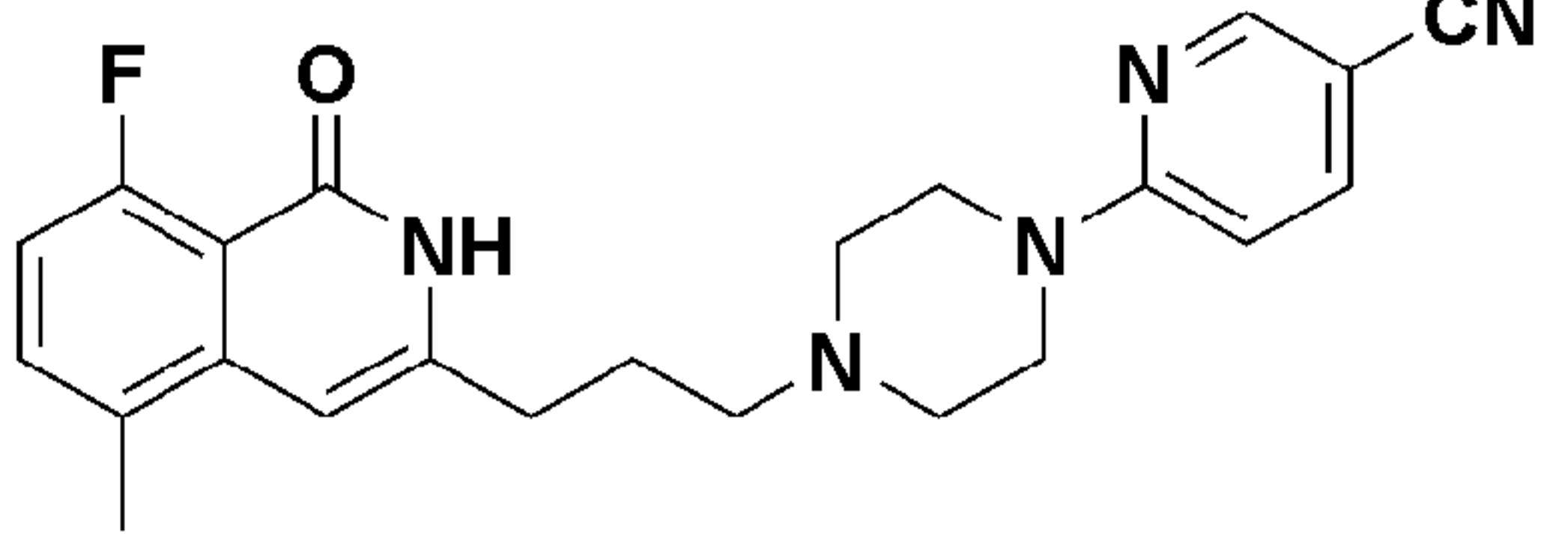
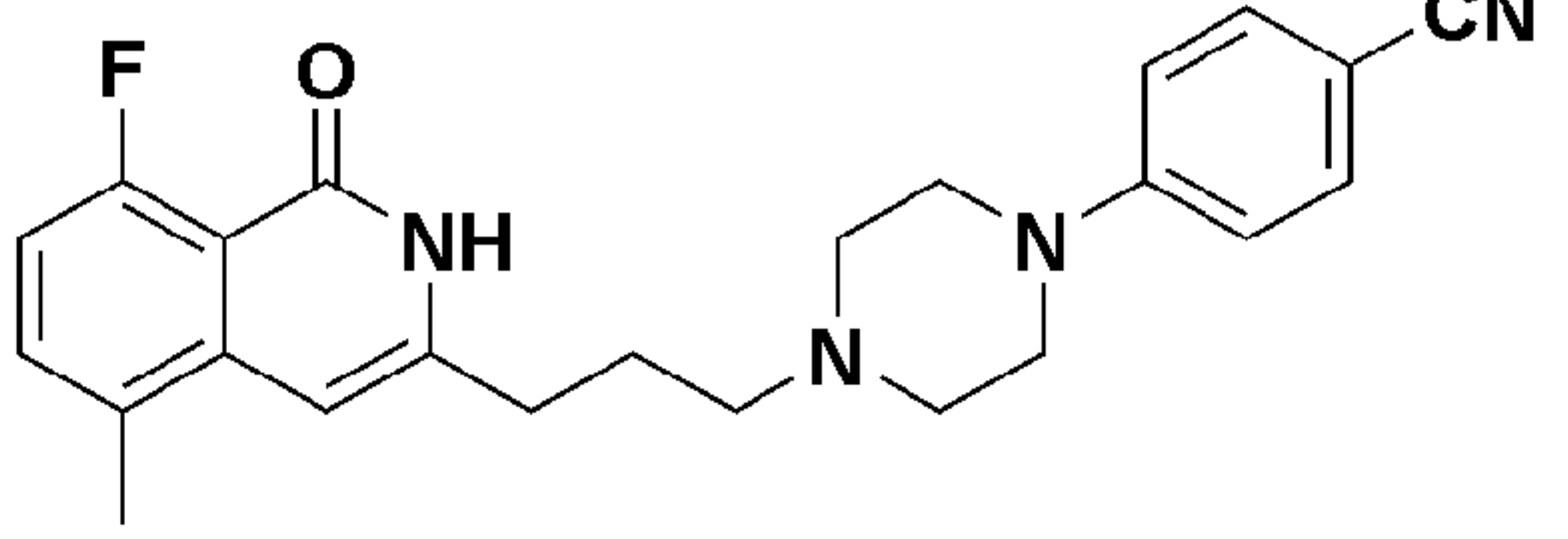
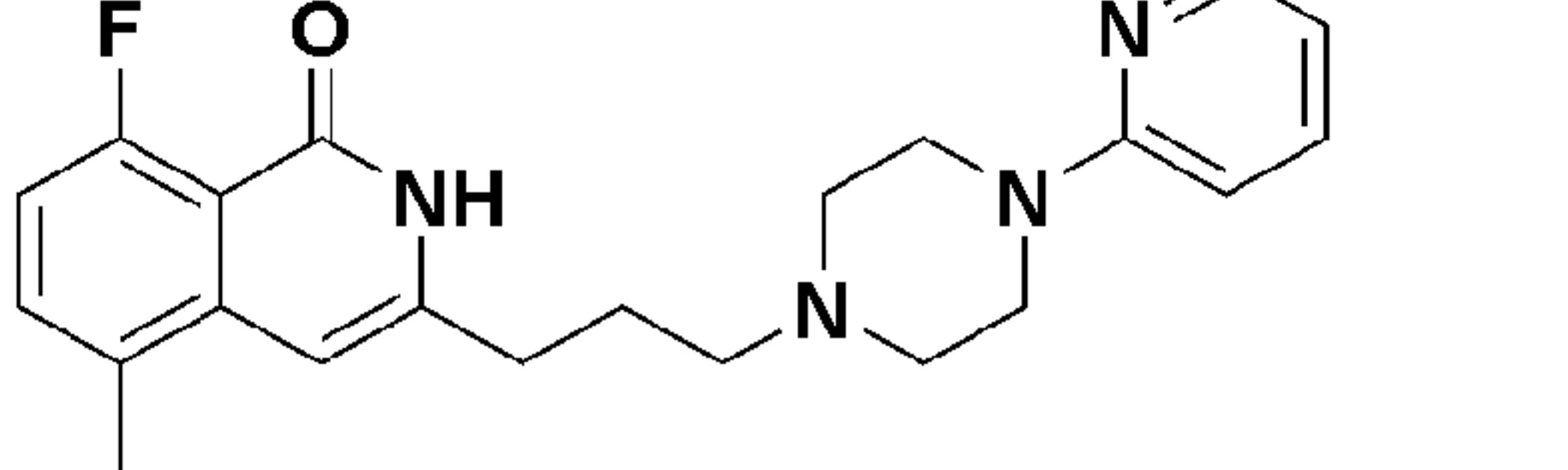
[2133]

[2134] 상기 실시예 1 내지 276에서 제조한 화합물의 화학구조를 하기 표 1에 나타냈다.

[2135] [표1]

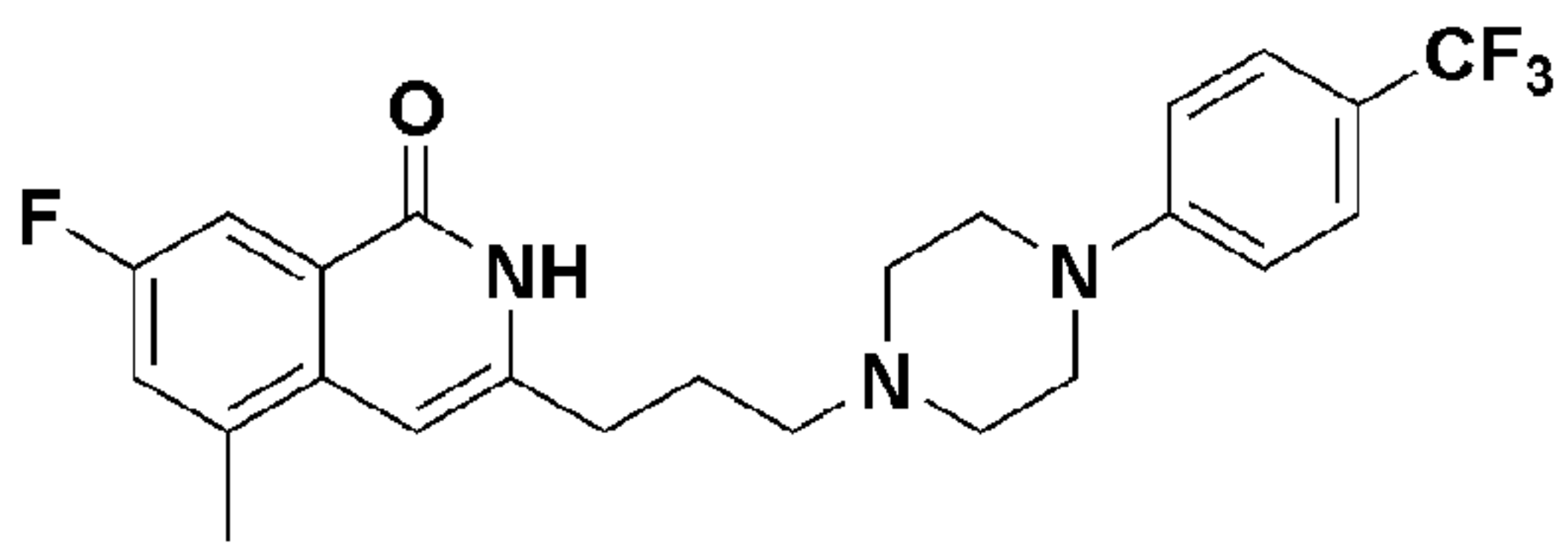
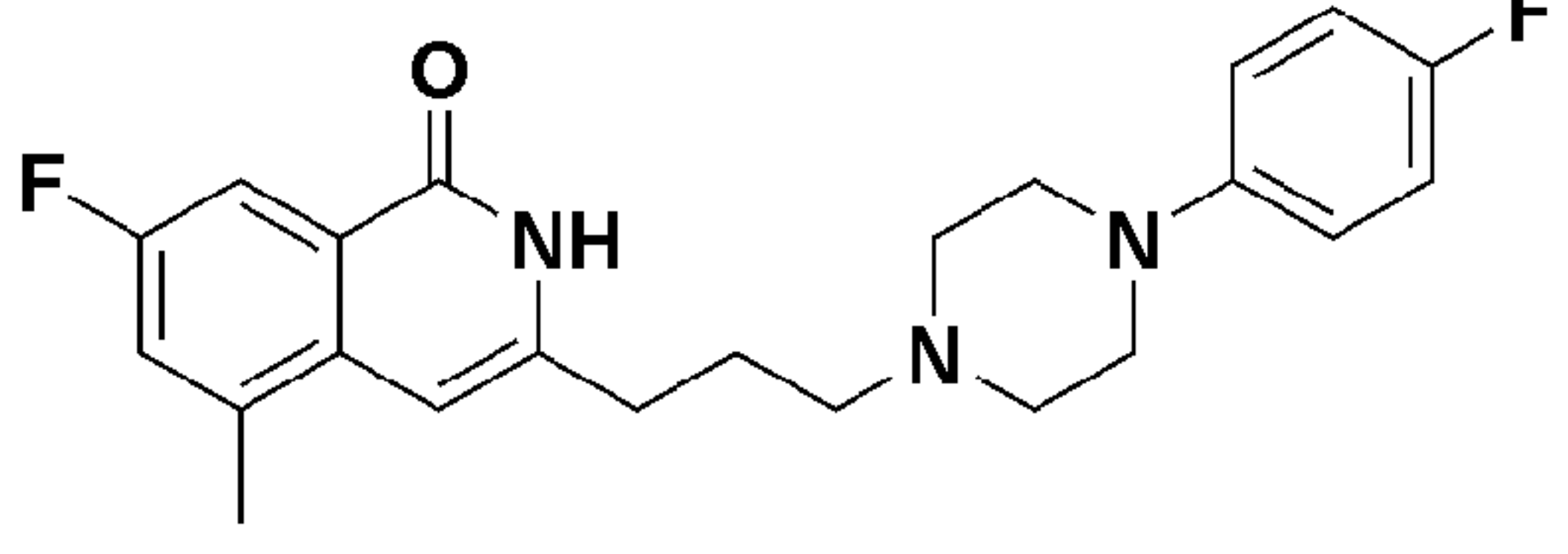
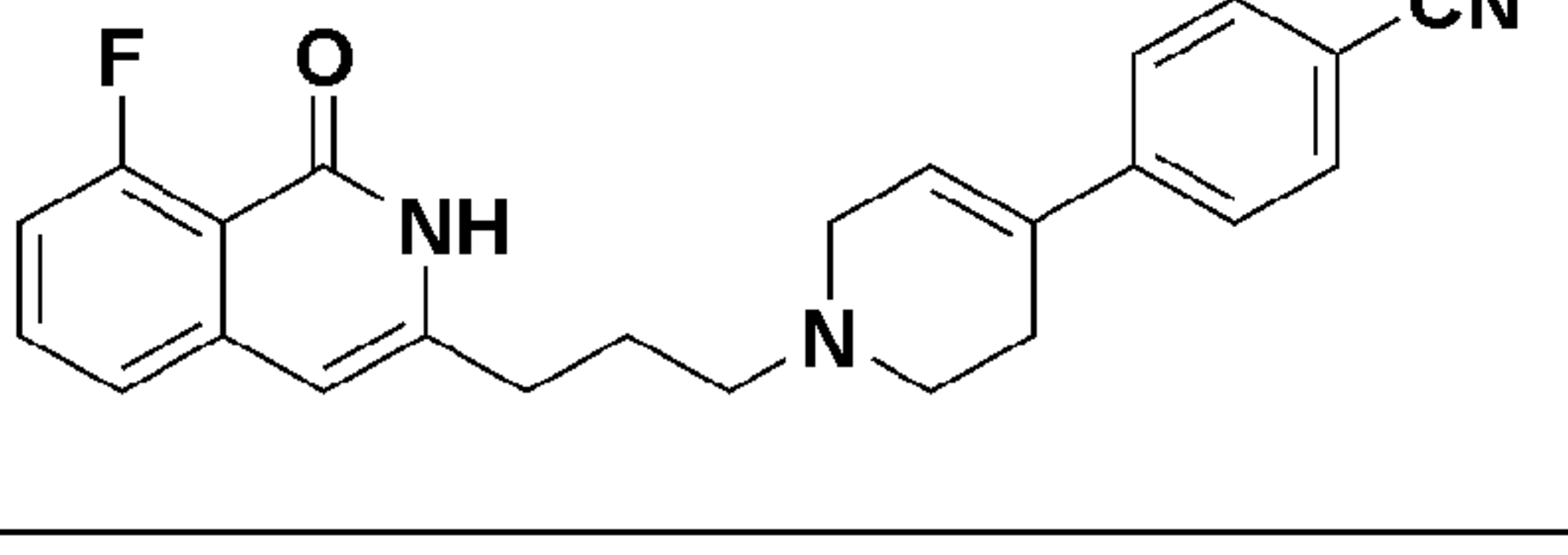
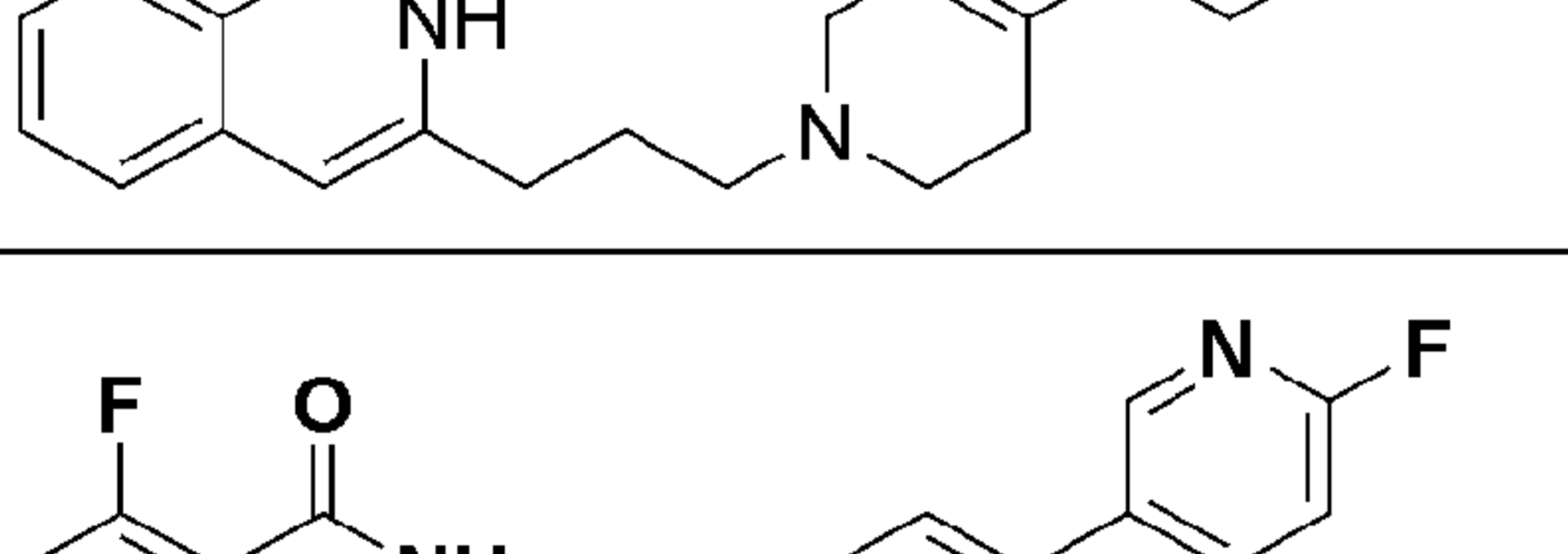
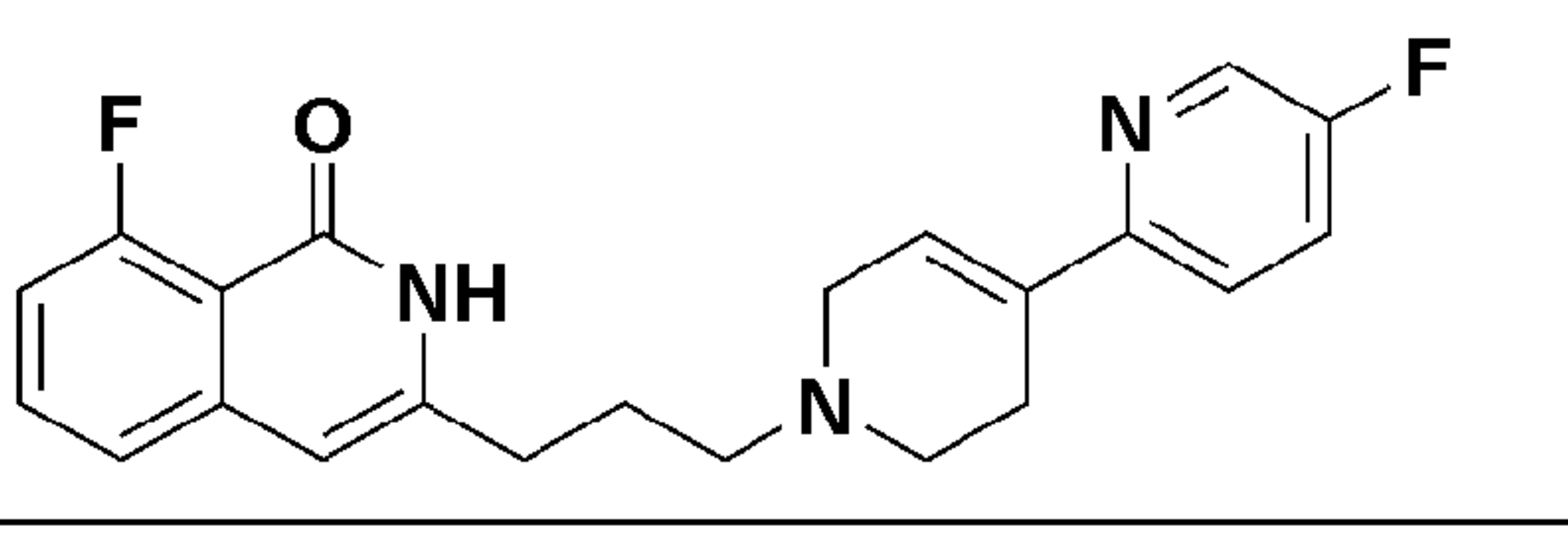
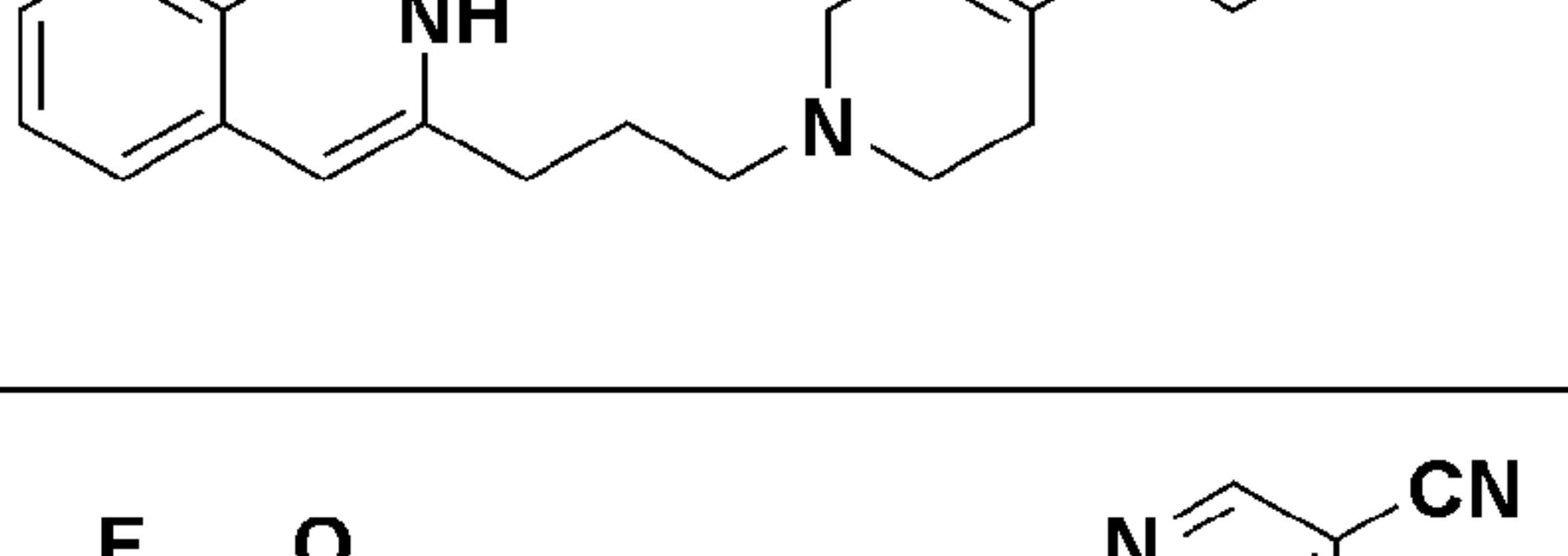
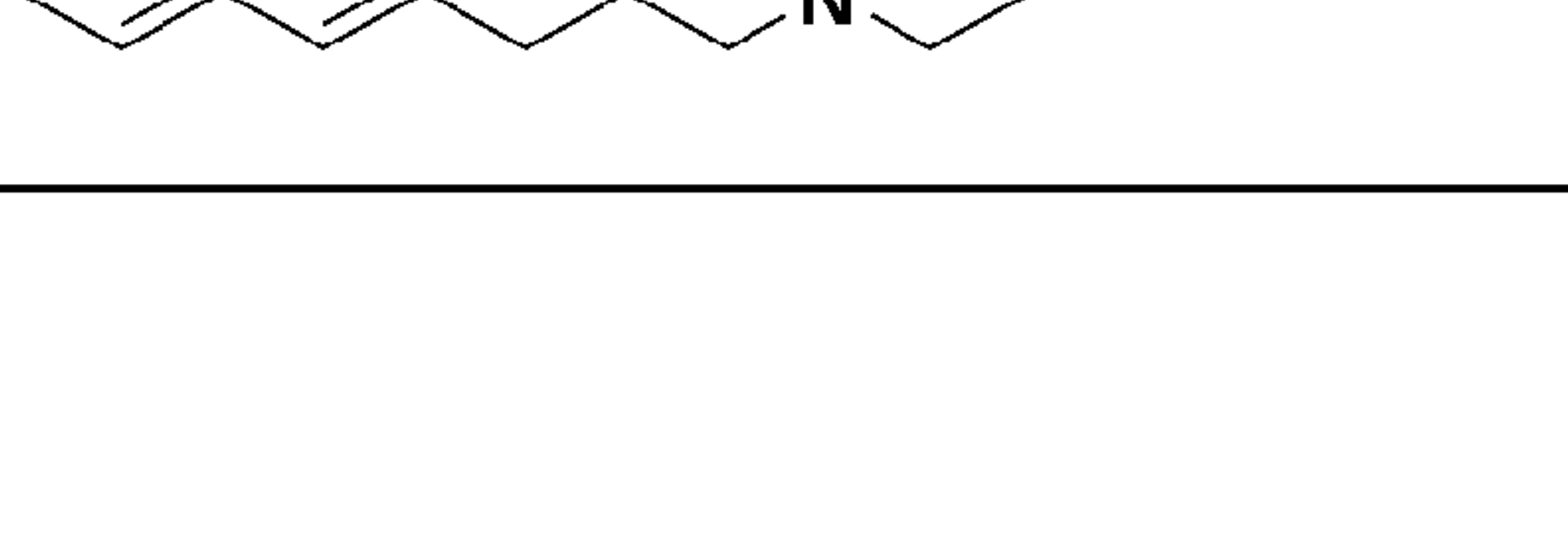
실시예		
1		4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
2		5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴
3		6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코니노니트릴
4		8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
5		2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
6		4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드
7		4-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴
8		4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴

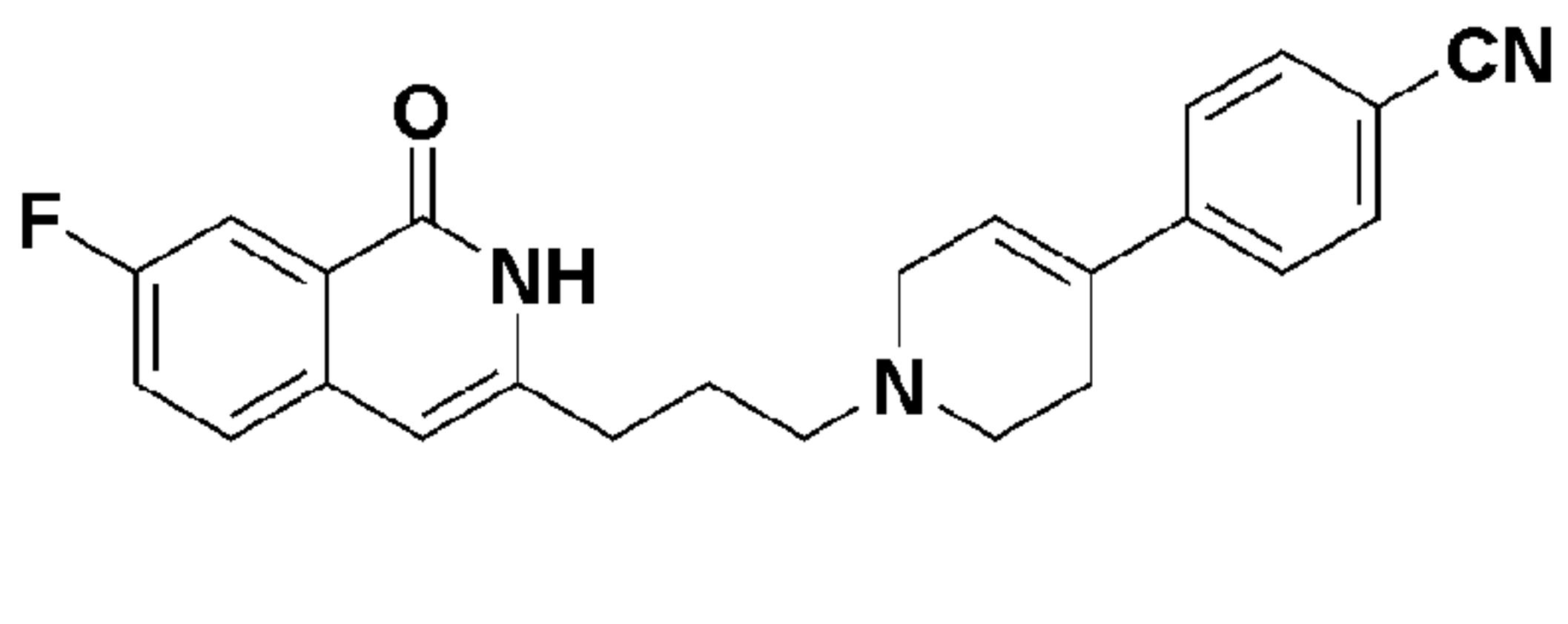
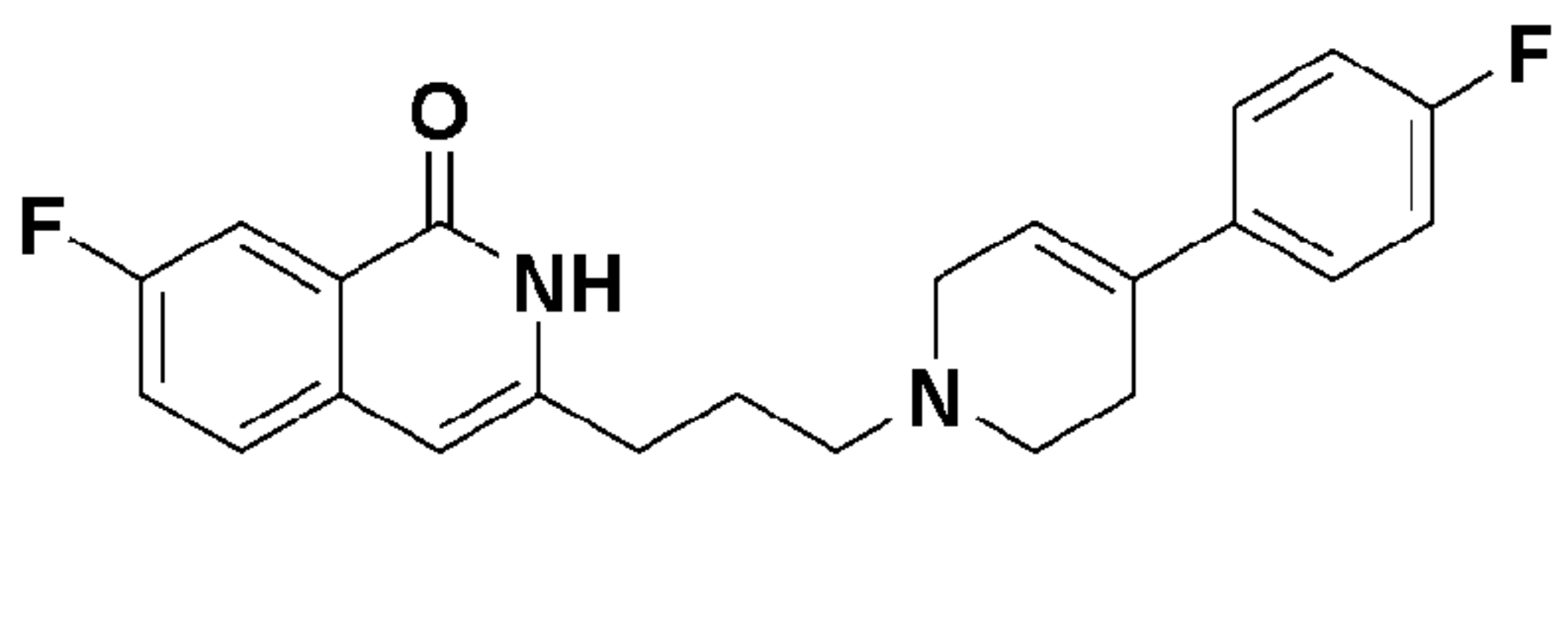
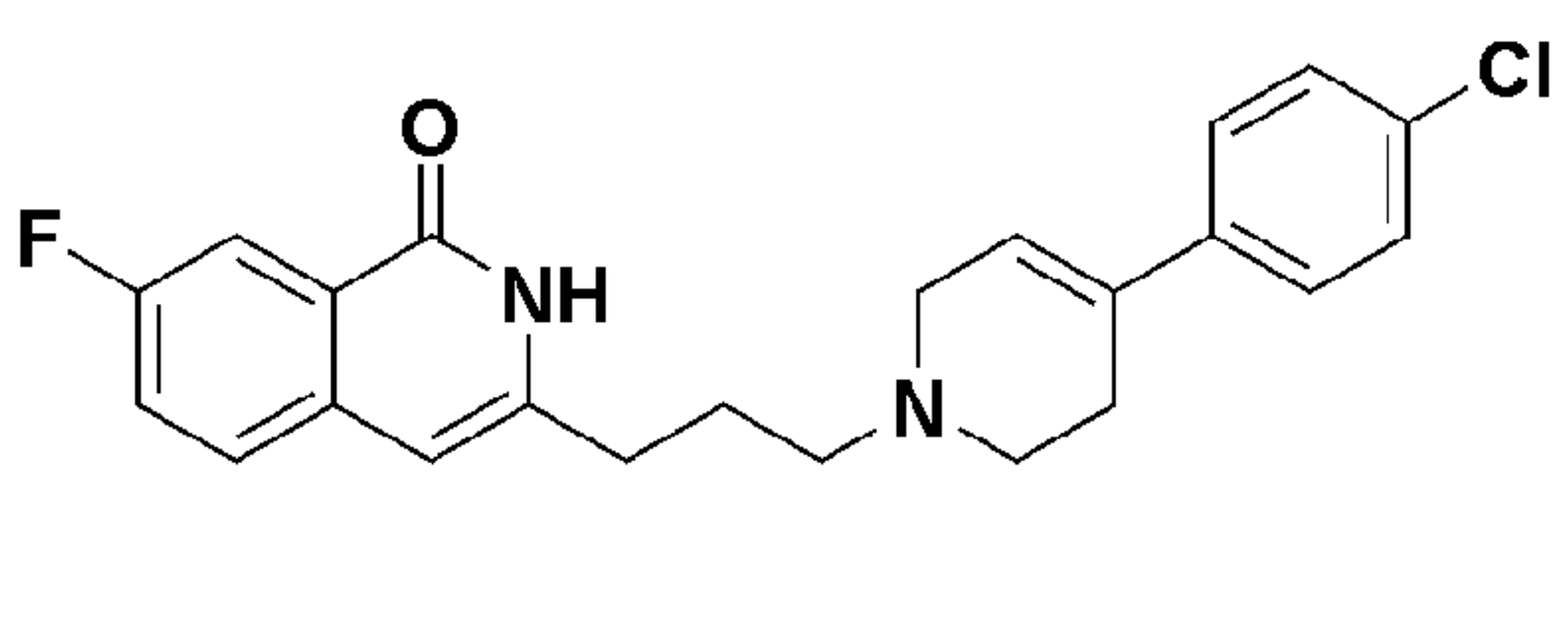
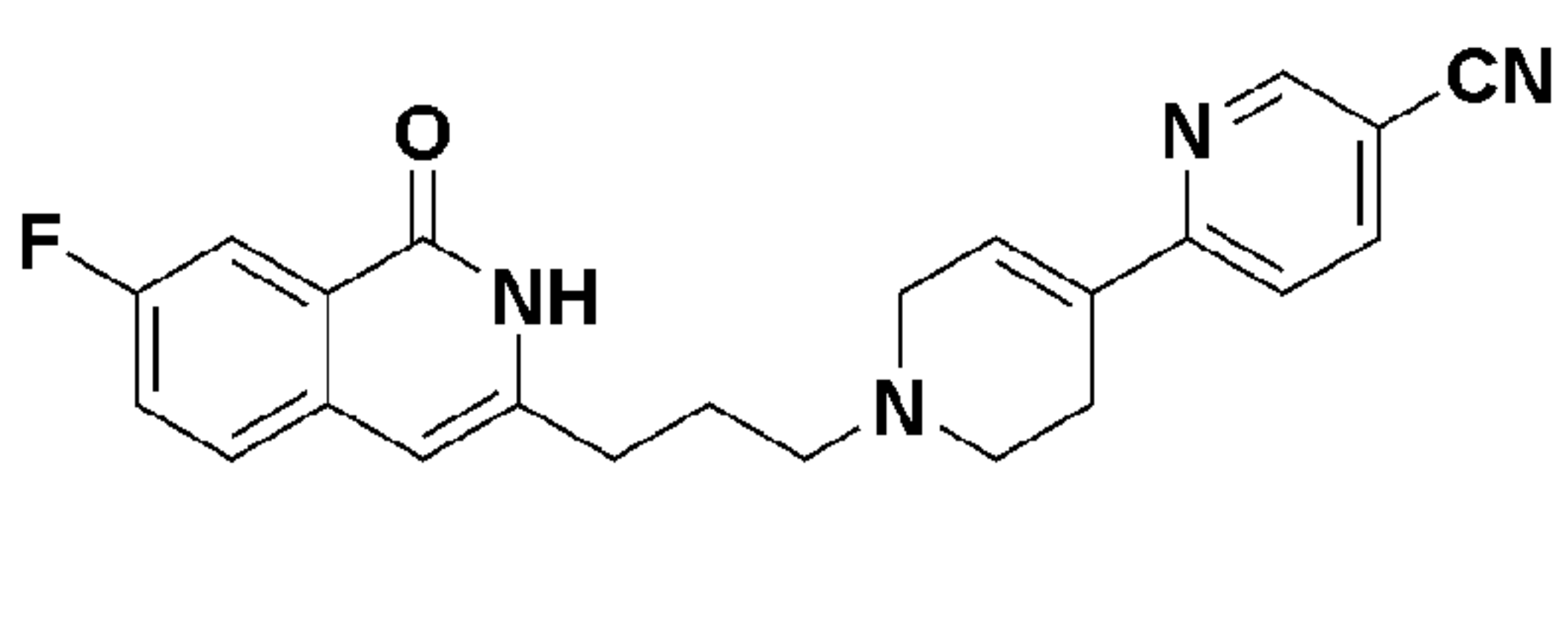
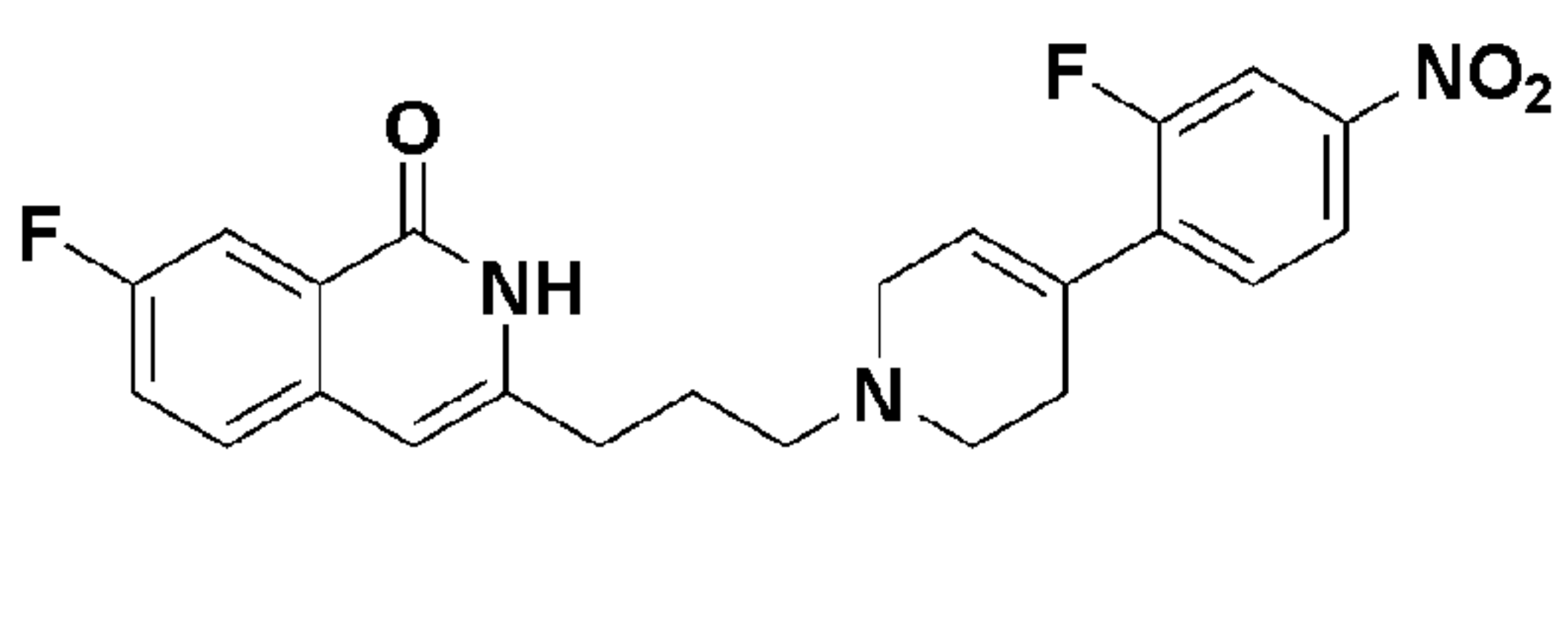
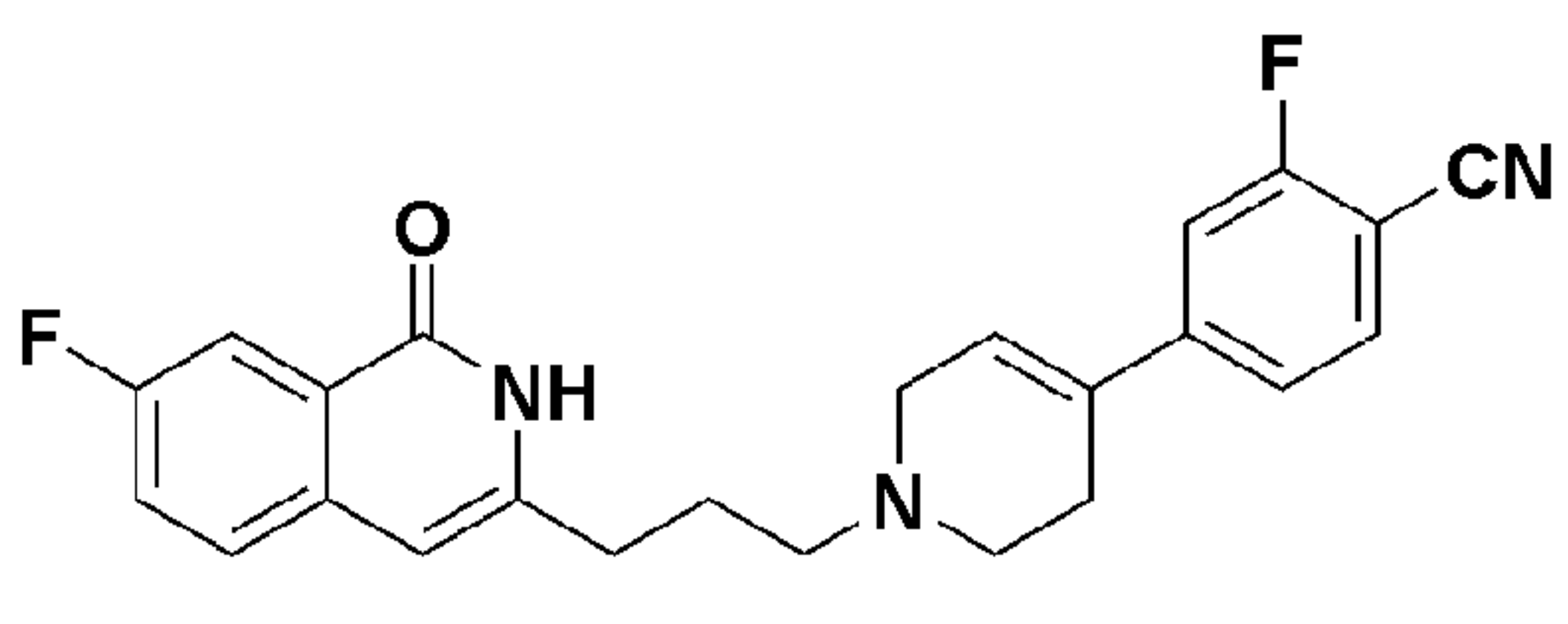
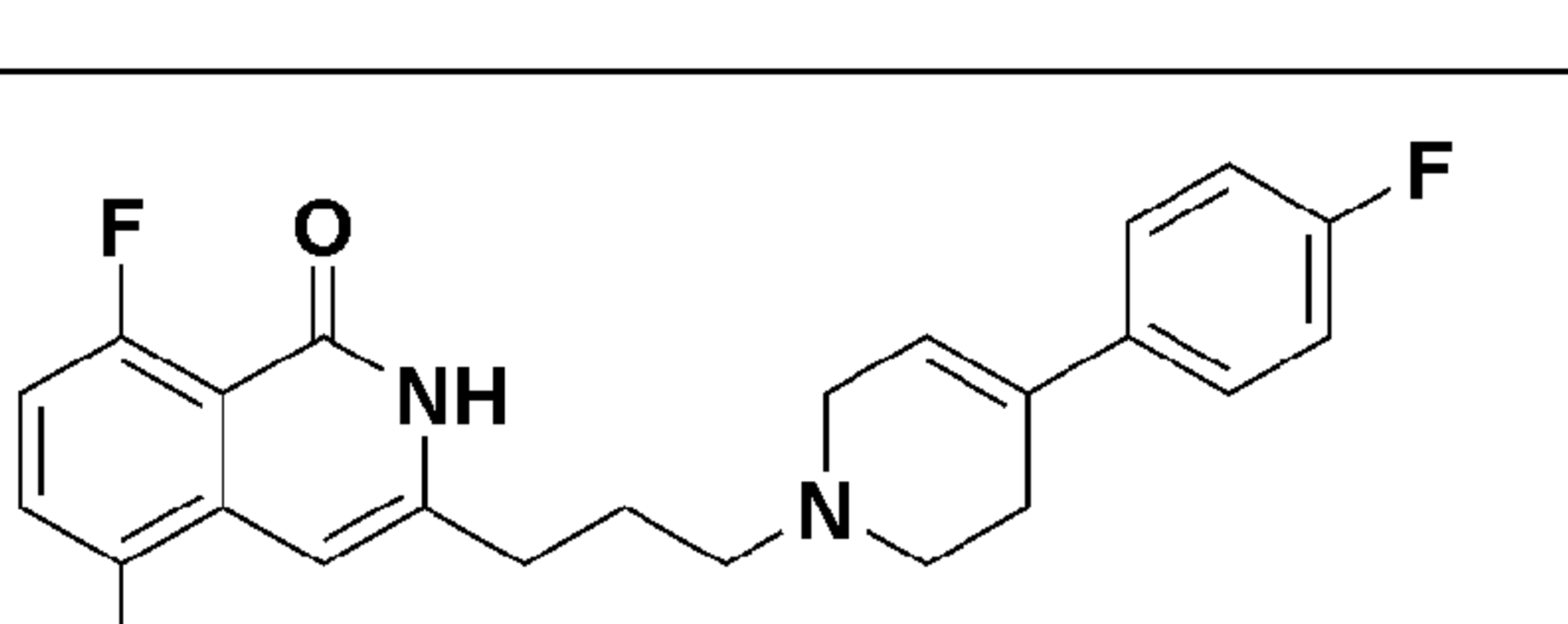
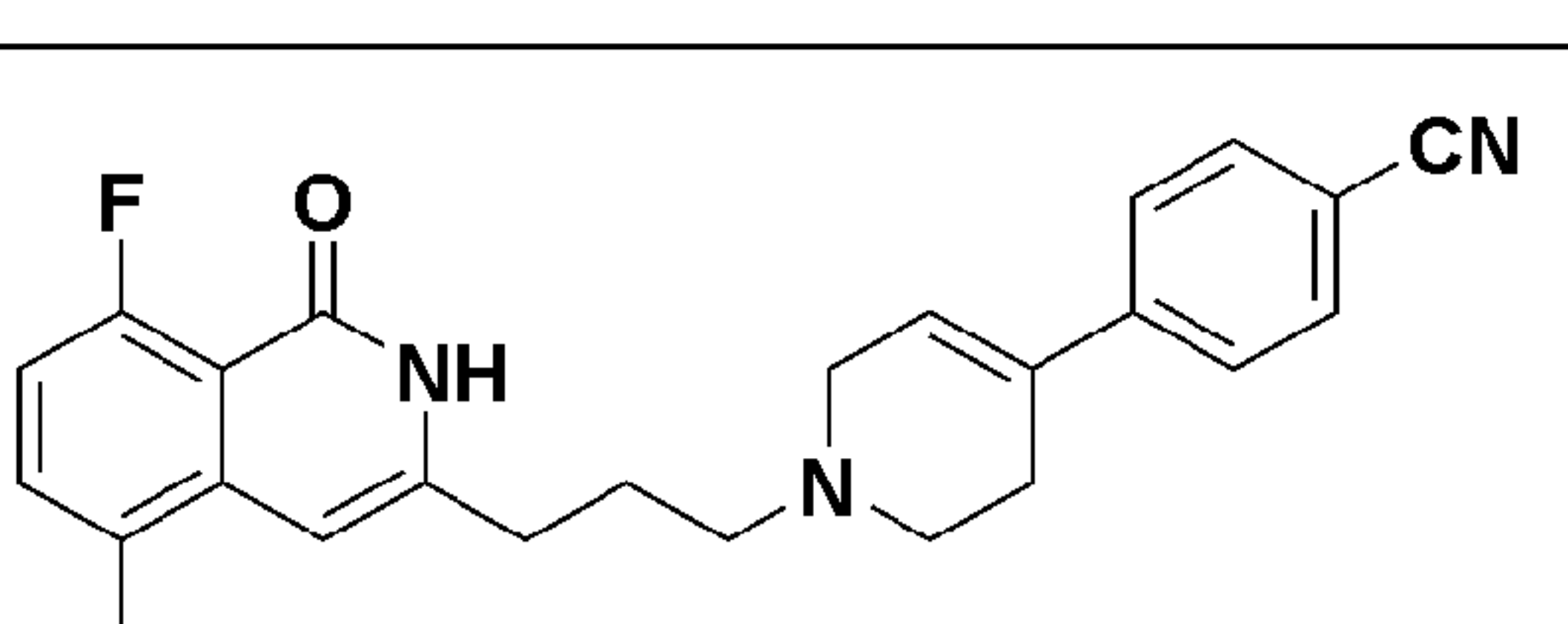
9		7-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
10		5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴
11		7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
12		7-플루오로-3-(3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
13		7-플루오로-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
14		7-플루오로-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
15		7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
16		7-플루오로-3-(3-(4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
17		3-(3-(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온

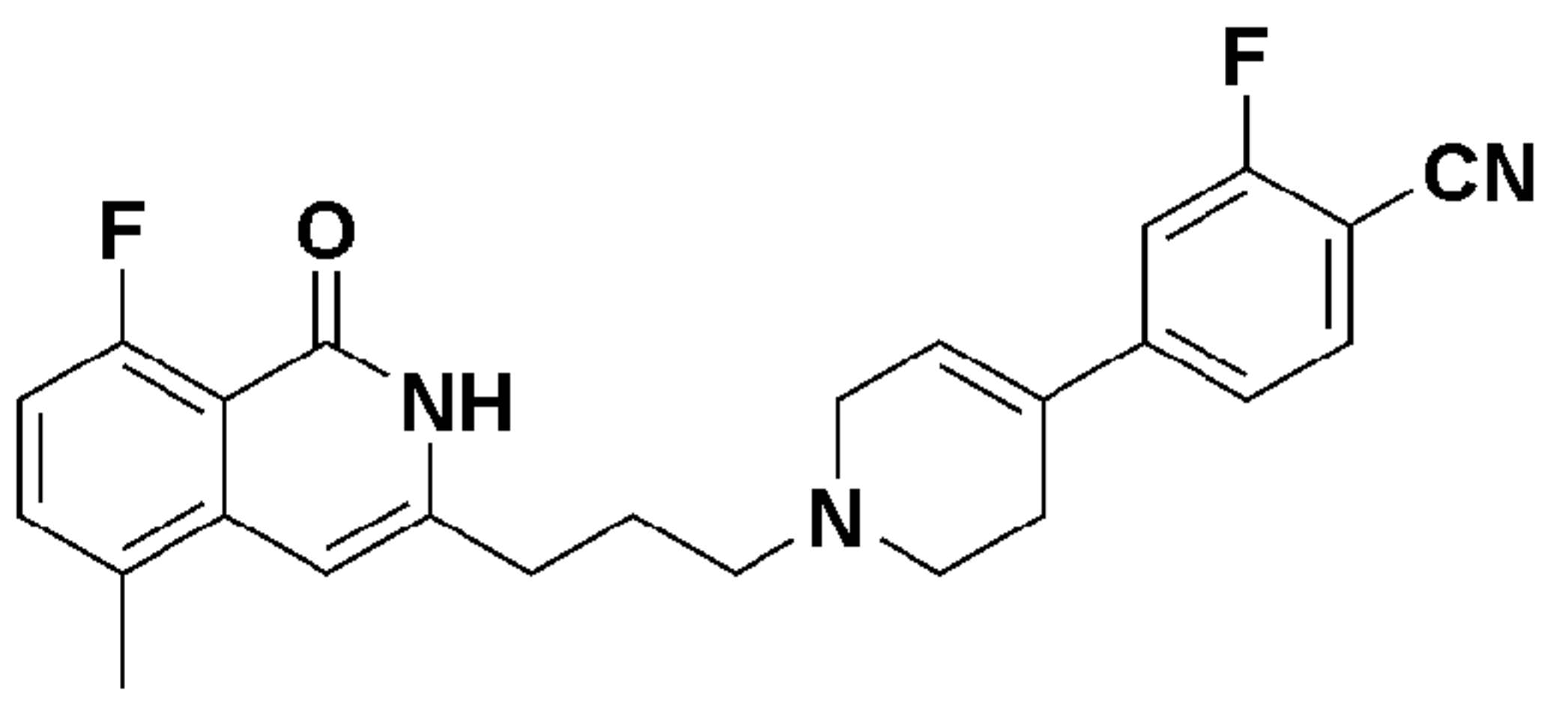
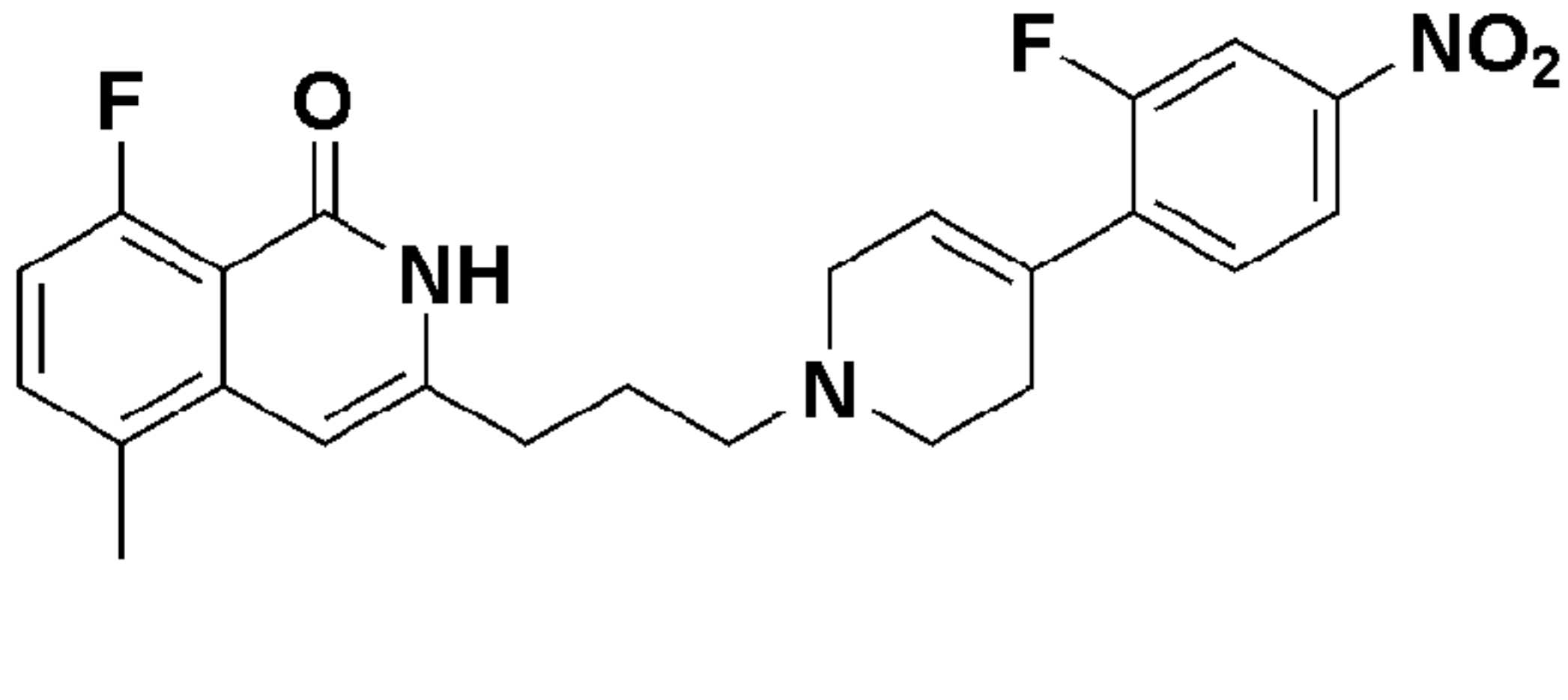
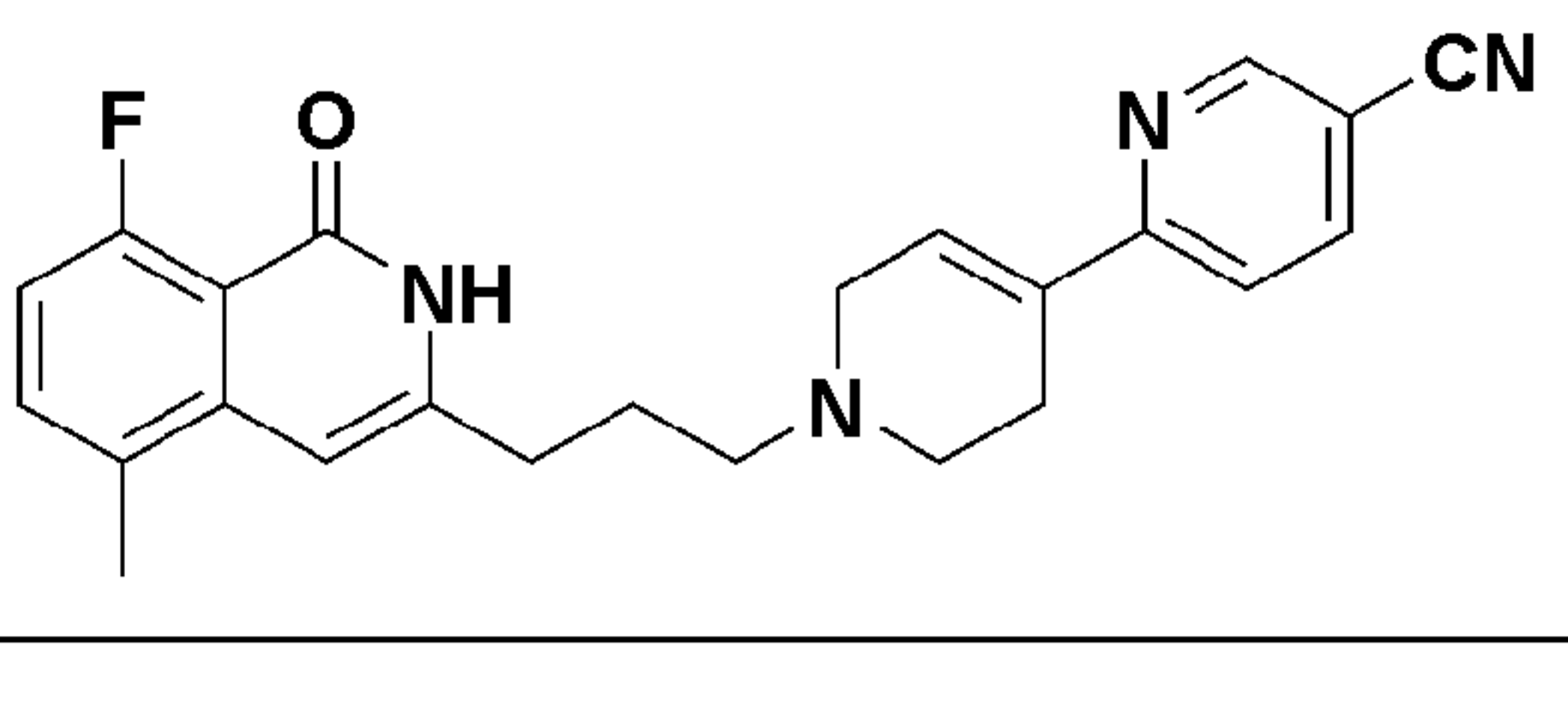
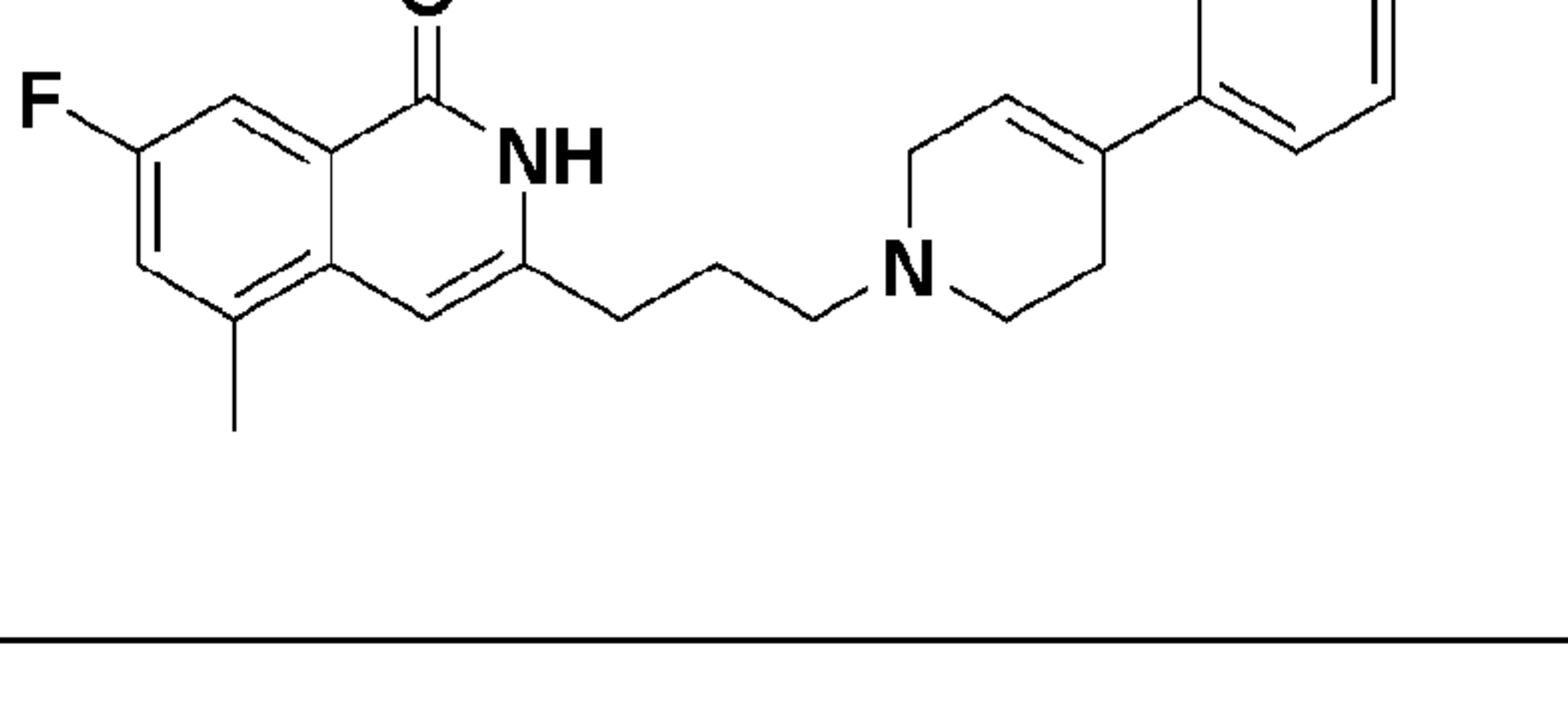
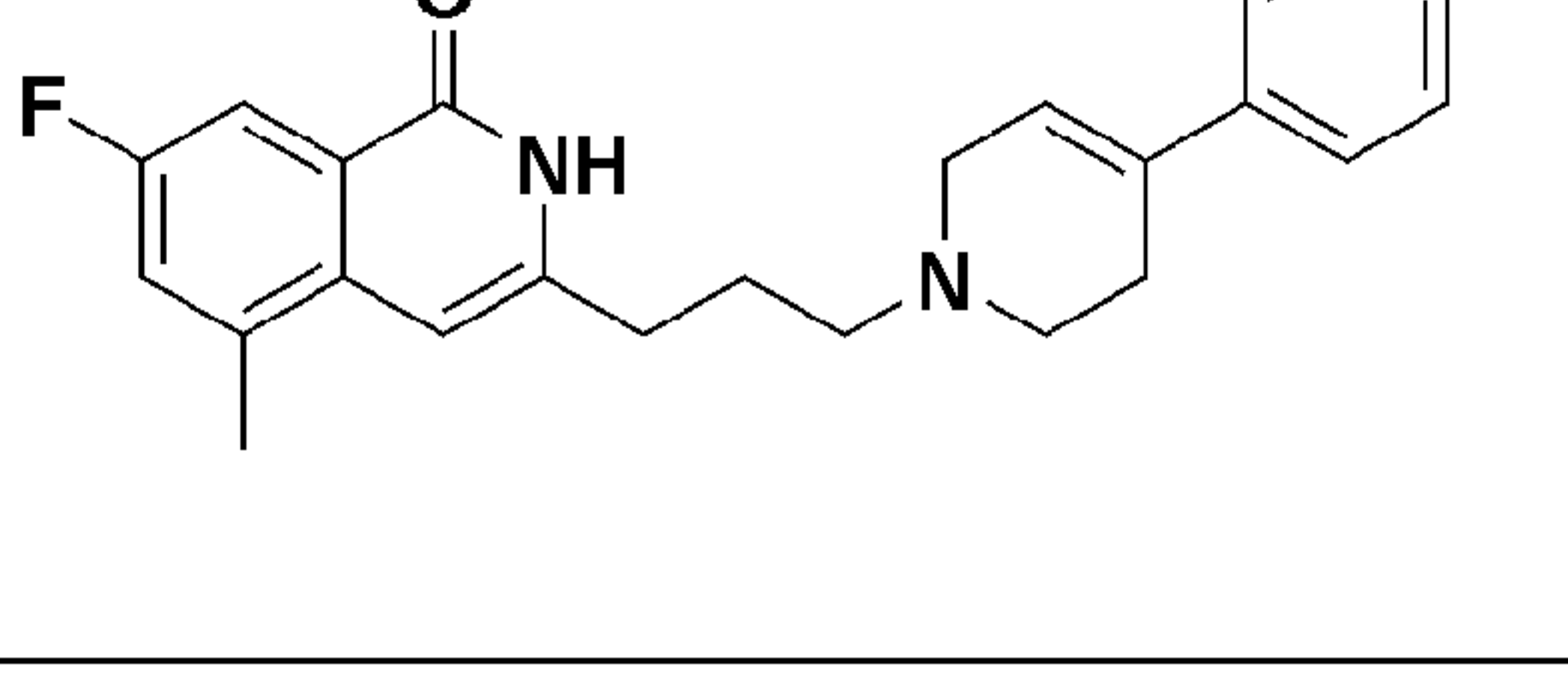
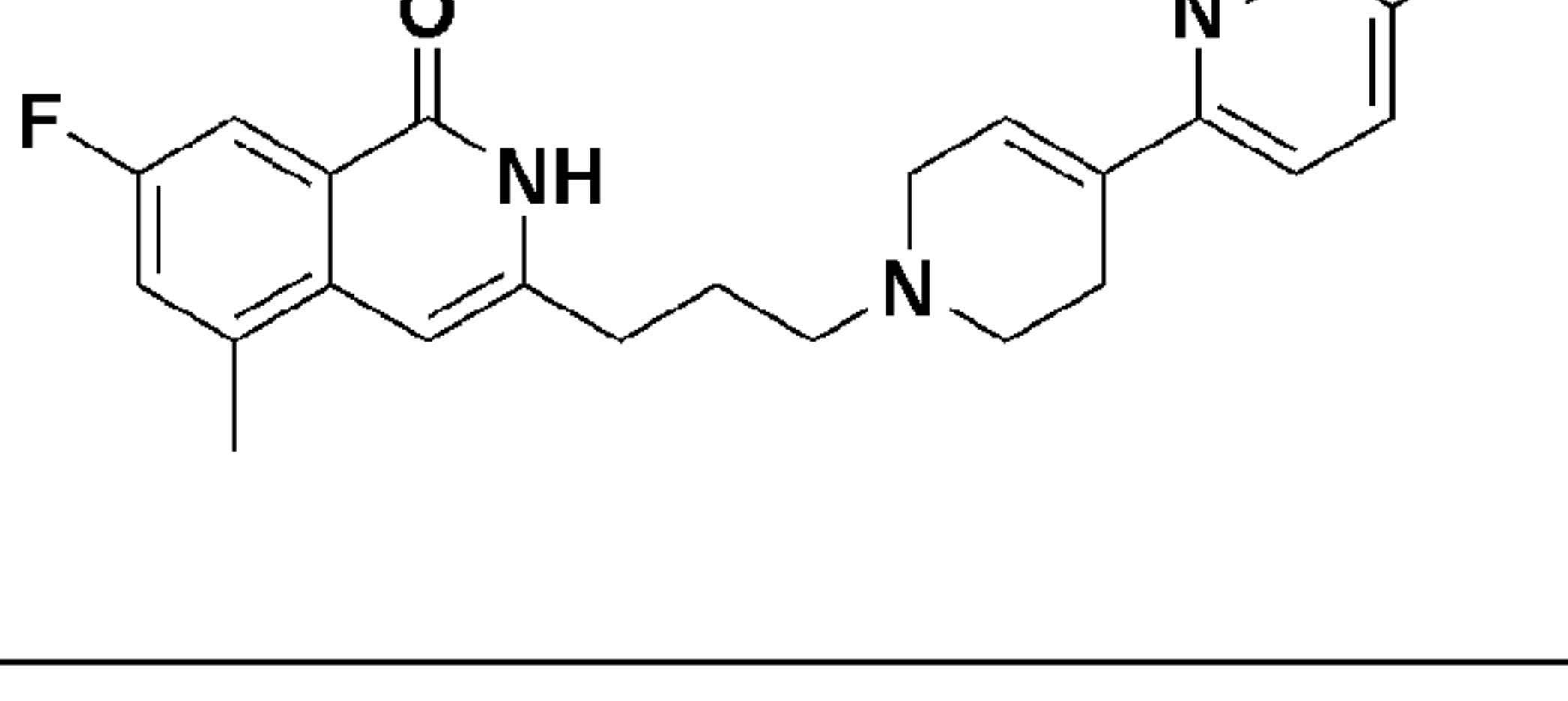
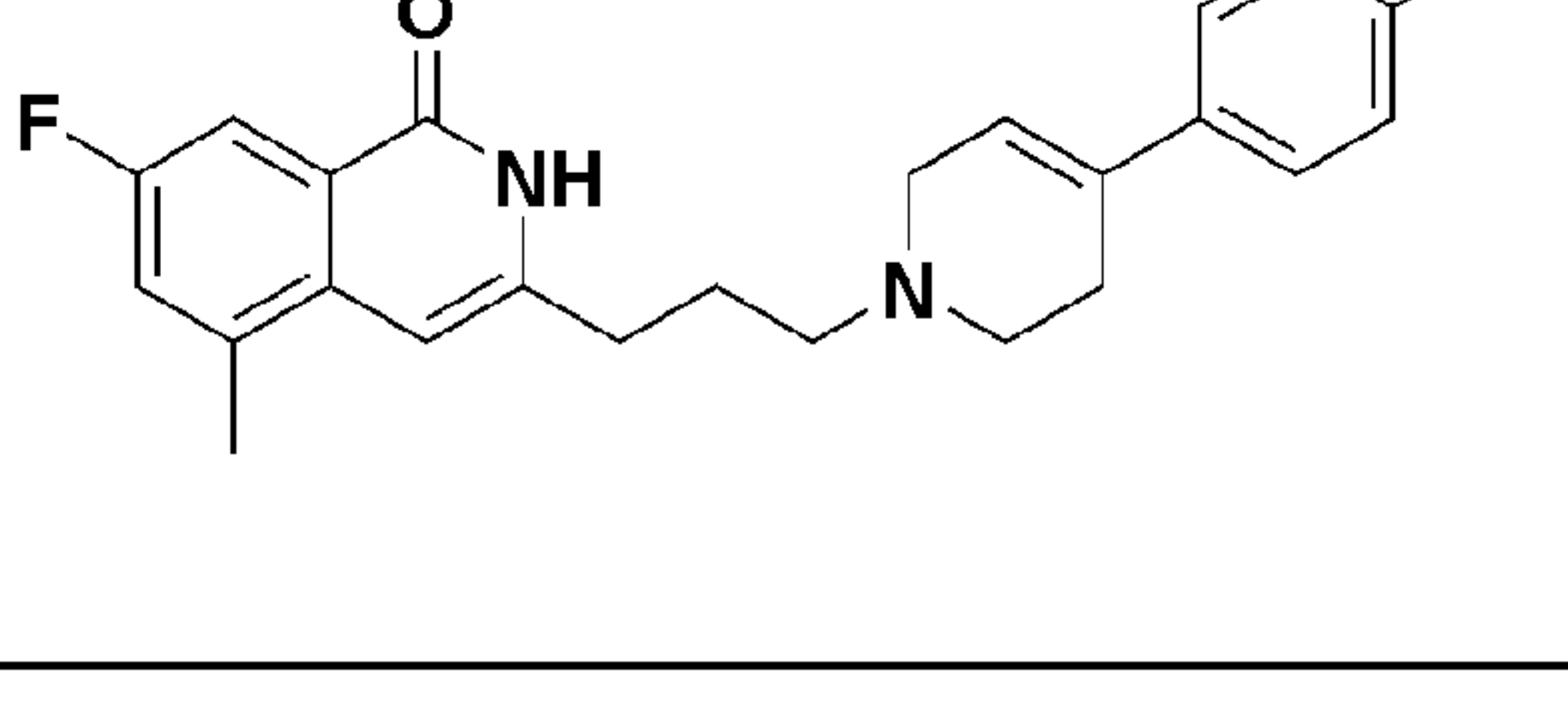
18		메틸 3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디 히드로이소퀴놀린-3-일)프로필) 피페라진-1-일)벤조에이트
19		3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디 히드로이소퀴놀린-3-일)프로필) 피페라진-1-일)벤조익엑시드
20		N-(3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2- -디히드로이소퀴놀린-3-일)프로 필)피페라진-1-일)페닐)아세트아 미드
21		5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥 소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일) 프로필)피페라진-1-일)피콜리노 니트릴
22		6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥 소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일) 프로필)피페라진-1-일)니코티노 니트릴
23		4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥 소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일) 프로필)피페라진-1-일)벤조니트 릴
24		8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리 딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이 소퀴놀린-1(2H)-온

25		8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
26		3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
27		3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
28		2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
29		8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
30		8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(5-메틸티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
31		(R)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

32		(S)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
33		3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
34		4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
35		5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴
36		6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴
37		3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
38		2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴

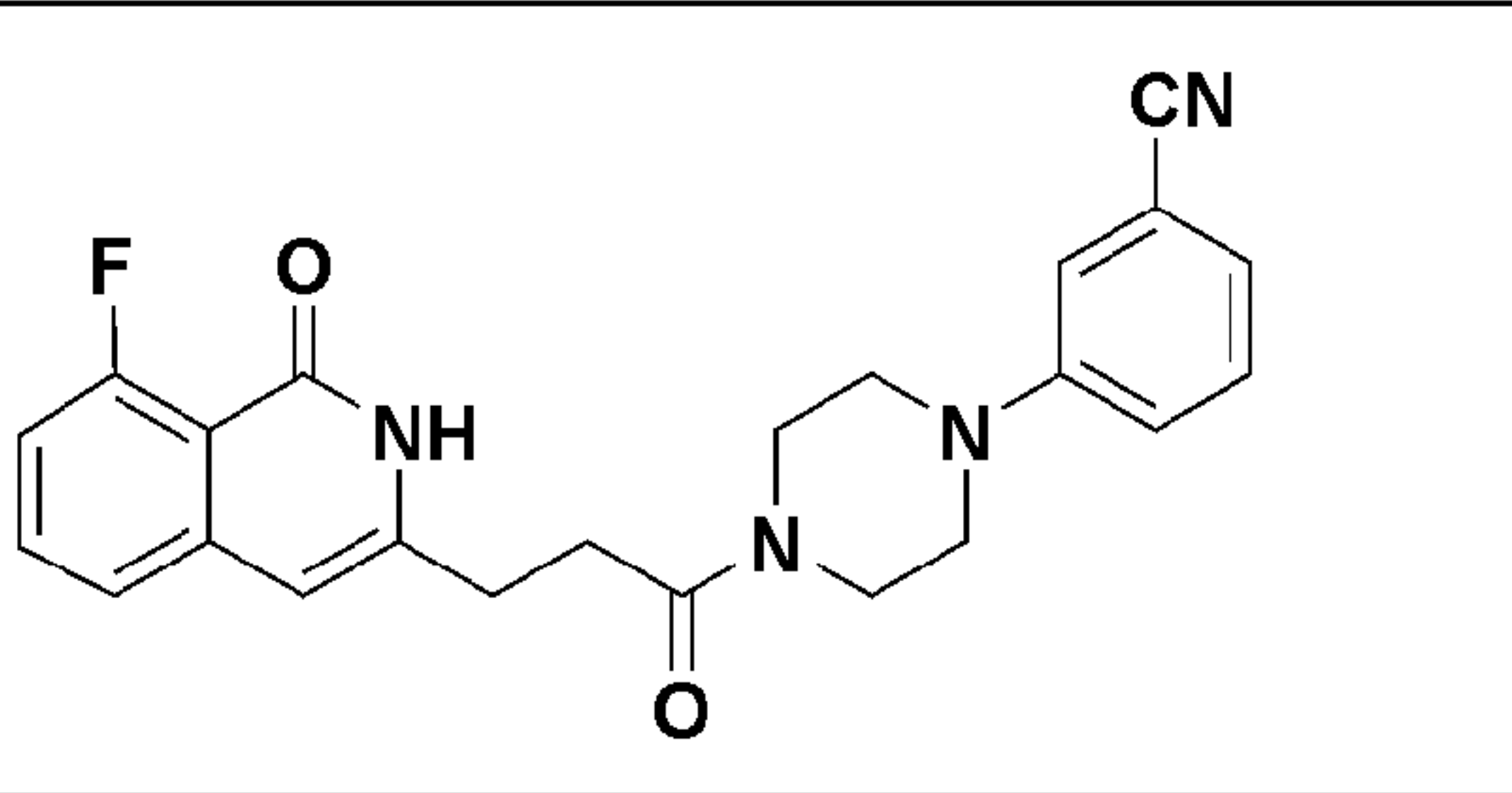
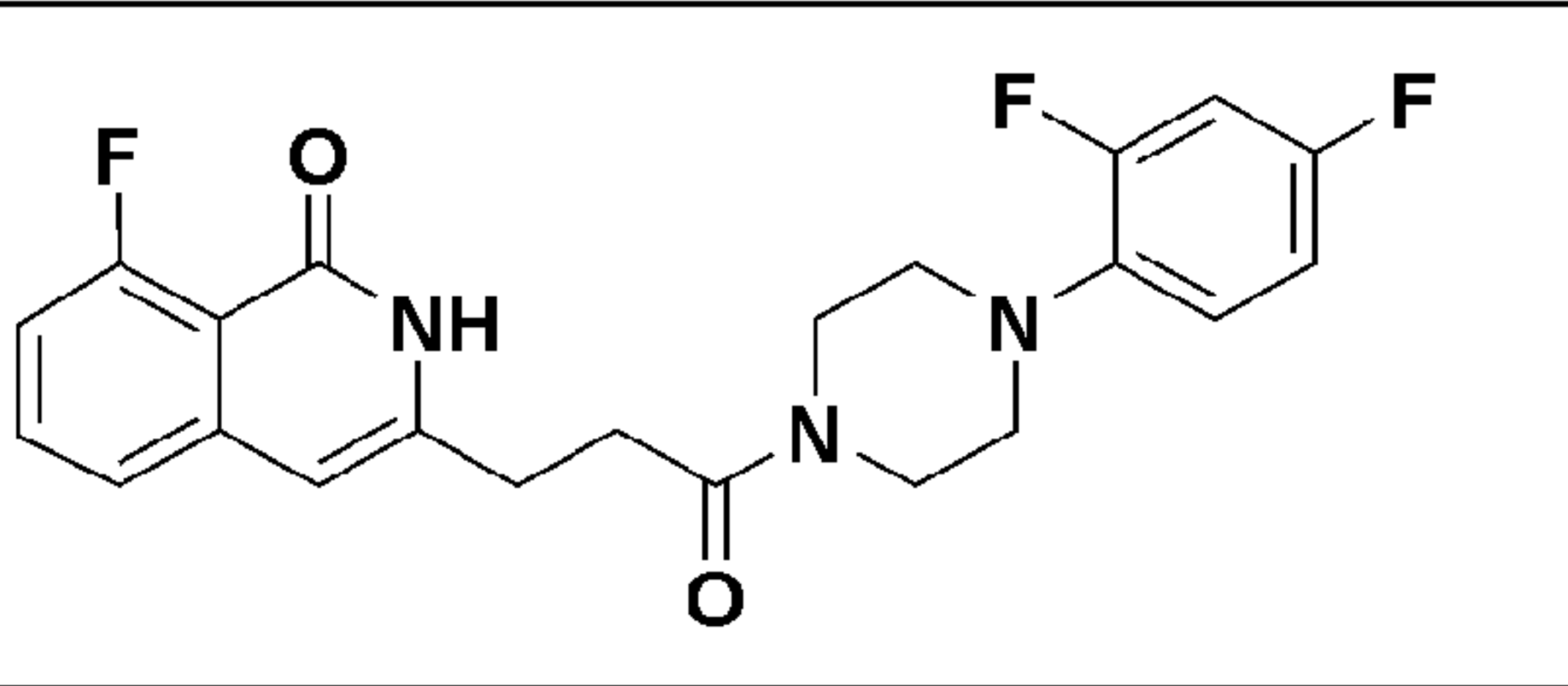
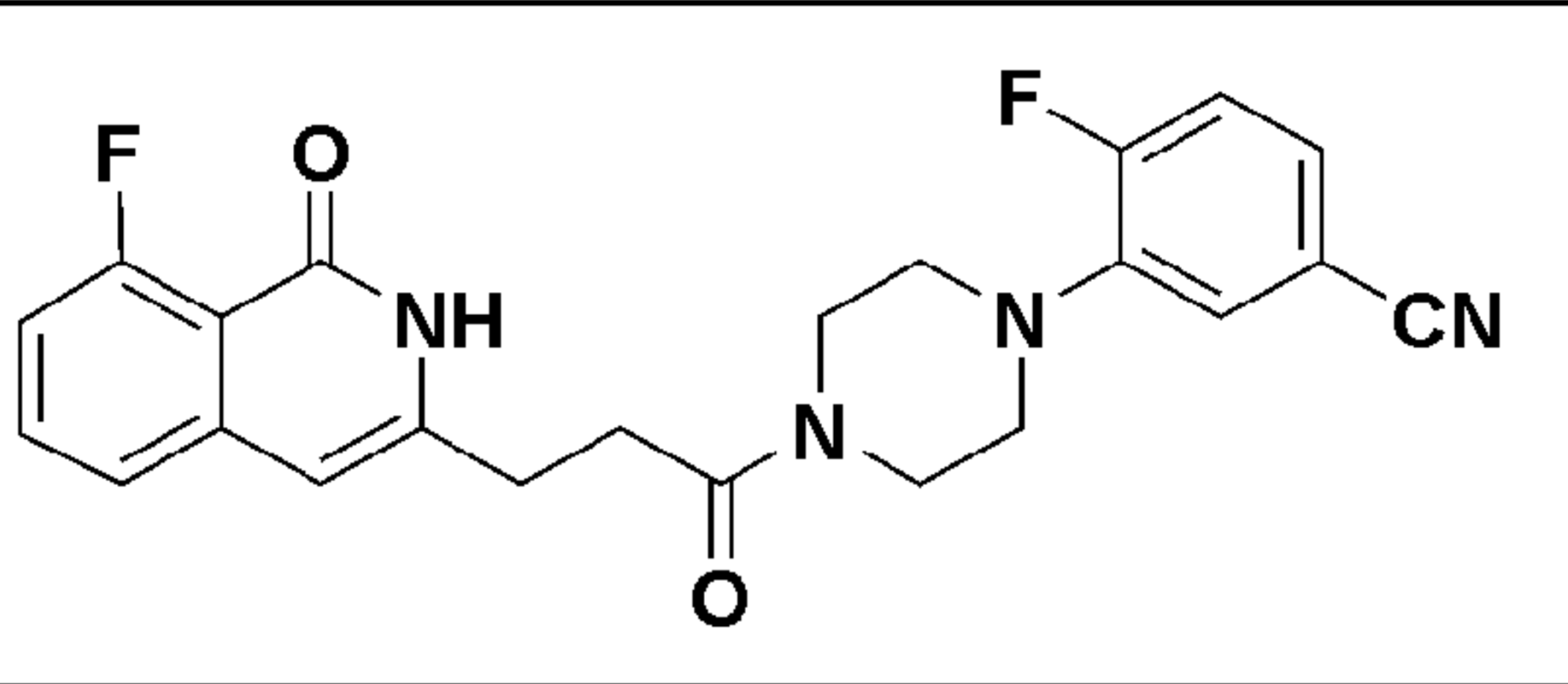
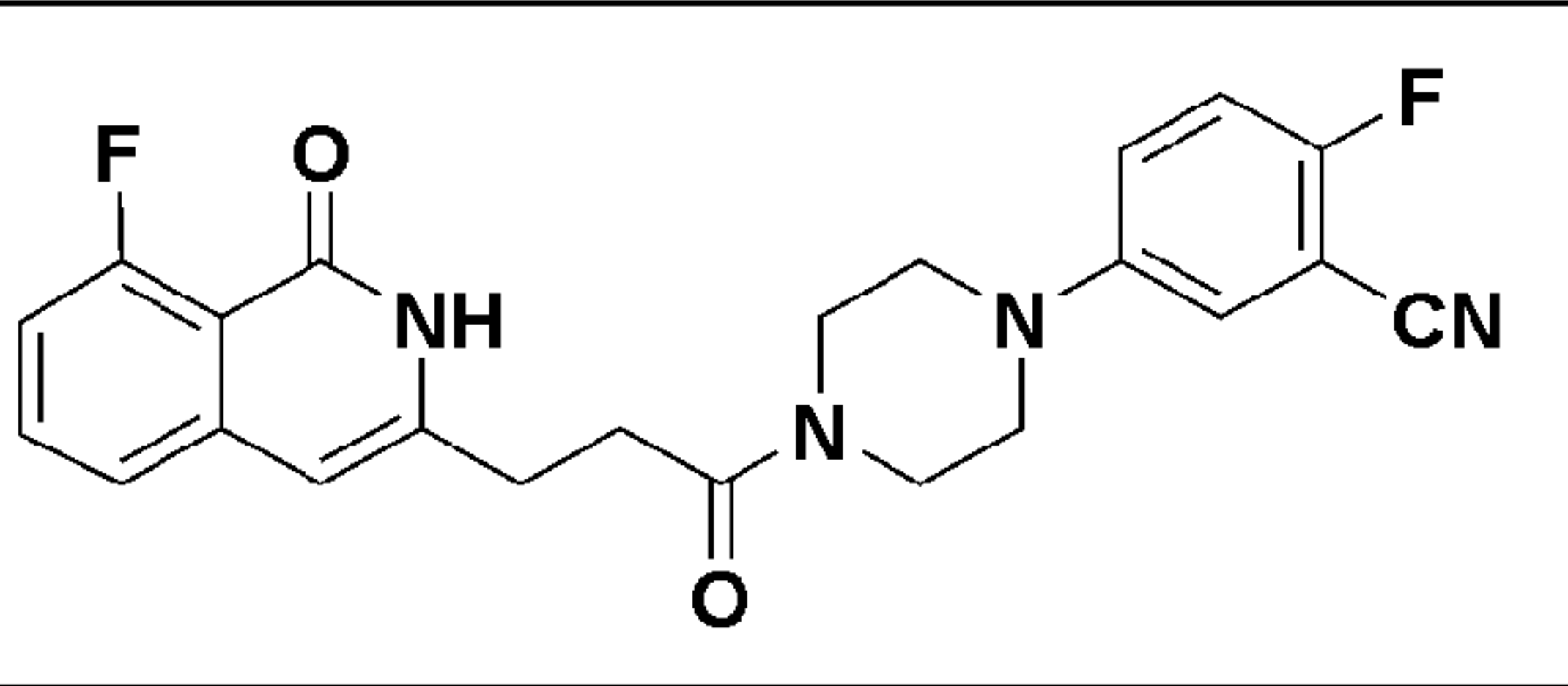
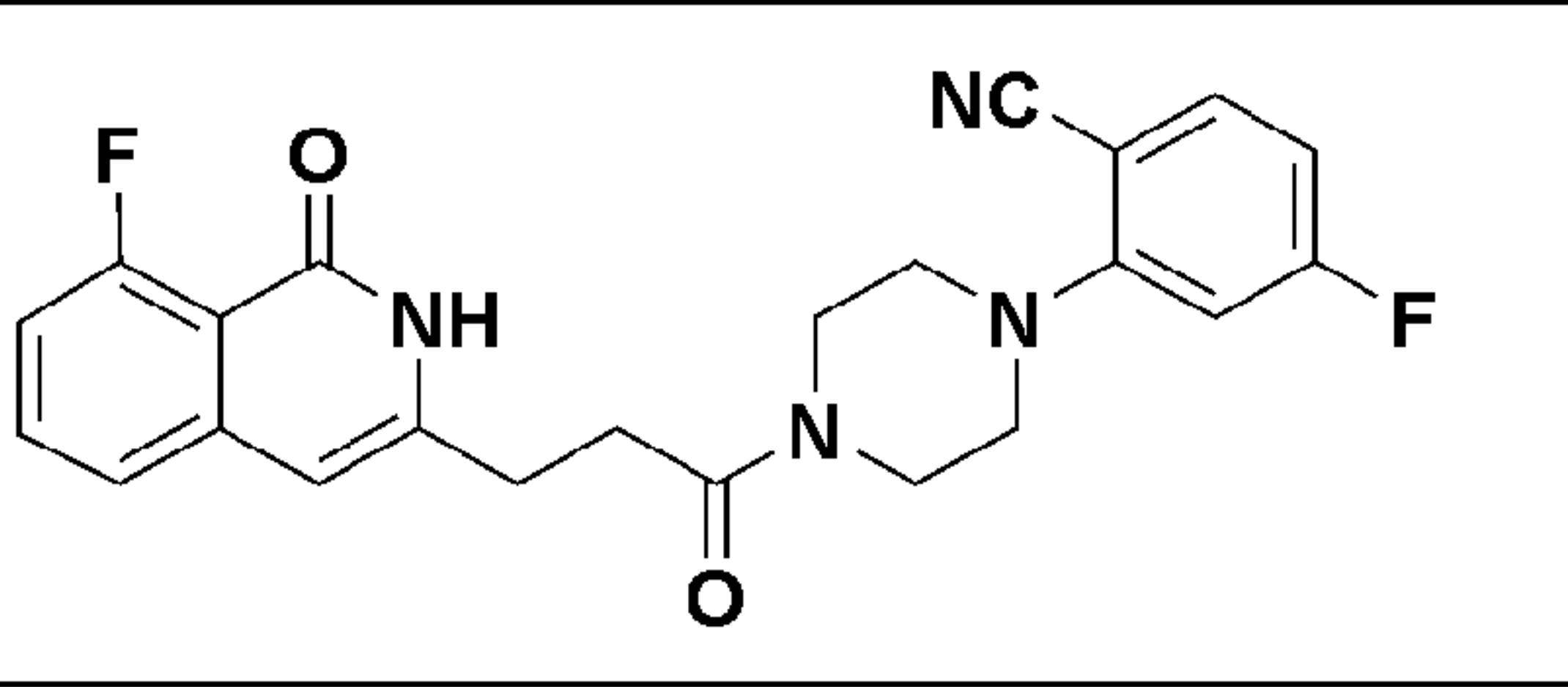
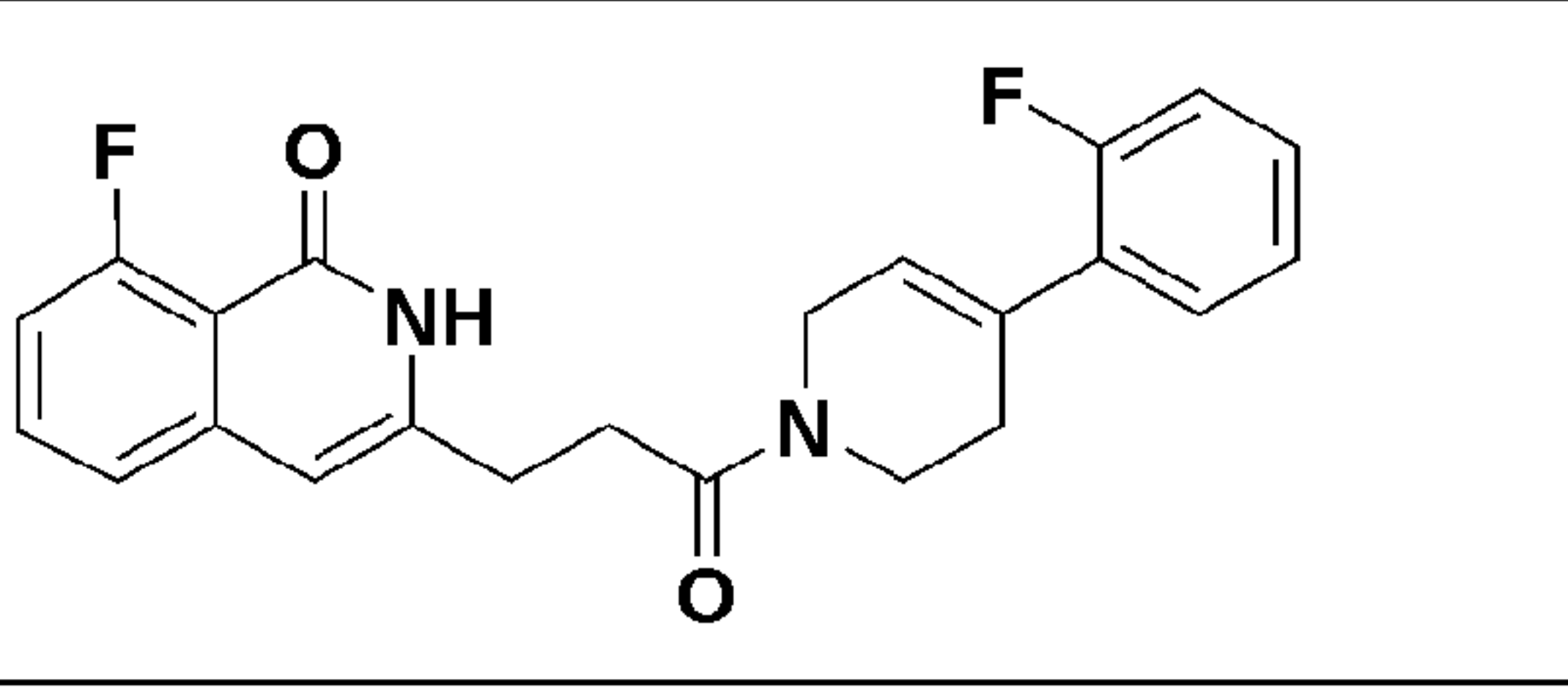
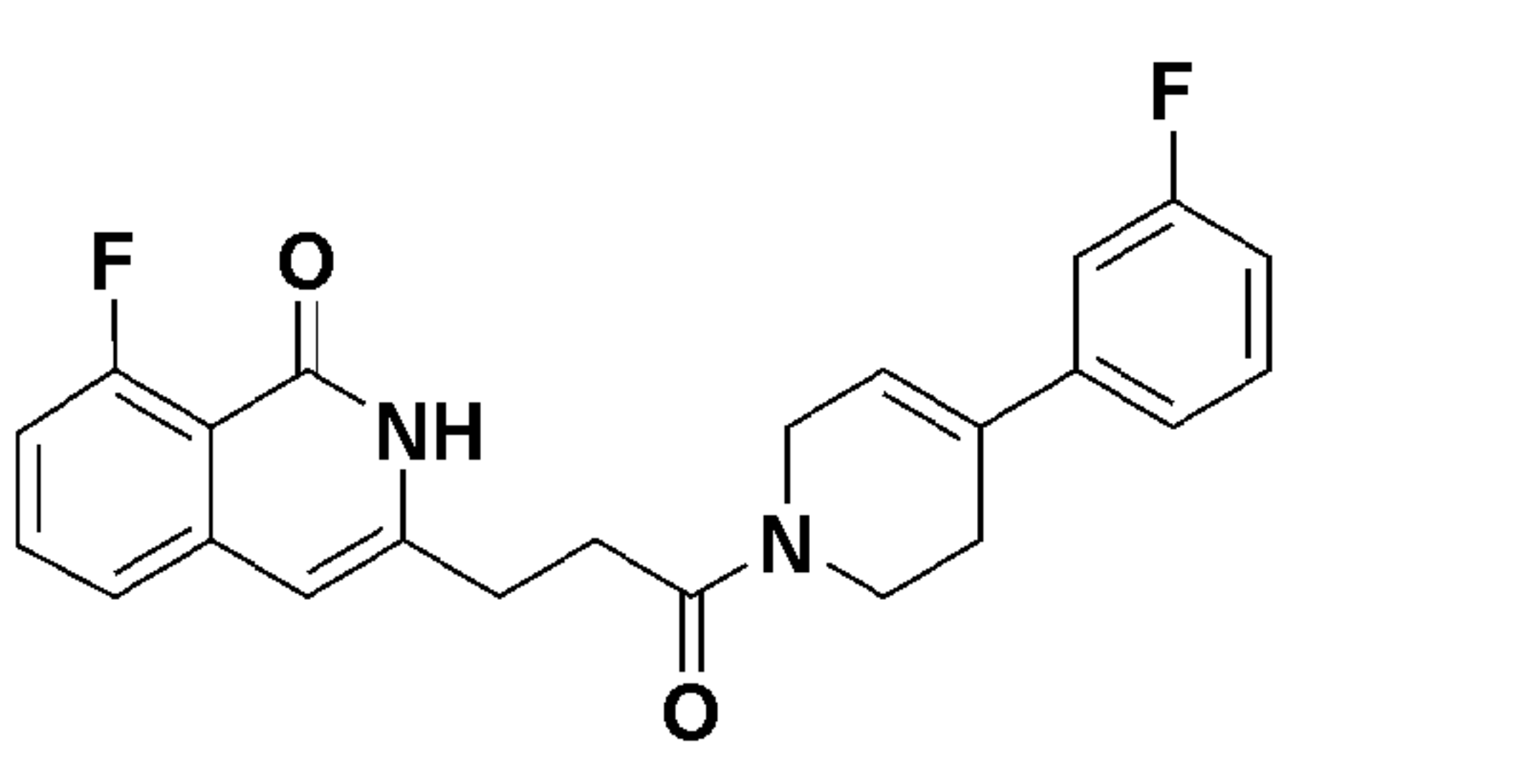
39		7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
40		7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
41		4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
42		8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
43		8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
44		8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
45		8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
46		1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴

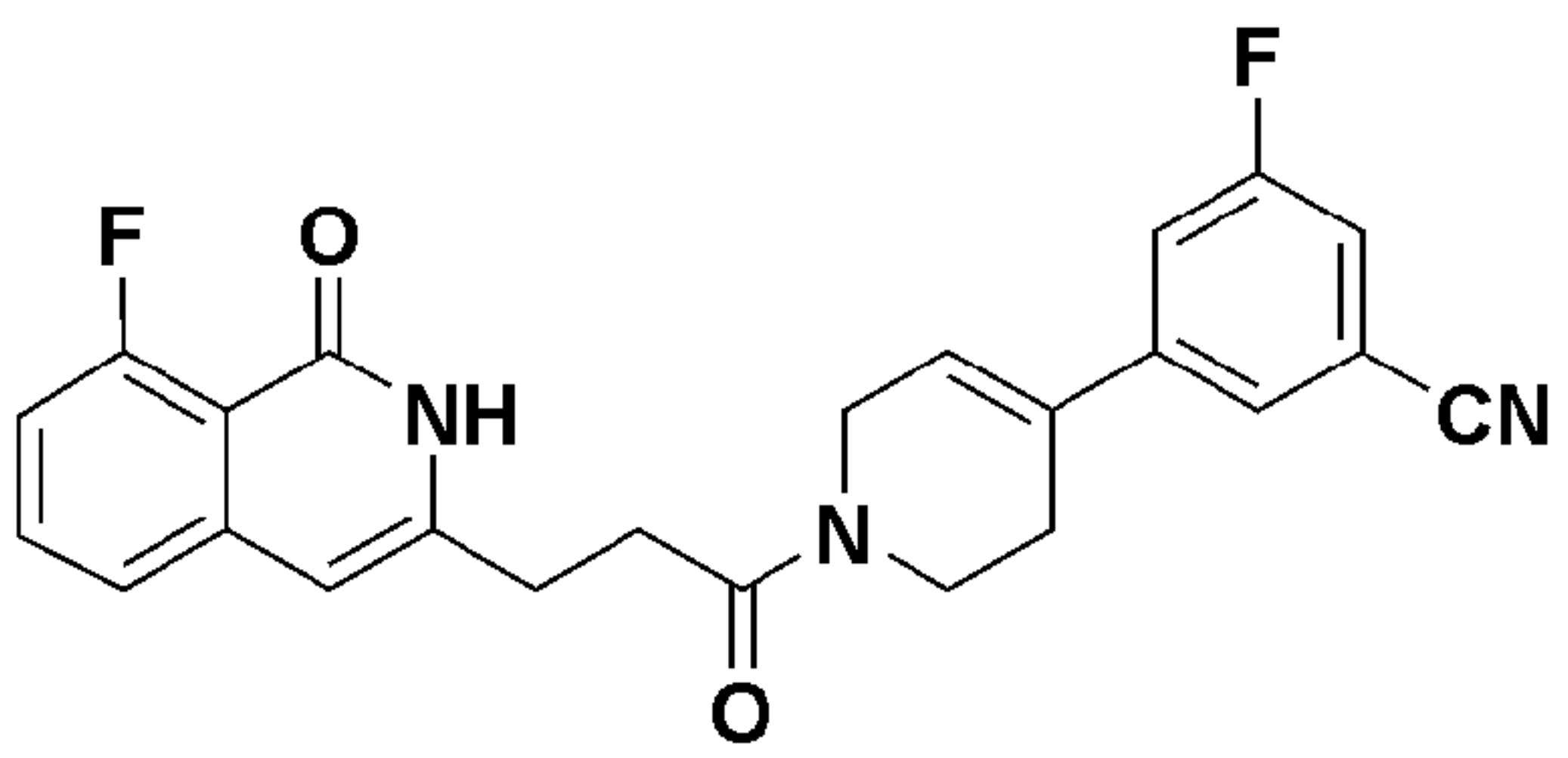
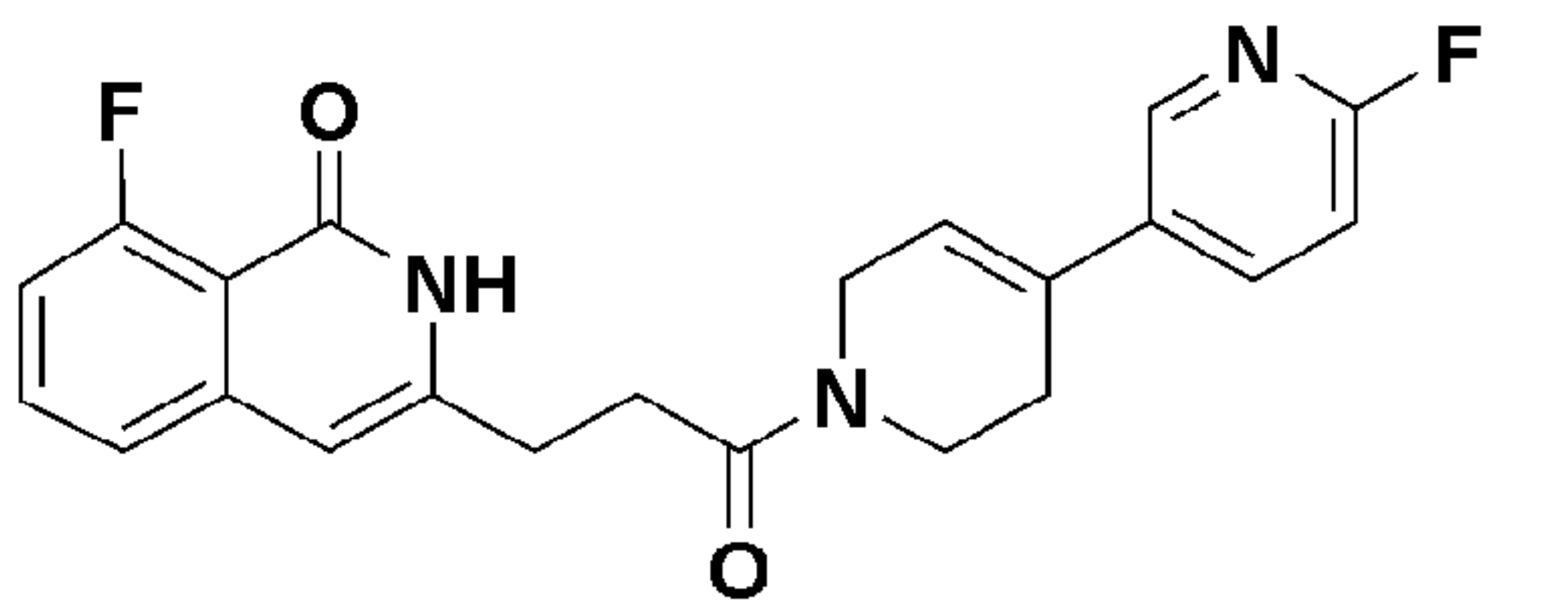
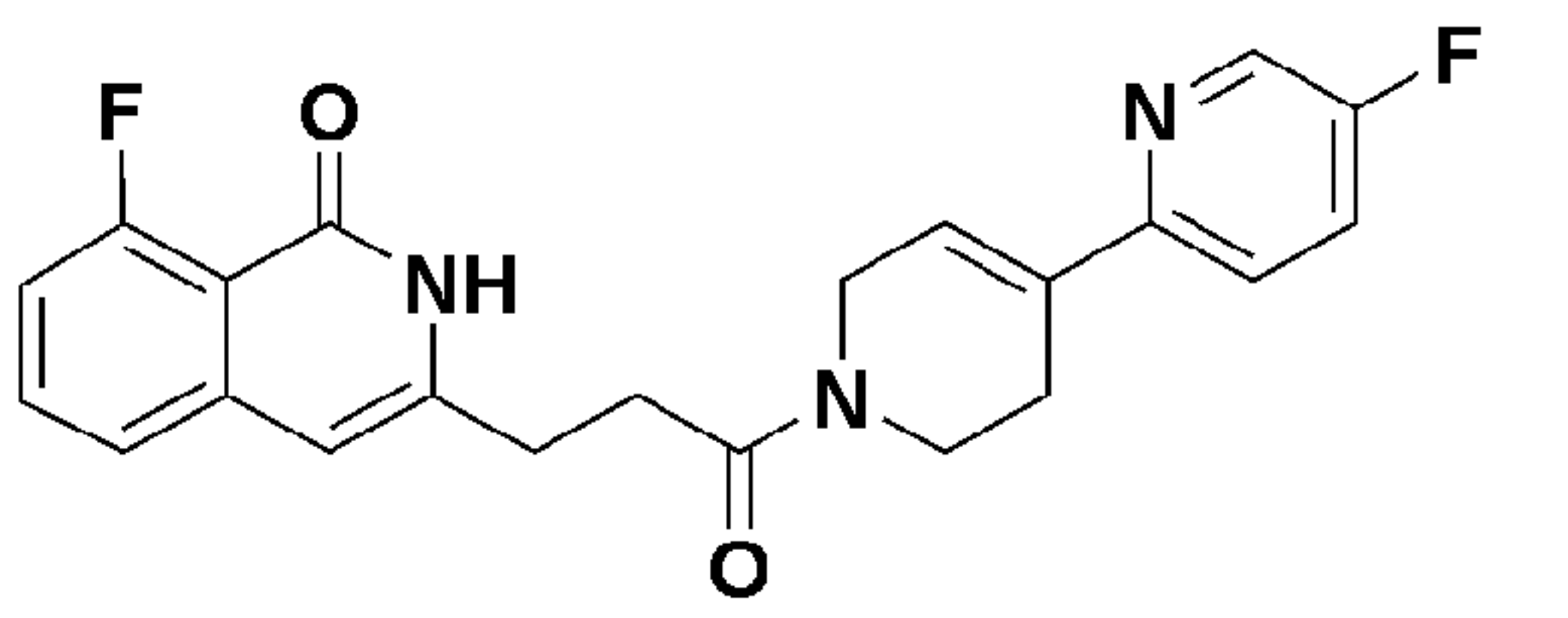
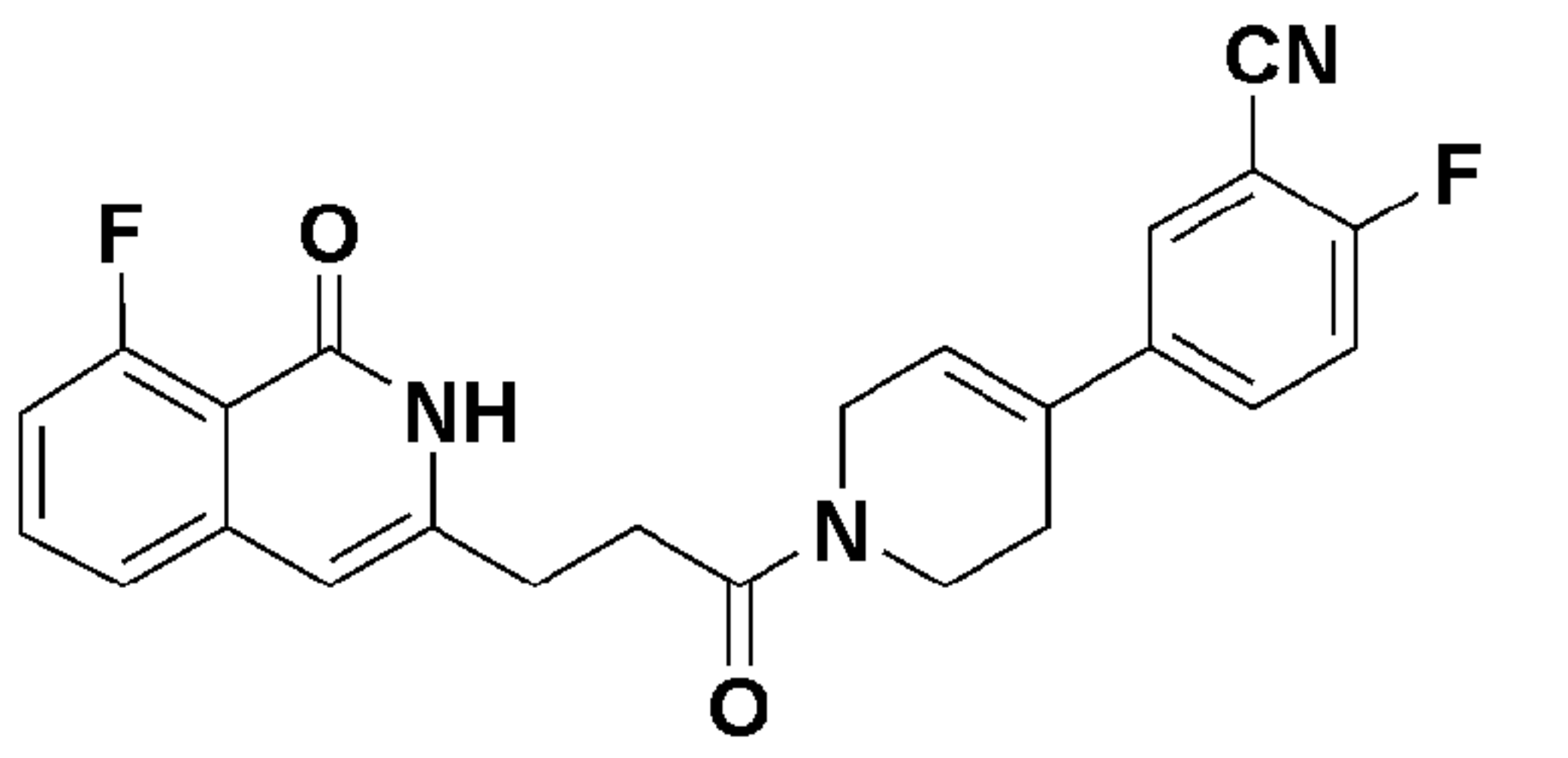
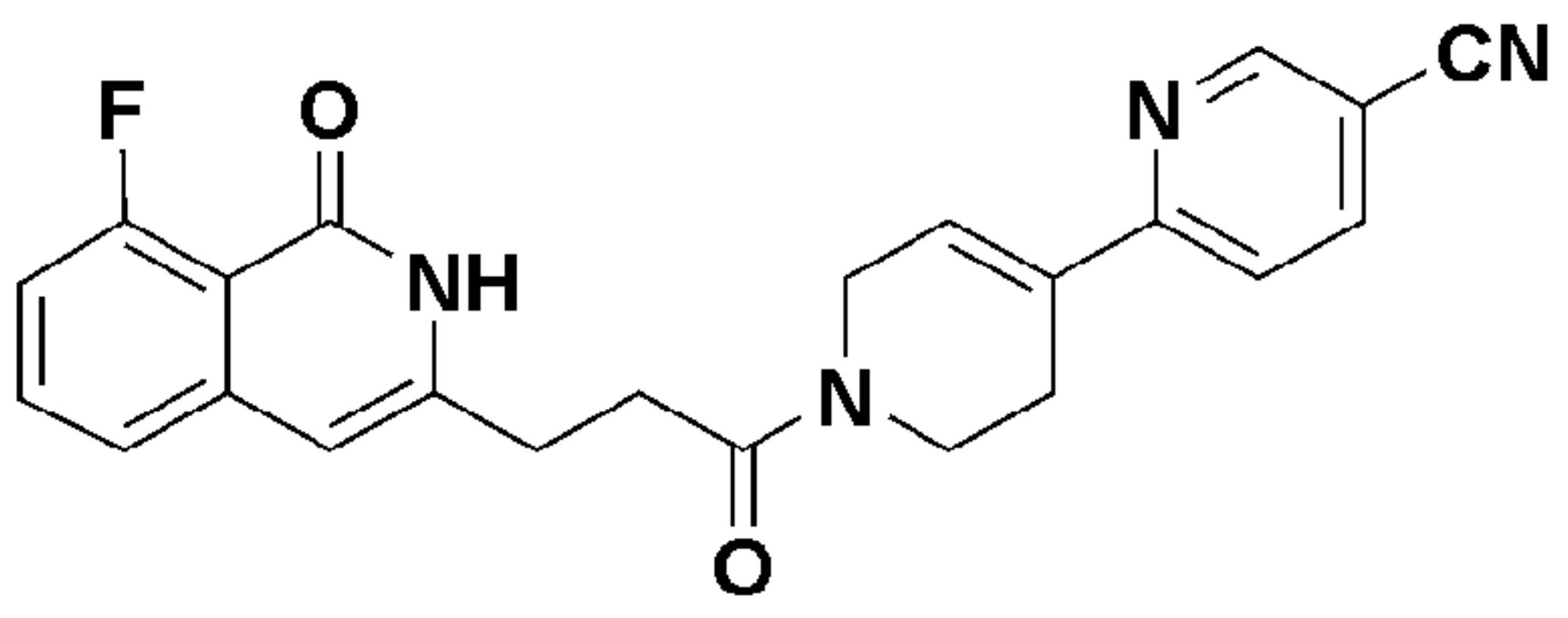
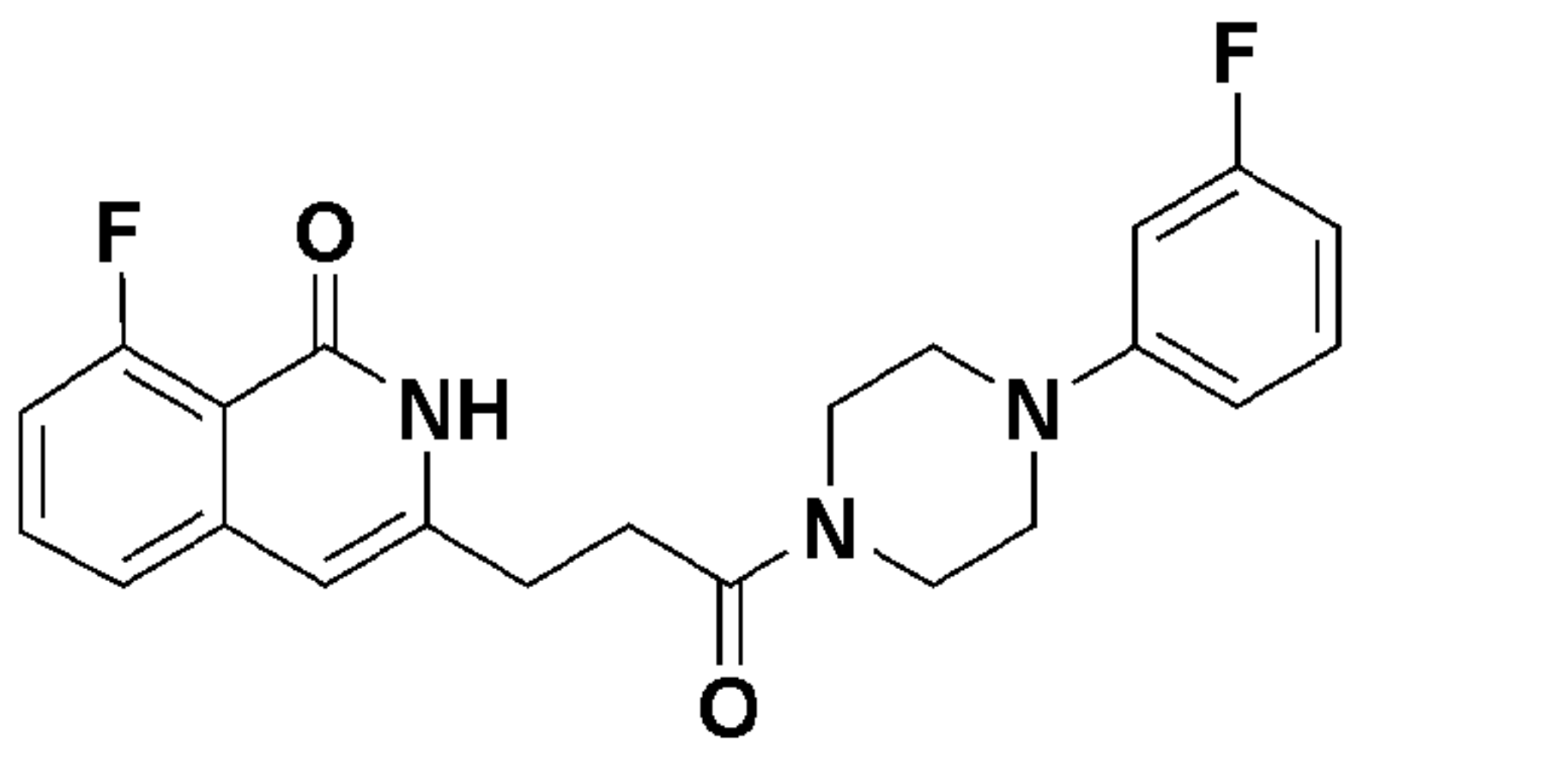
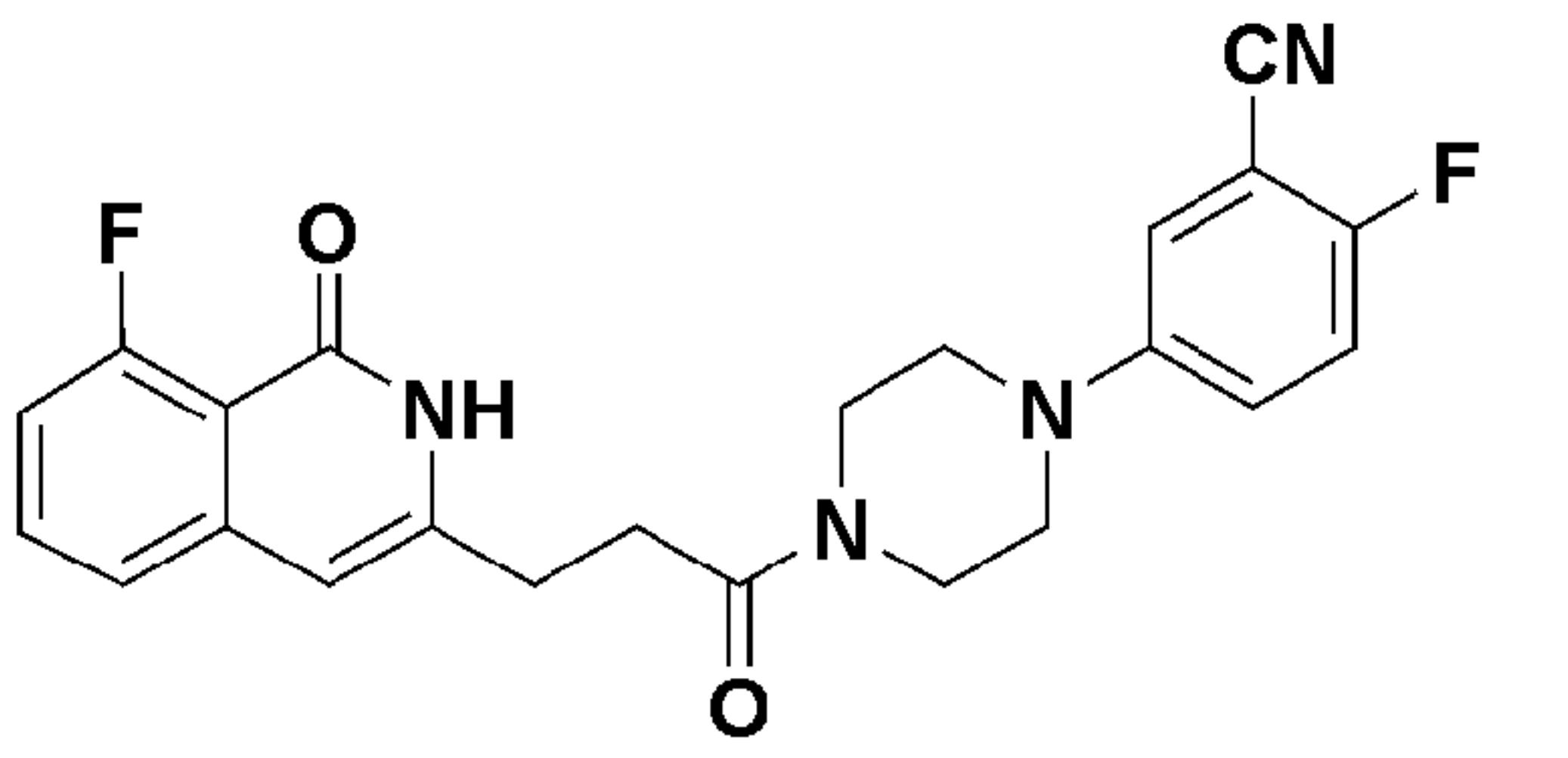
47		4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
48		7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
49		3-(3-(4-(4-클로로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
50		1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
51		7-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
52		2-플루오로-4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
53		8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
54		4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

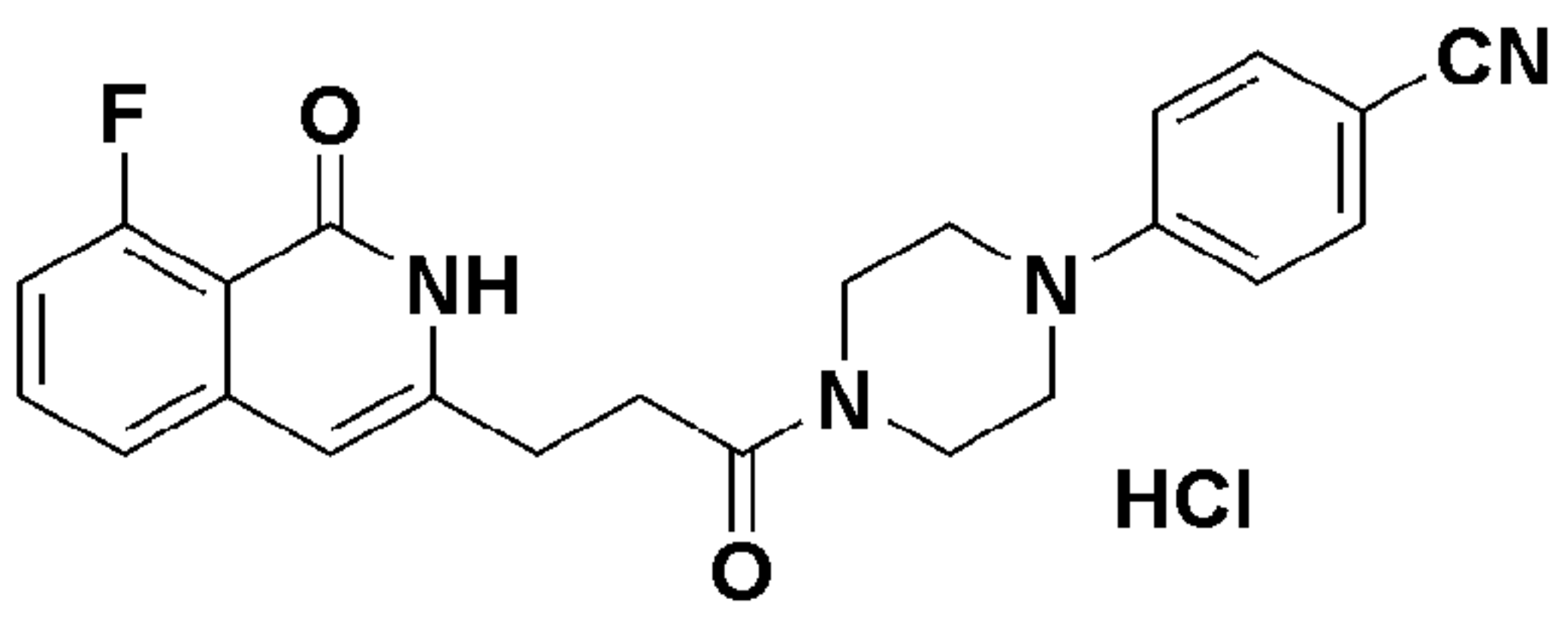
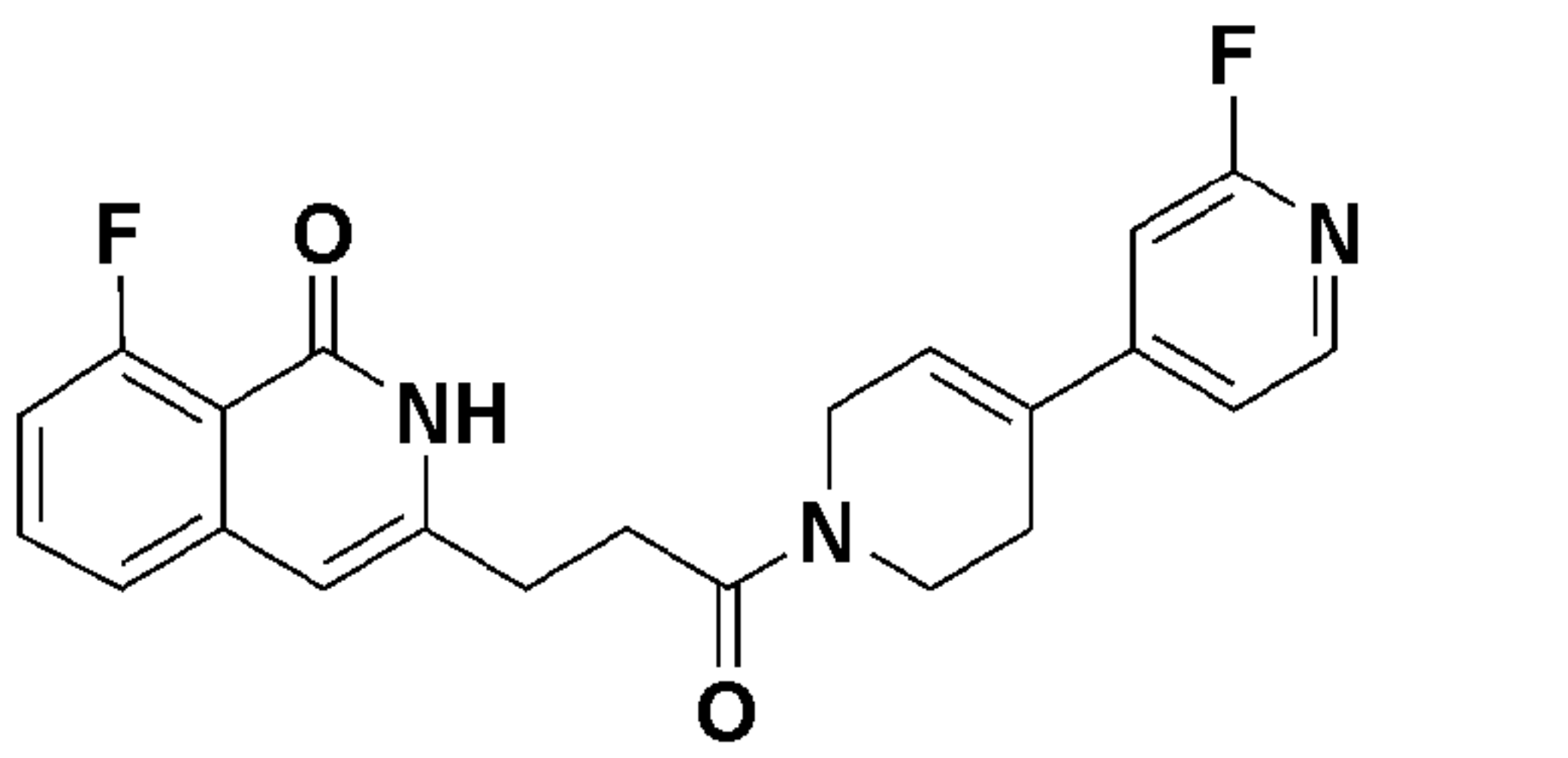
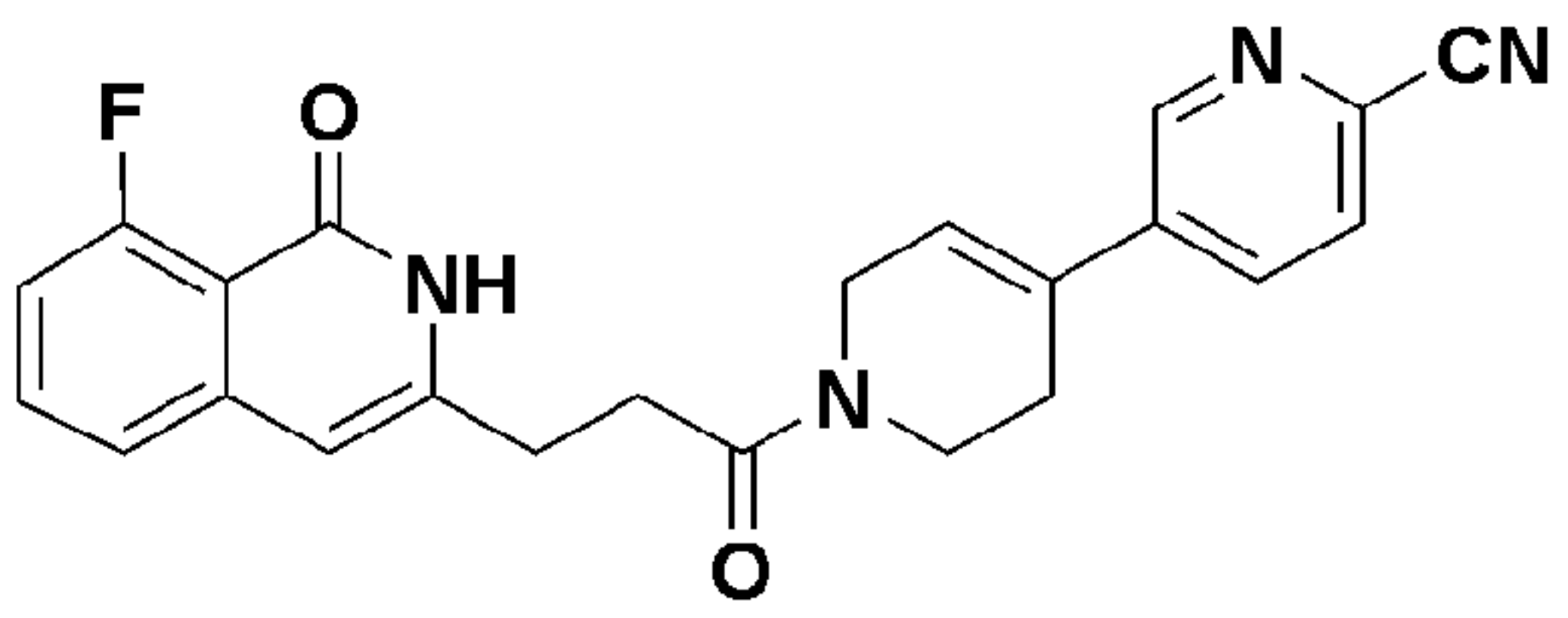
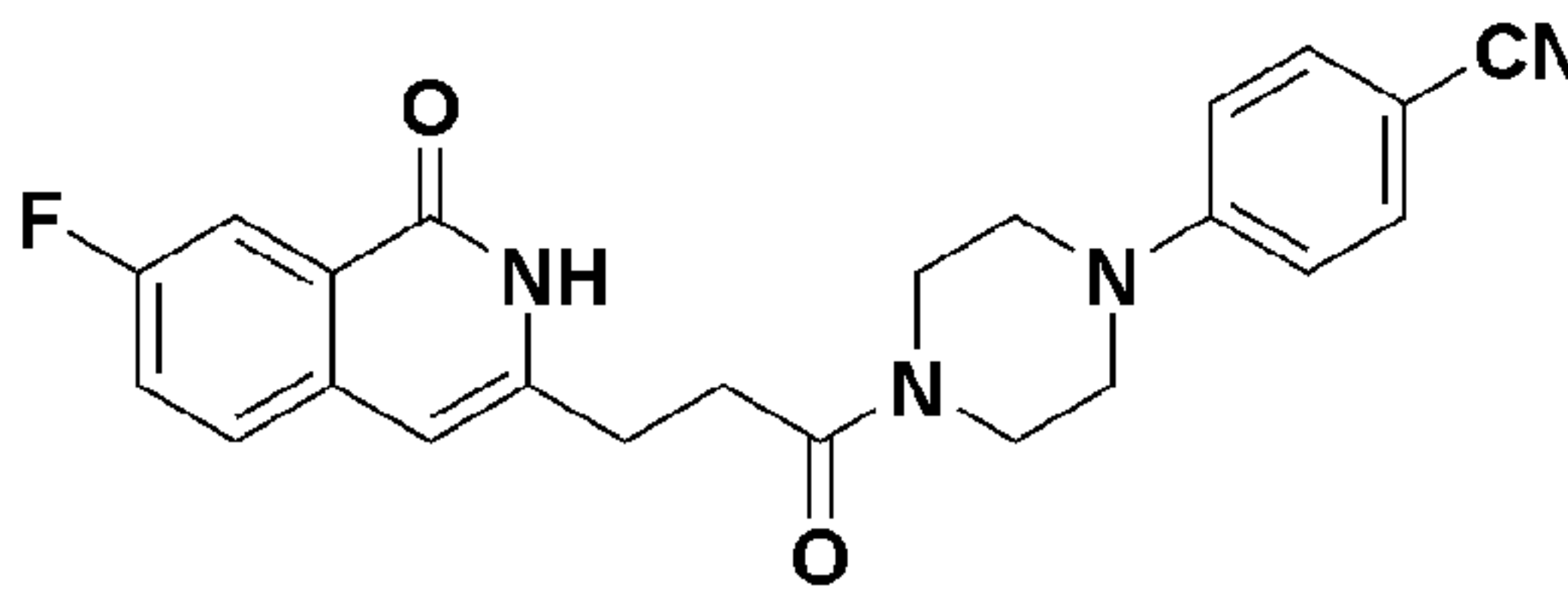
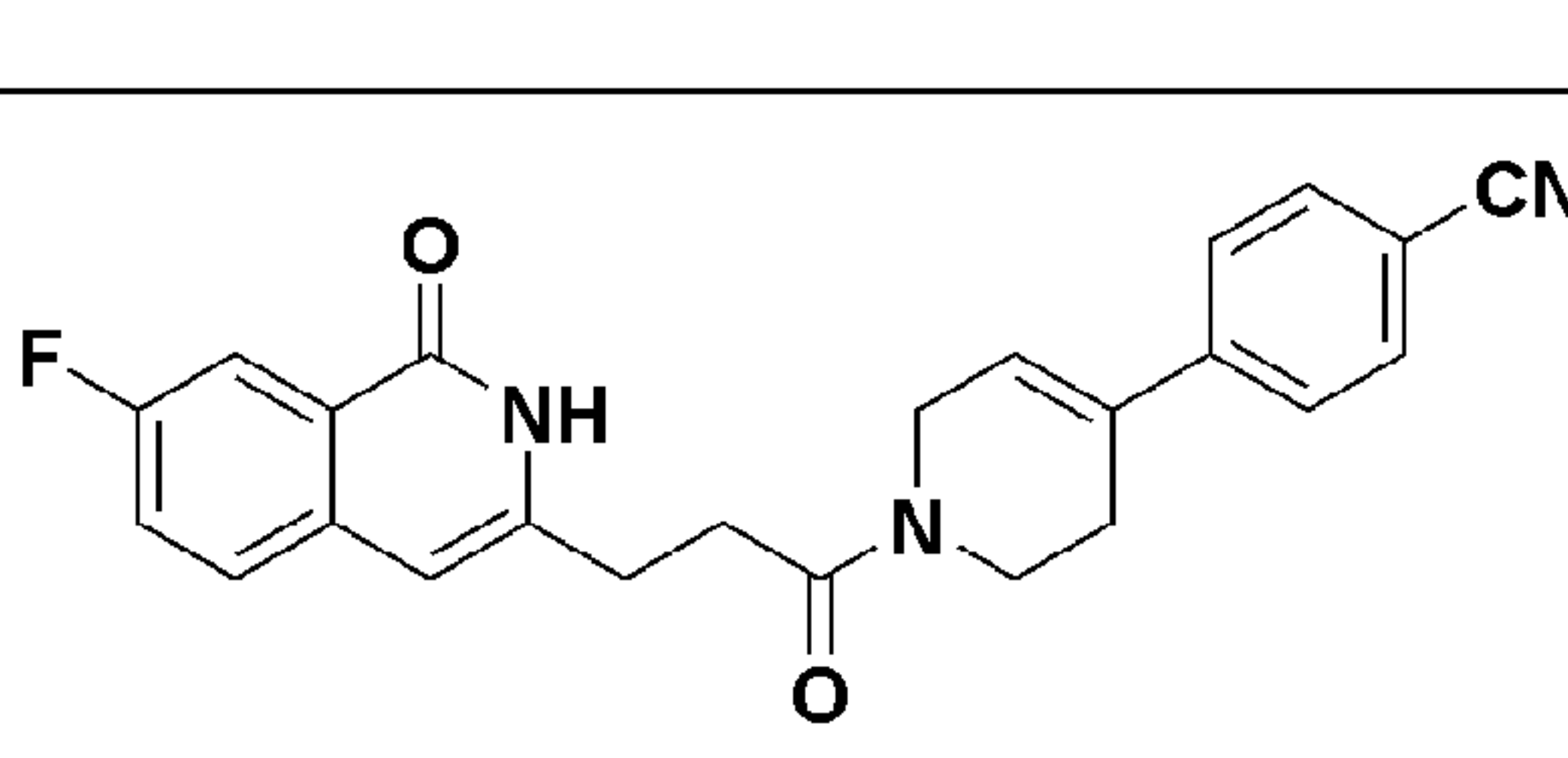
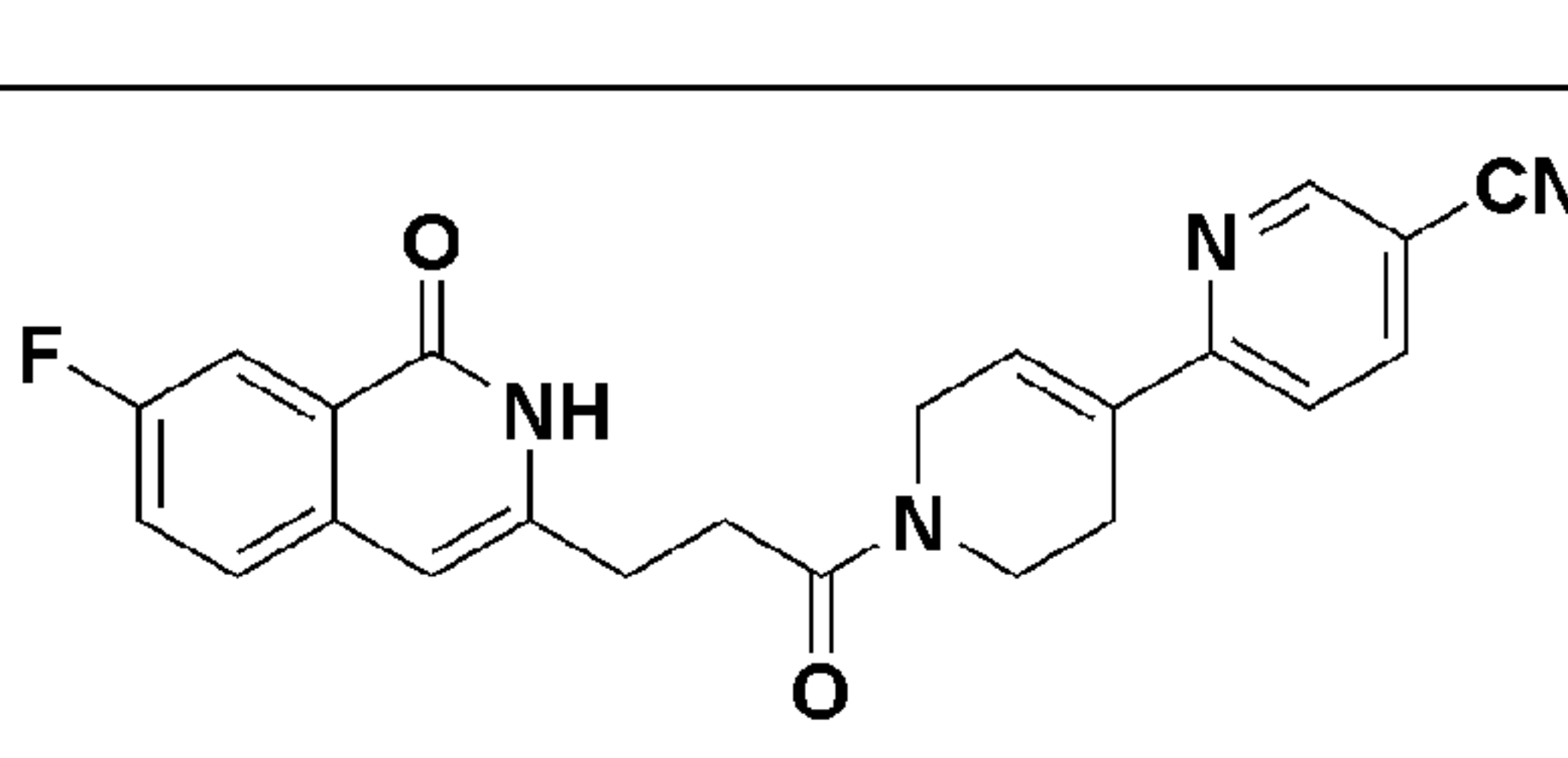
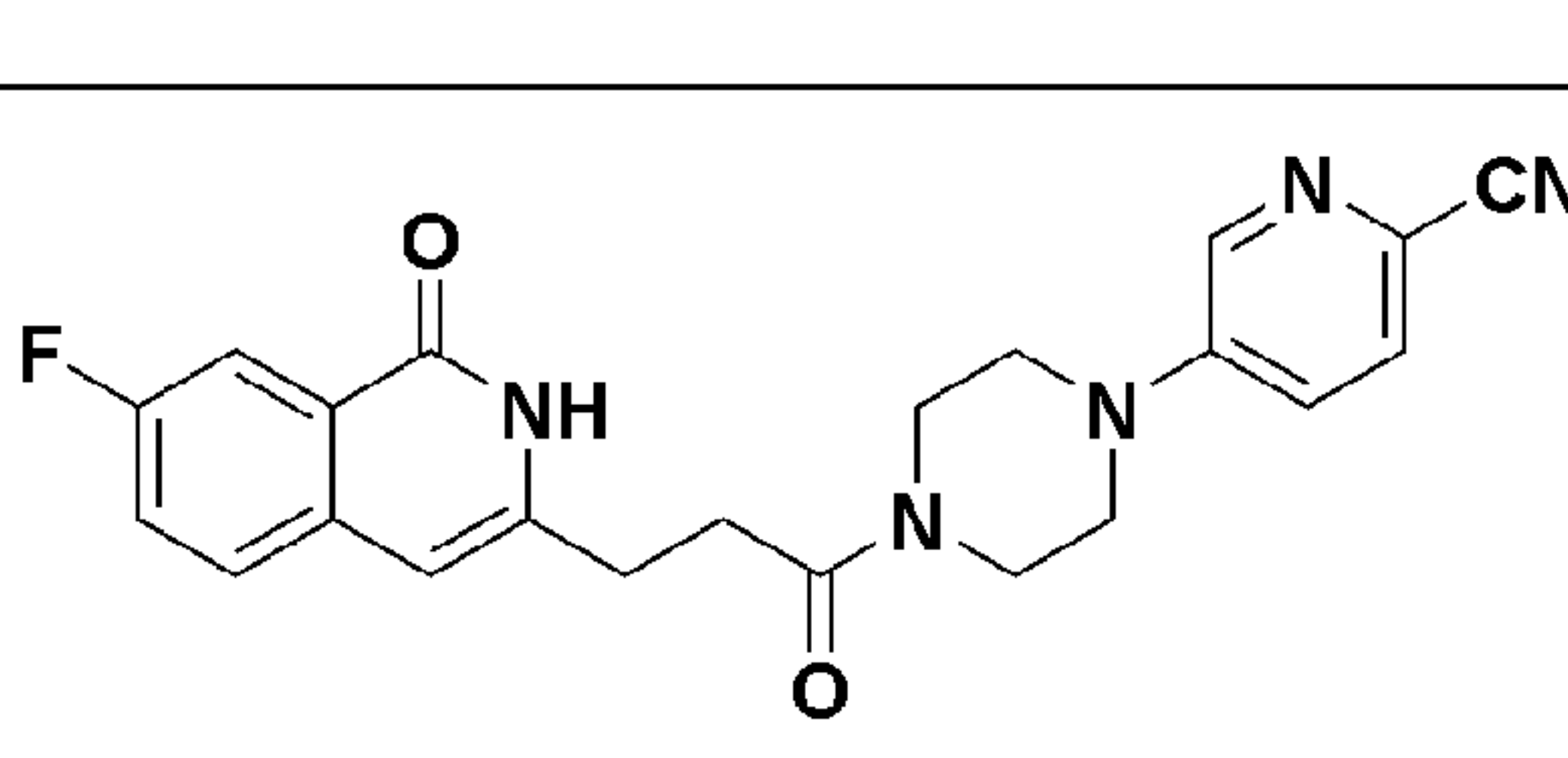
55		2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
56		8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
57		1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
58		4-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
59		7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
60		1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
61		1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴

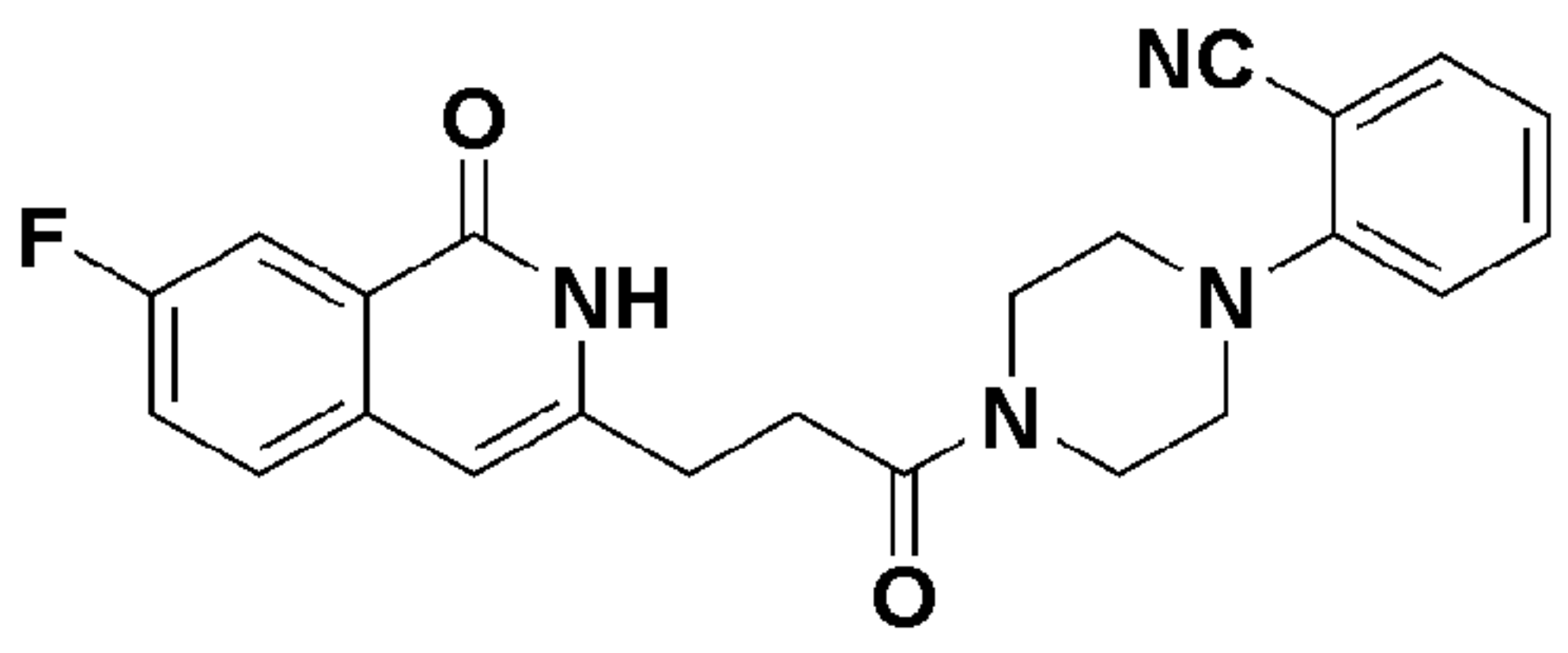
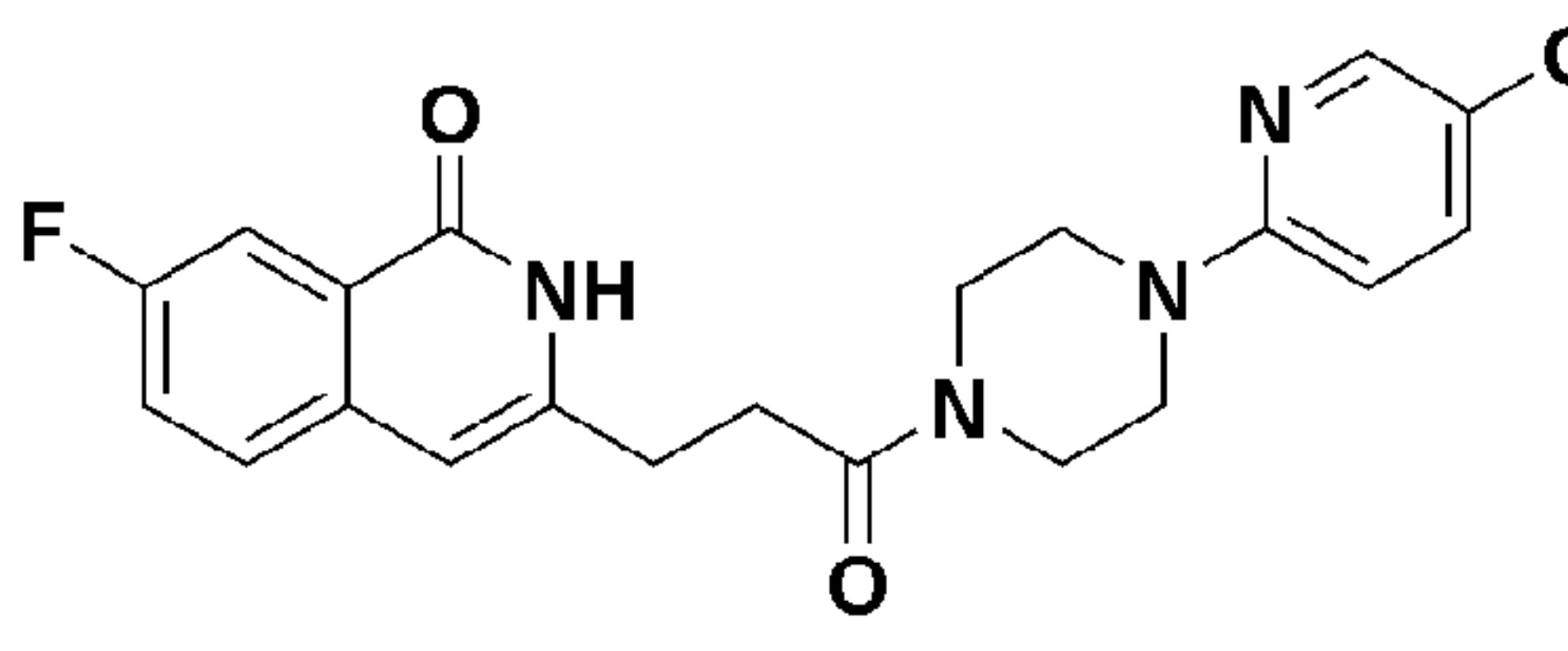
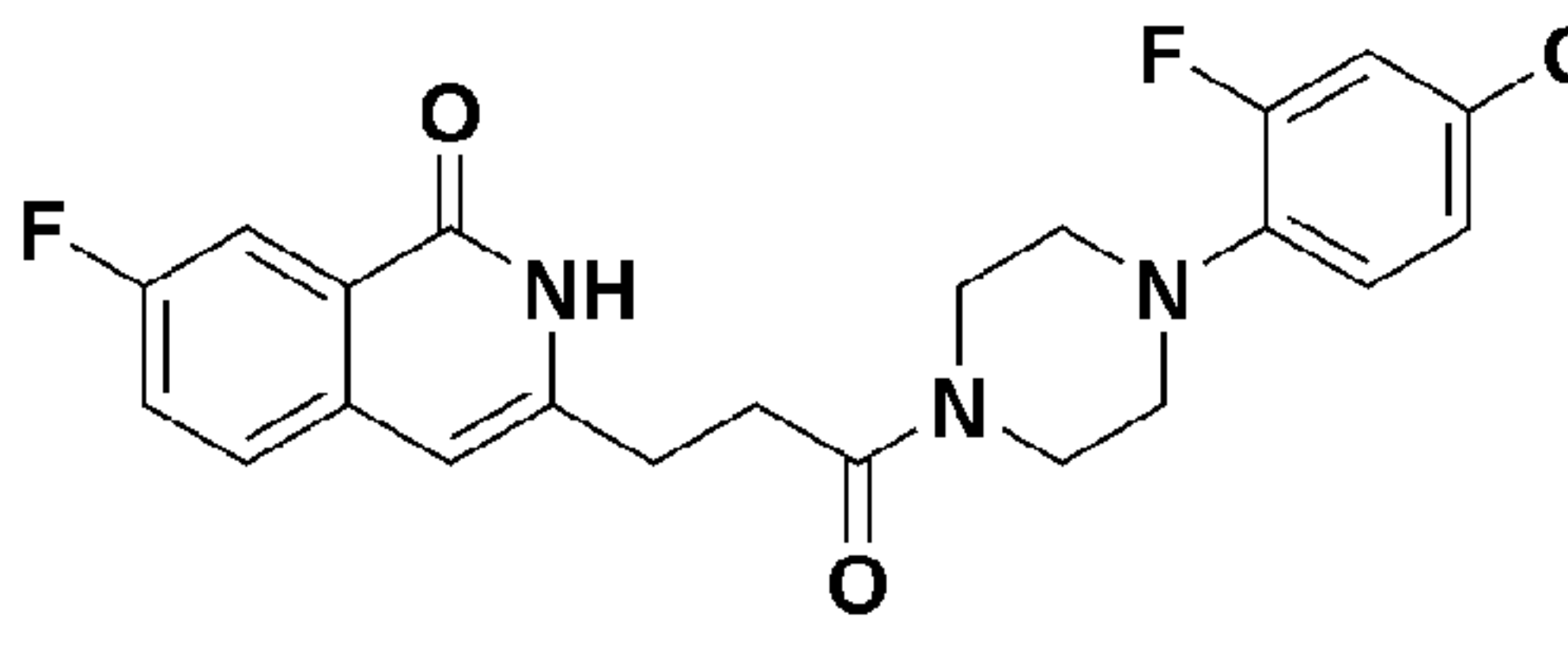
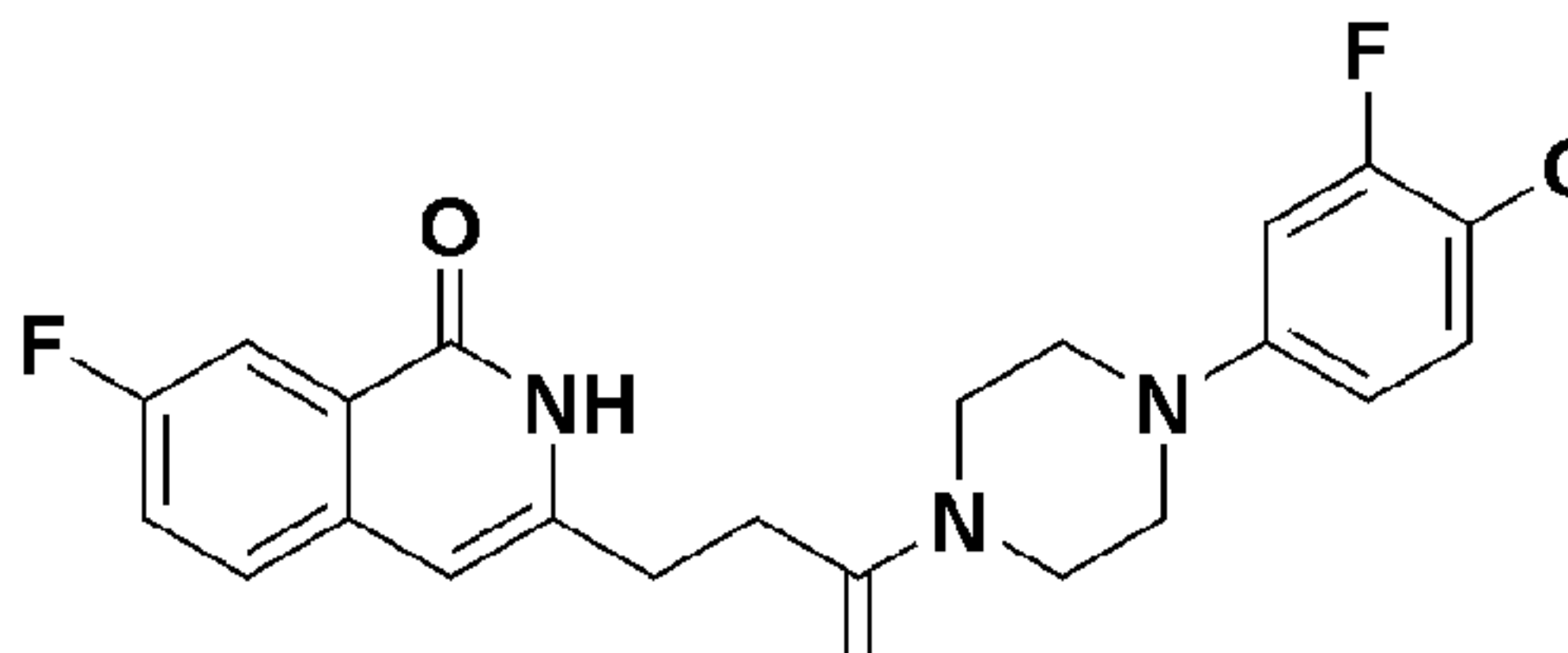
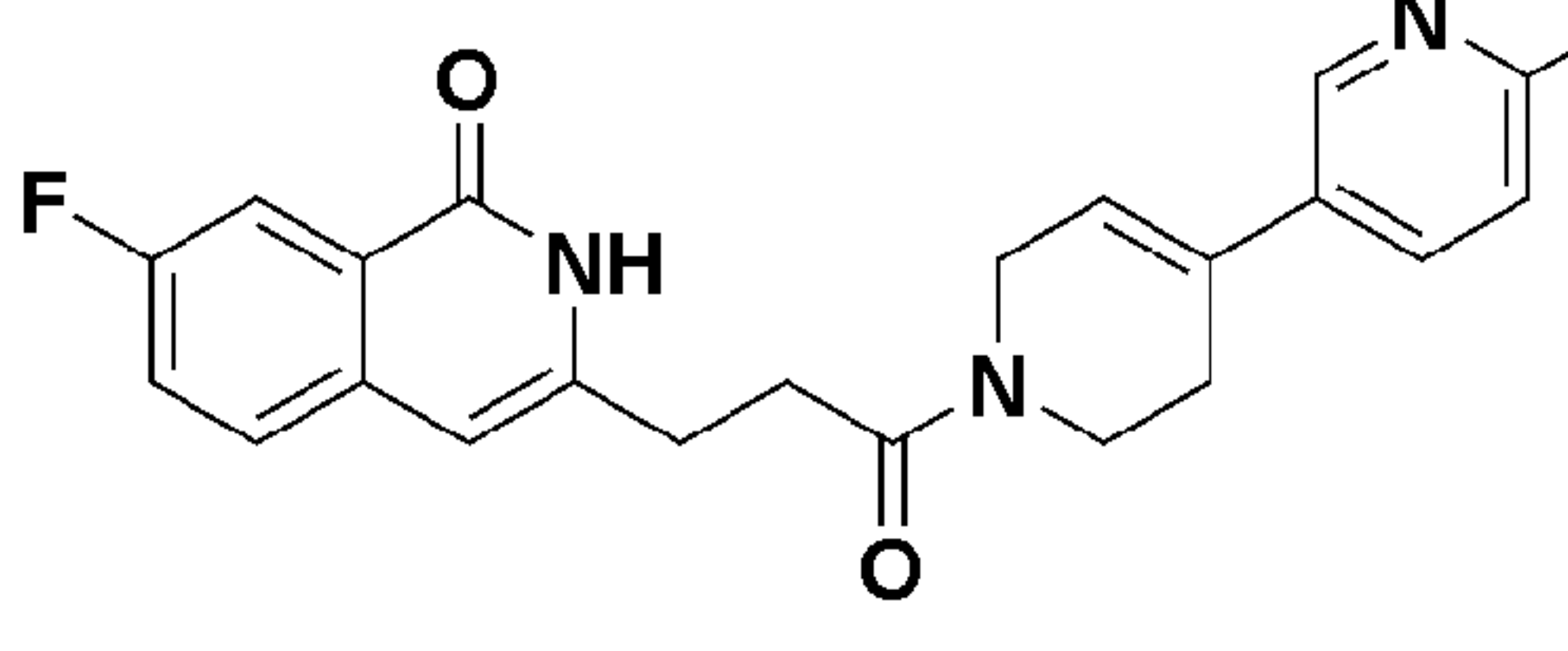
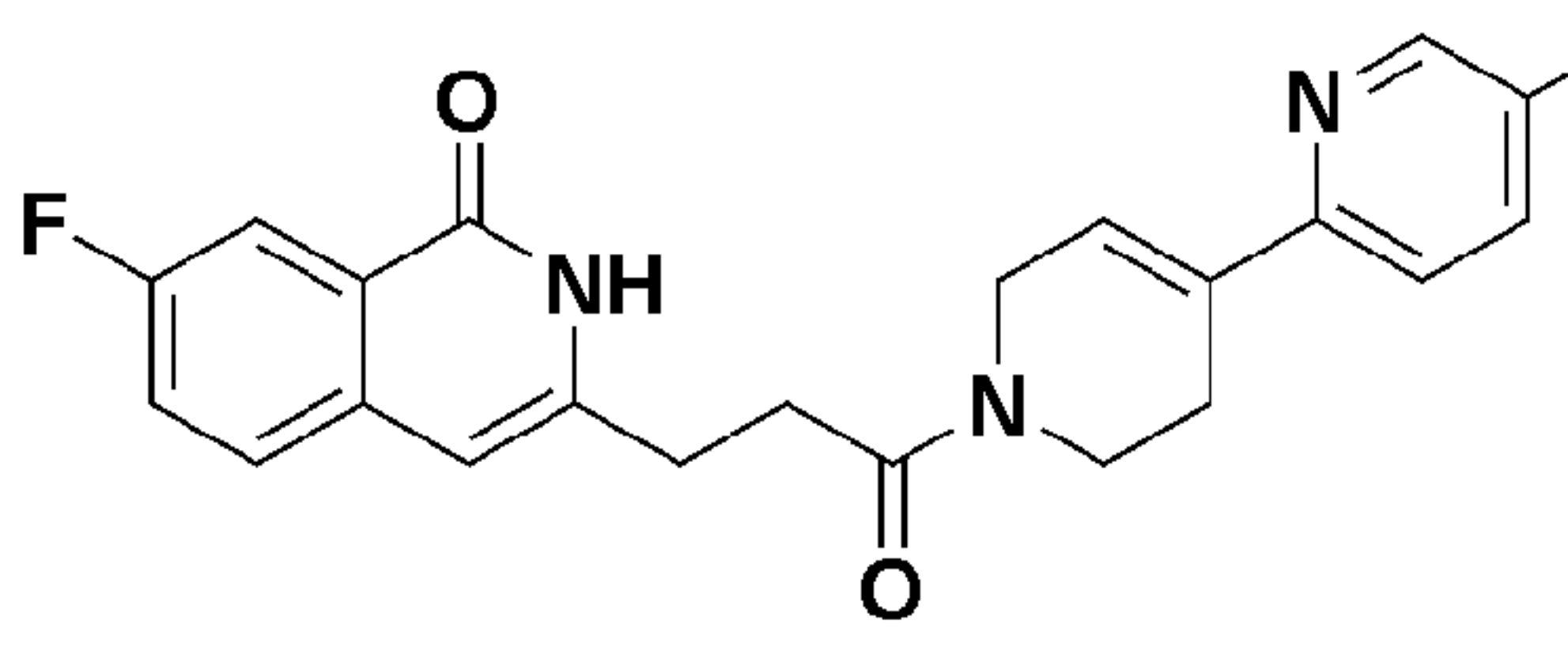
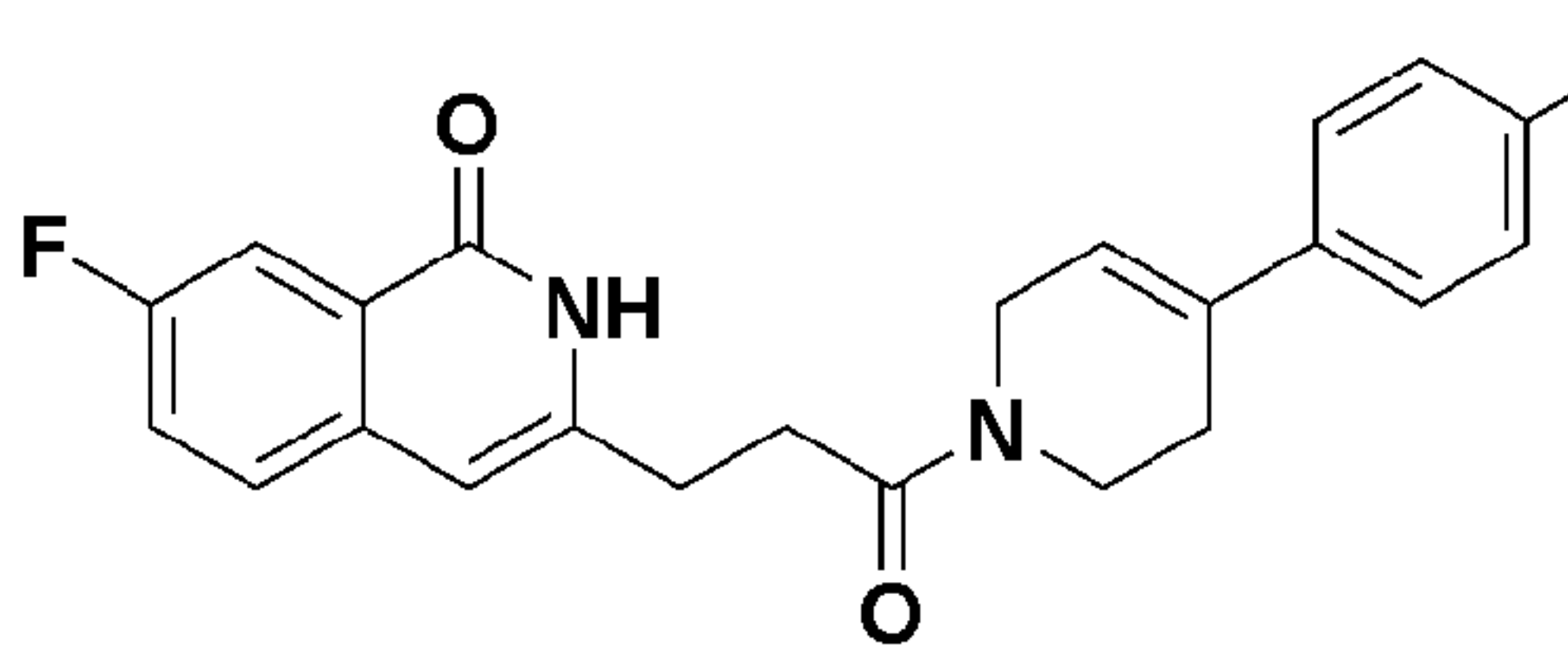
62		7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'- -디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2H)- 일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2 H)-온
63		7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'- -디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2H)- 일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2 H)-온
64		7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트 리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히 드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이 소퀴놀린-1(2H)-온
65		8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로벤 조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메 틸이소퀴놀린-1(2H)-온
66		3-(3-(4-벤조일피페라진-1-일)프 로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴 놀린-1(2H)-온
67		8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로벤 조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메 틸이소퀴놀린-1(2H)-온
68		4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디 히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노 일)피페라진-1-일)벤조니트릴

69		4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
70		5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴
71		6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴
72		2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
73		3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
74		2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
75		8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
76		5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴

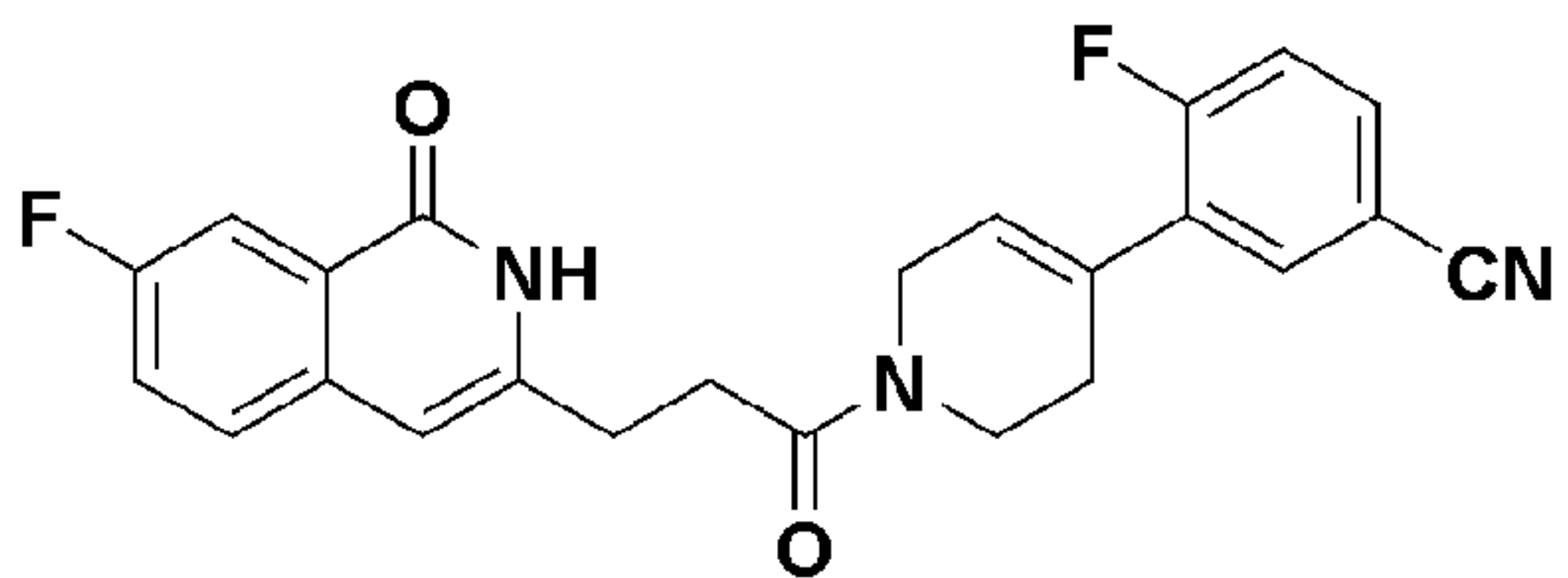
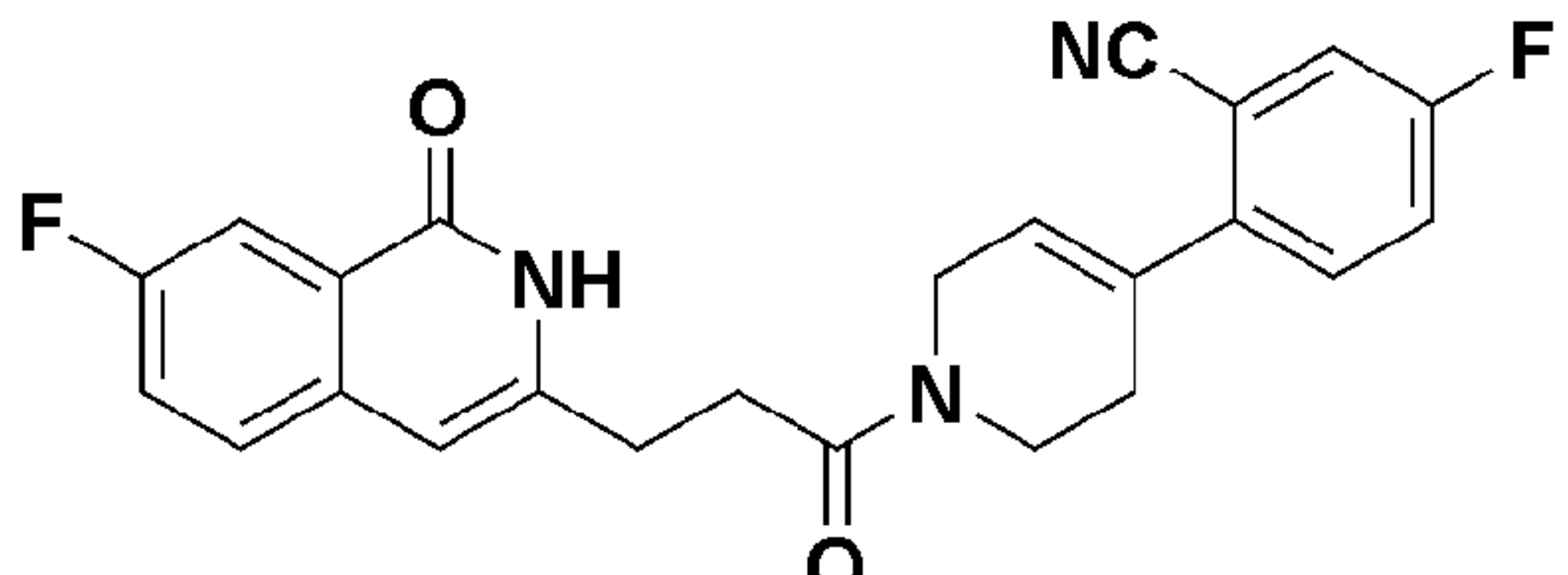
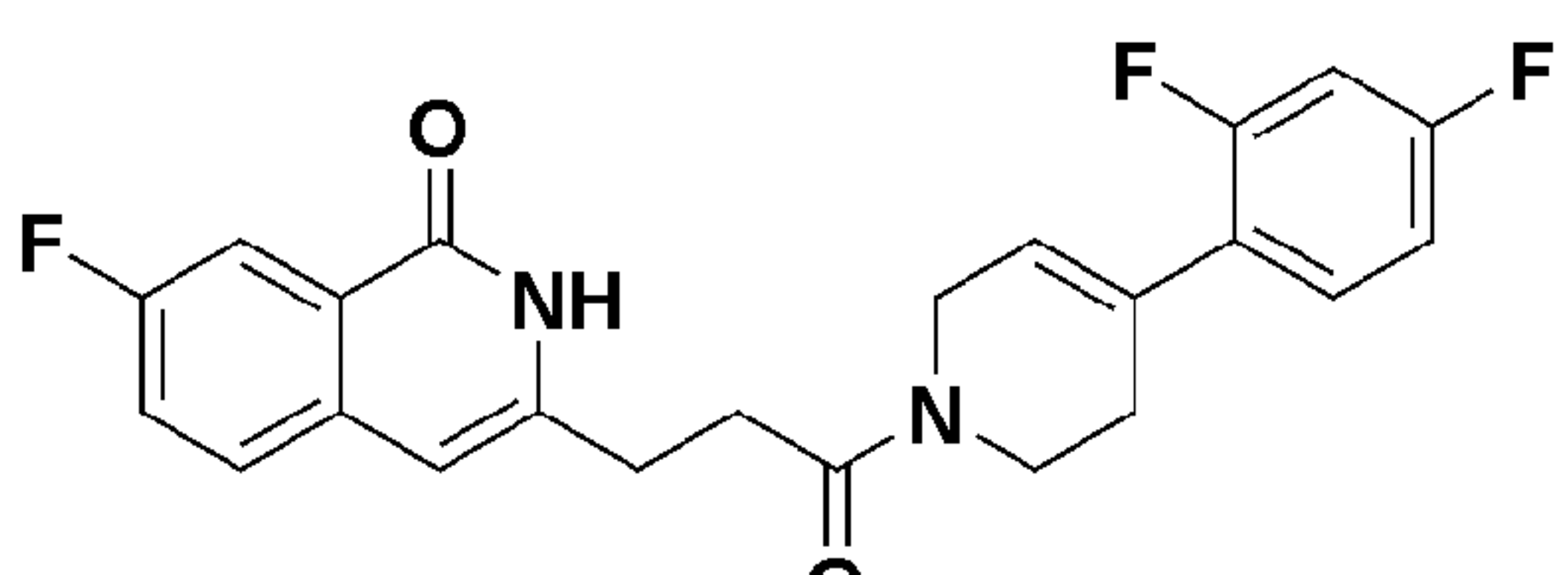
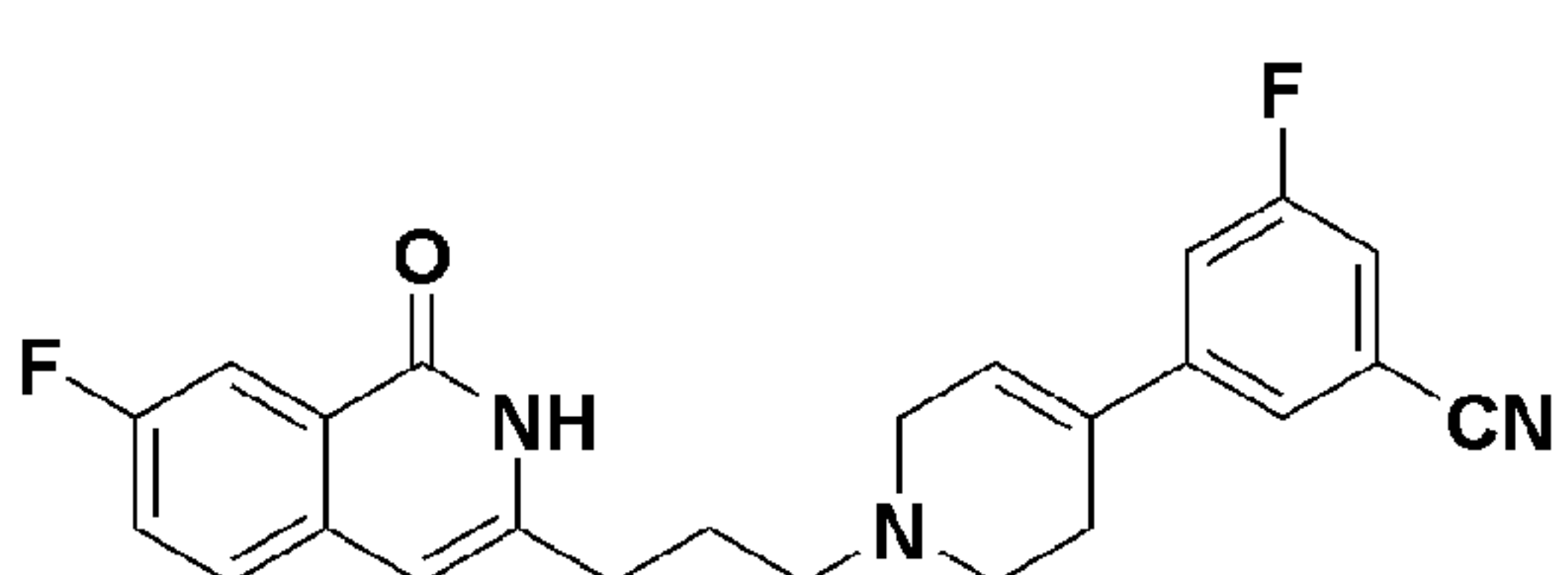
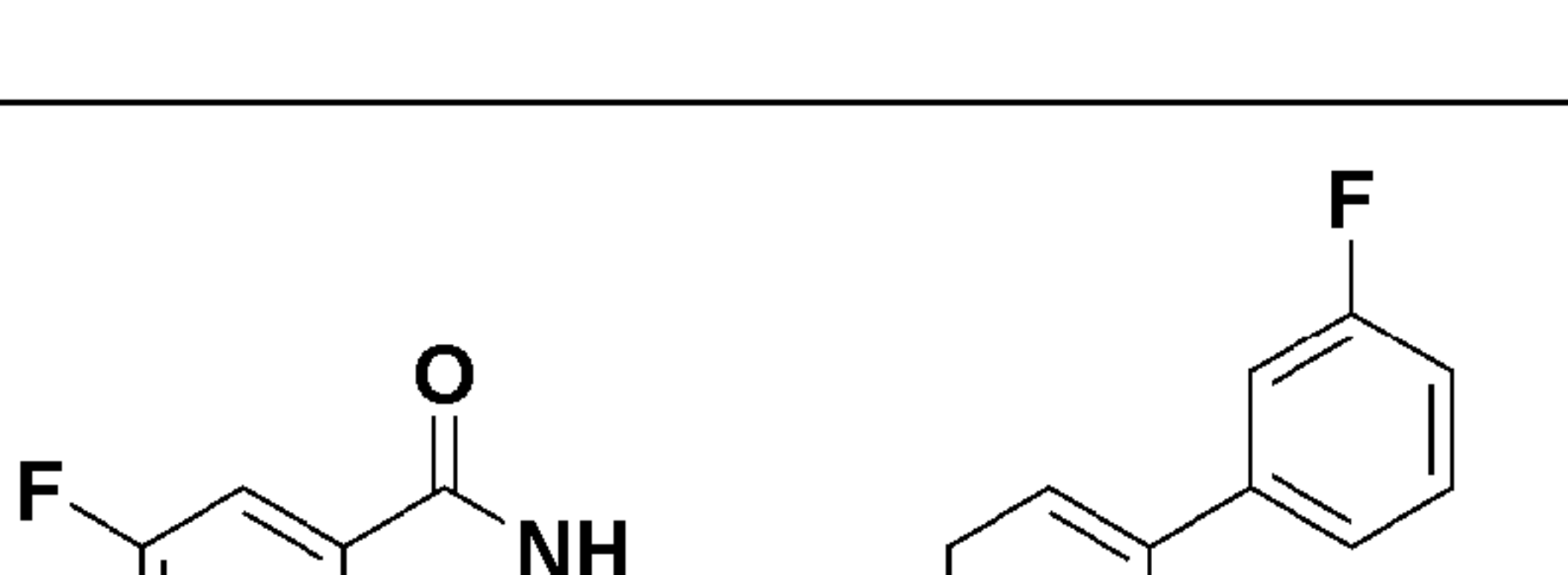
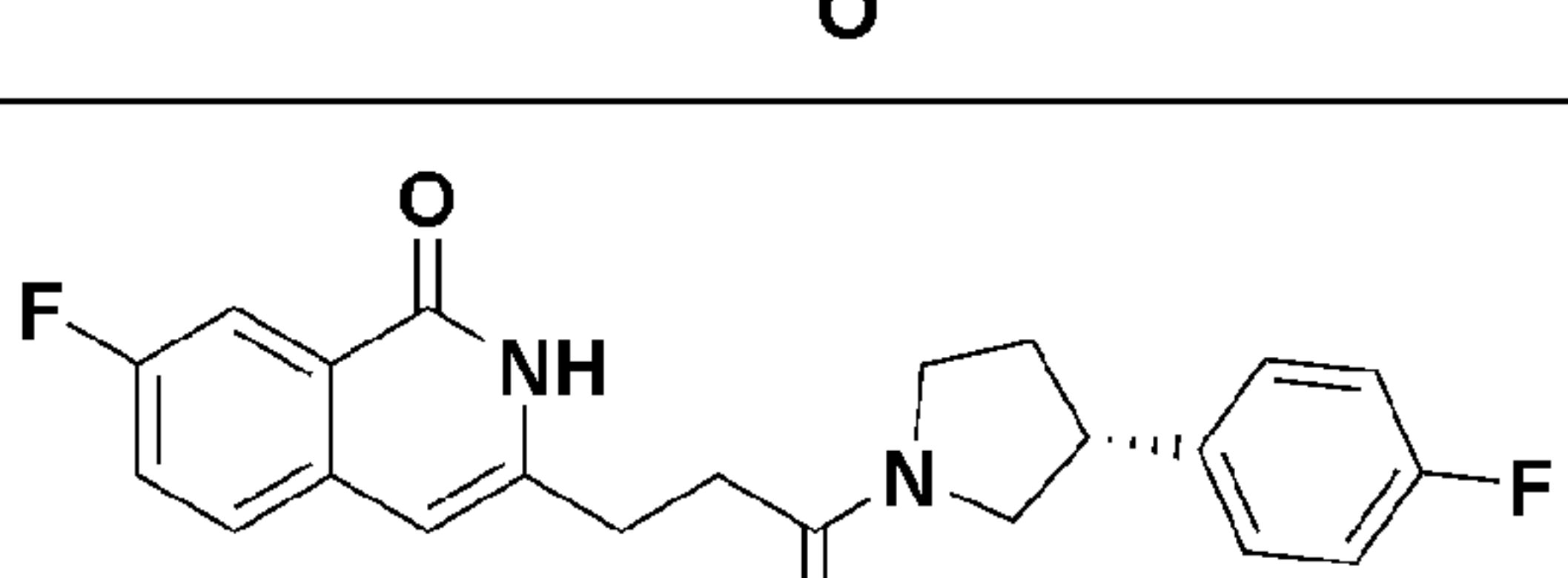
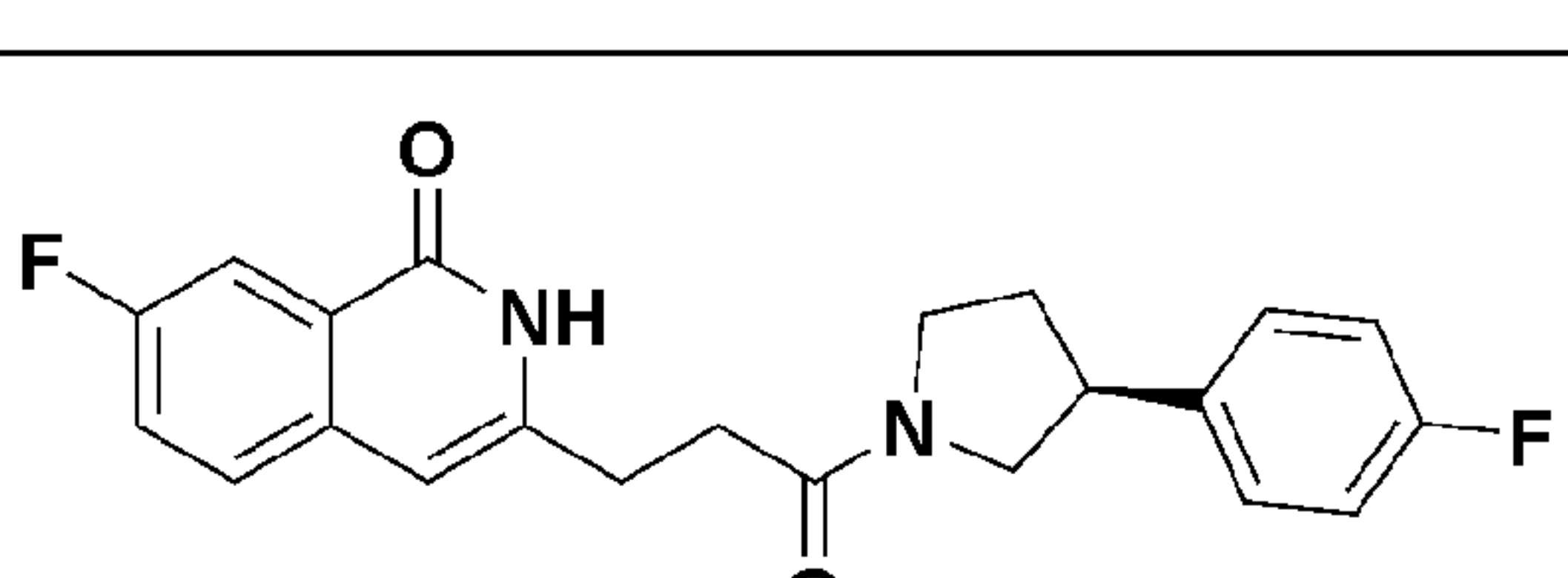
77		3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
78		3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
79		4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
80		2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
81		4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
82		8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
83		8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온

84		3-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
85		8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
86		8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
87		2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
88		1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
89		8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
90		2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴

91		4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드
92		8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
93		1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴
94		4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
95		4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
96		1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
97		5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴

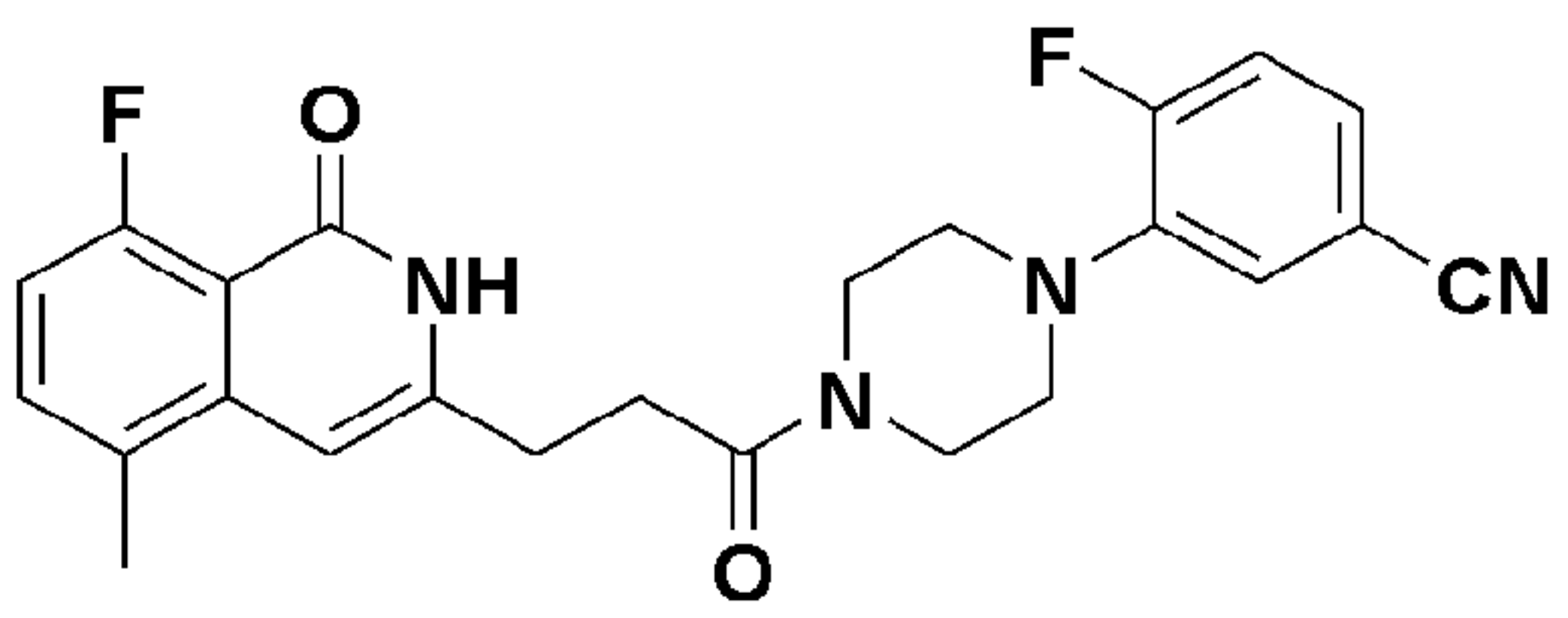
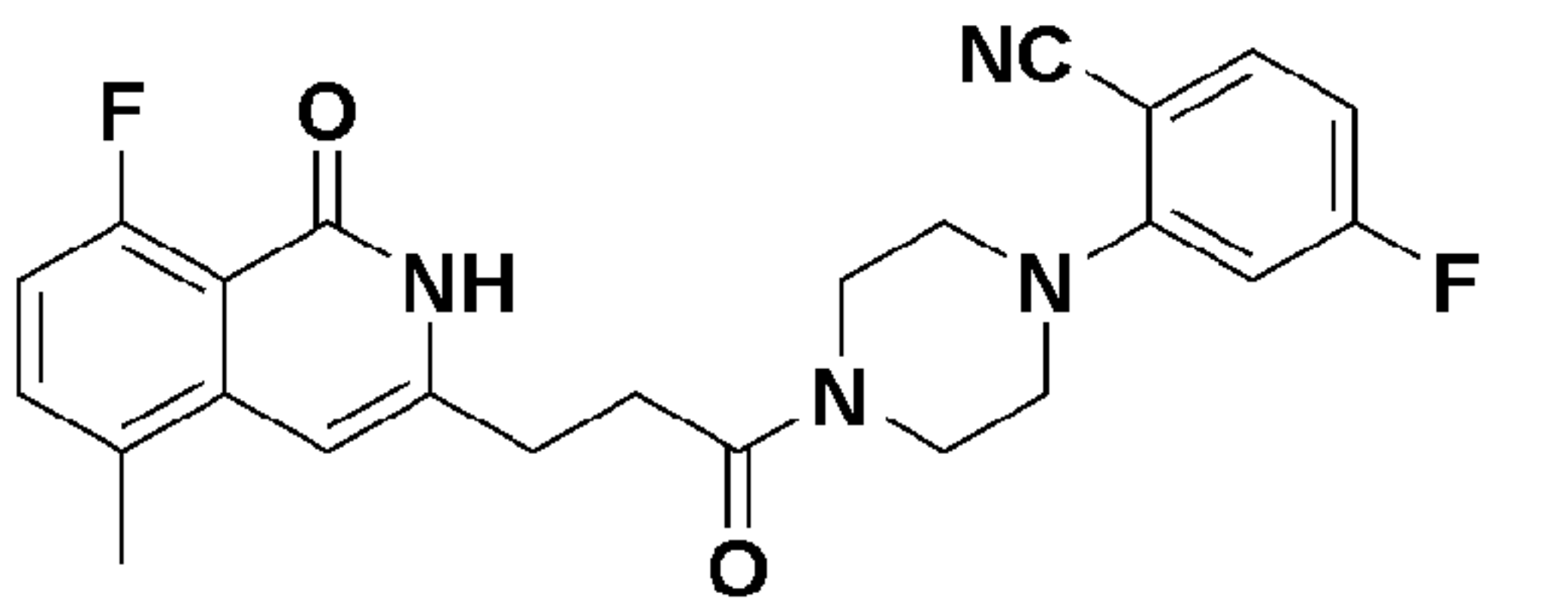
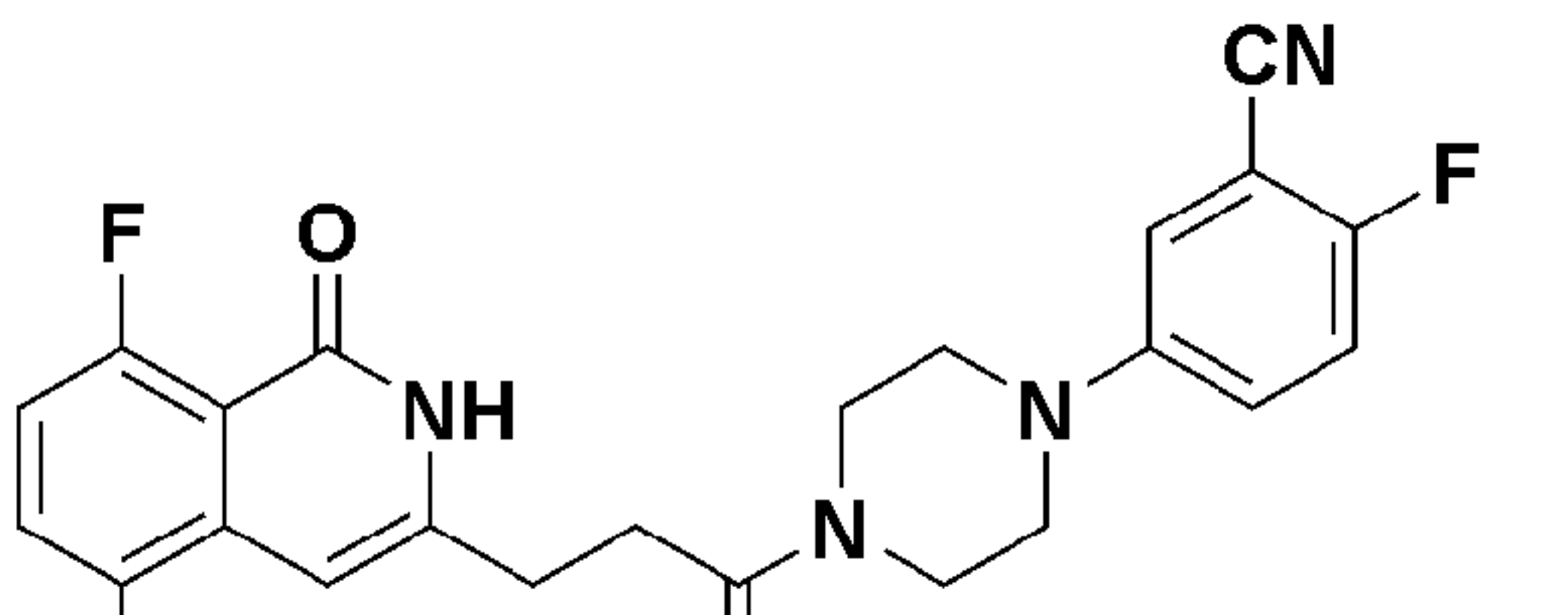
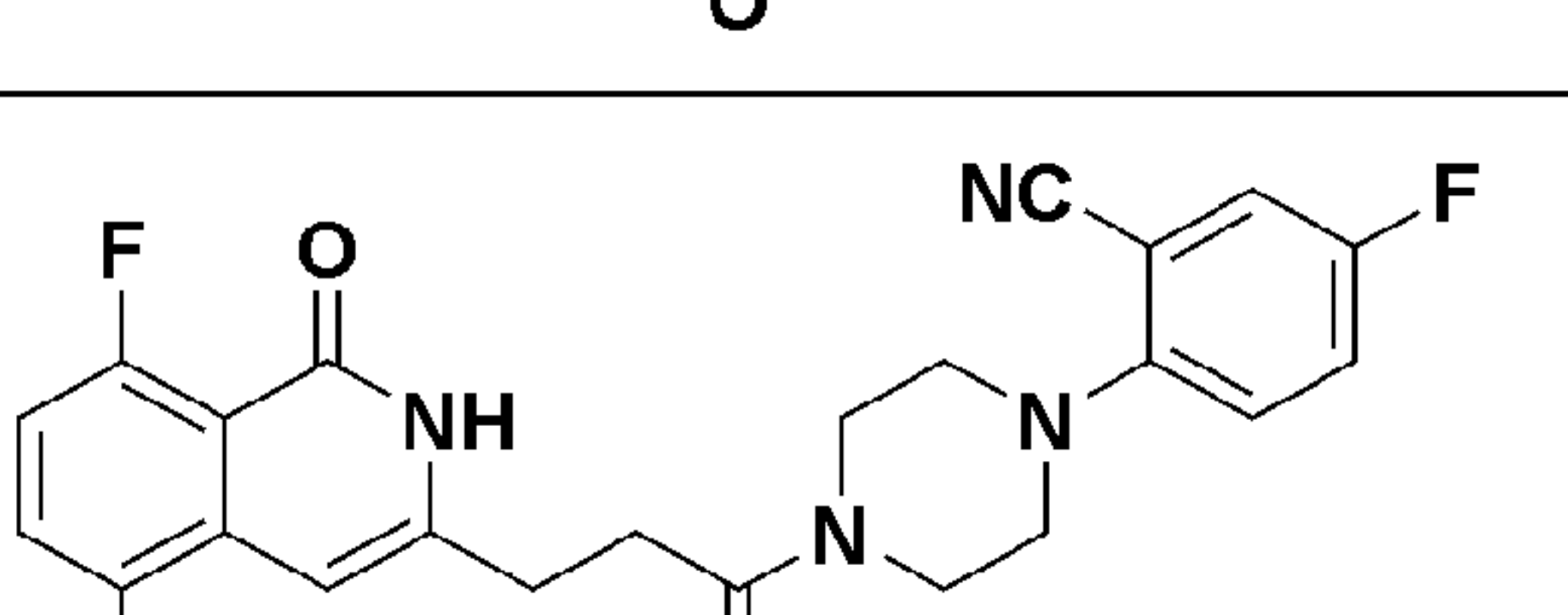
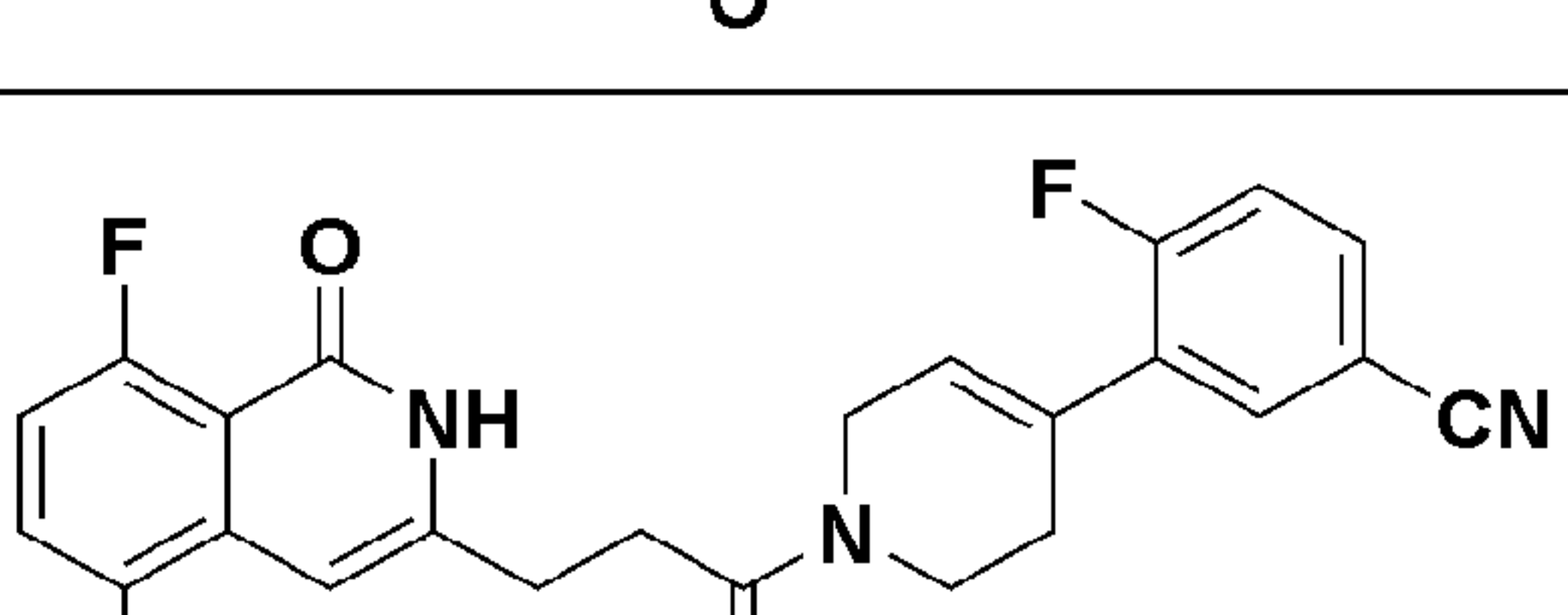
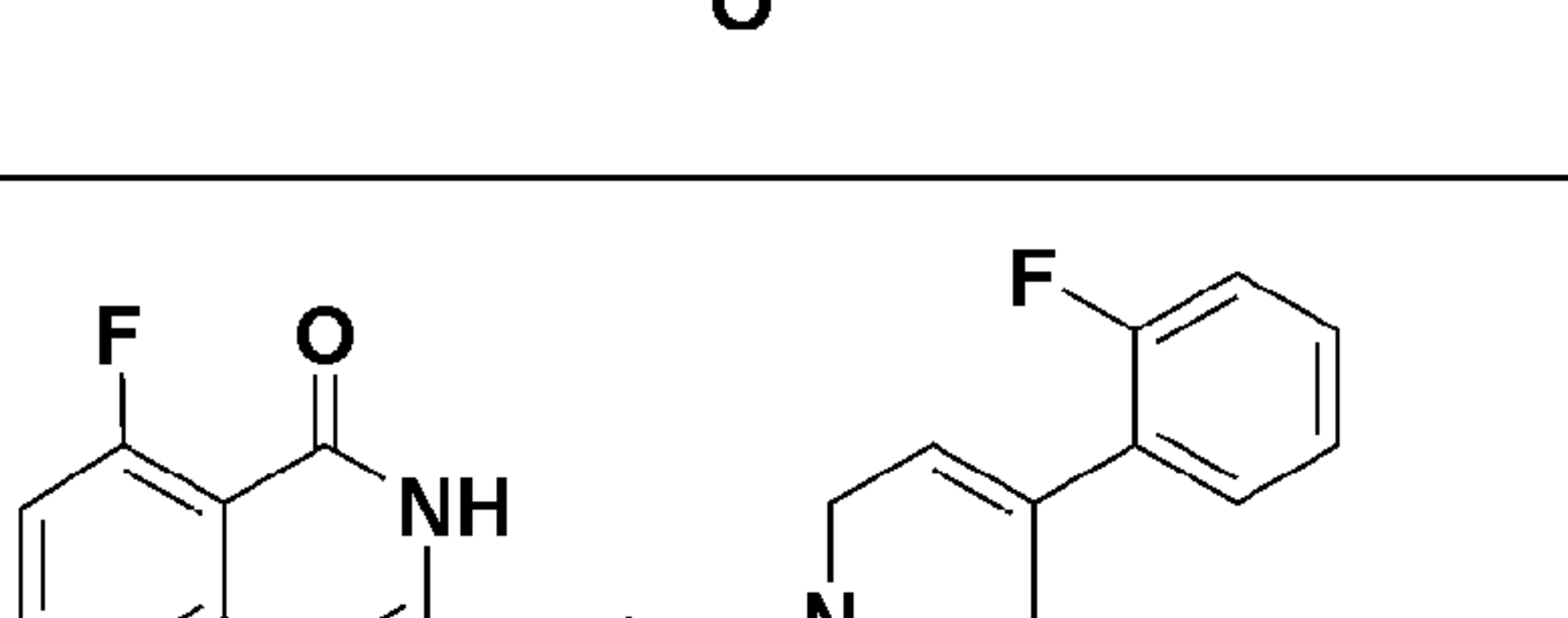
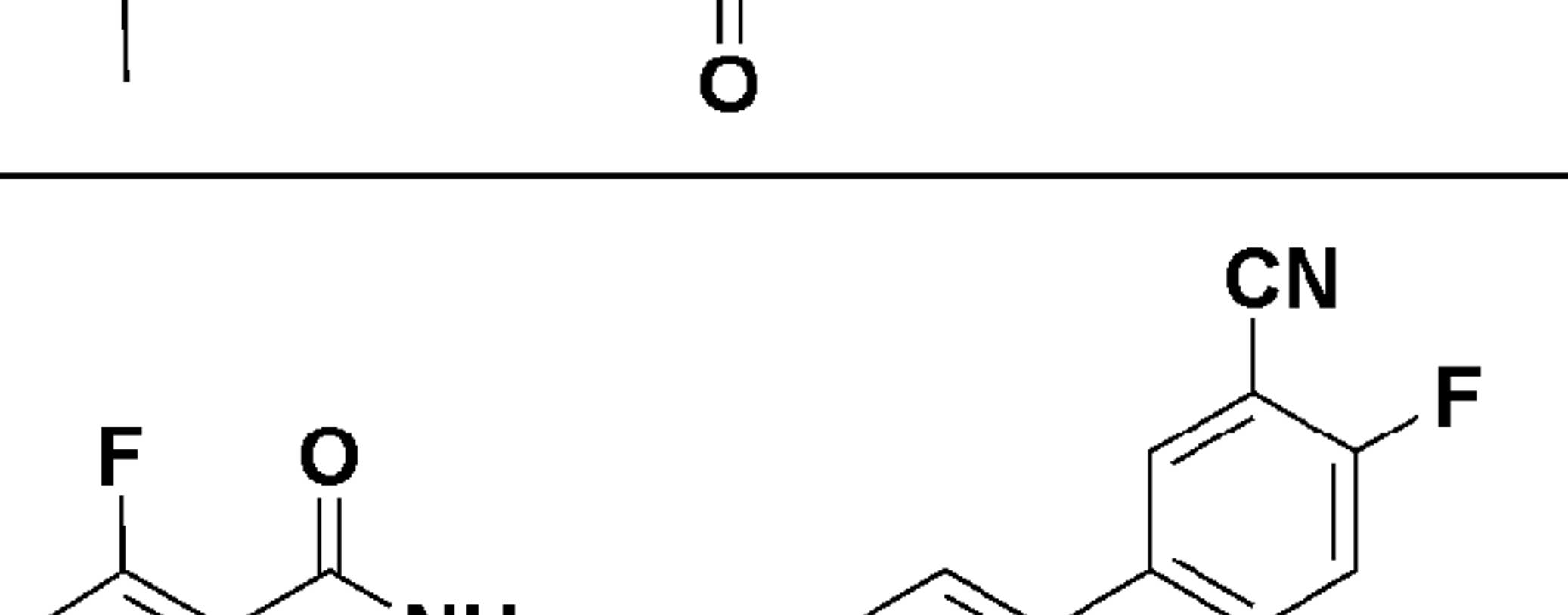
98		2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
99		6-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴
100		3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
101		2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
102		7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
103		7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
104		7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온

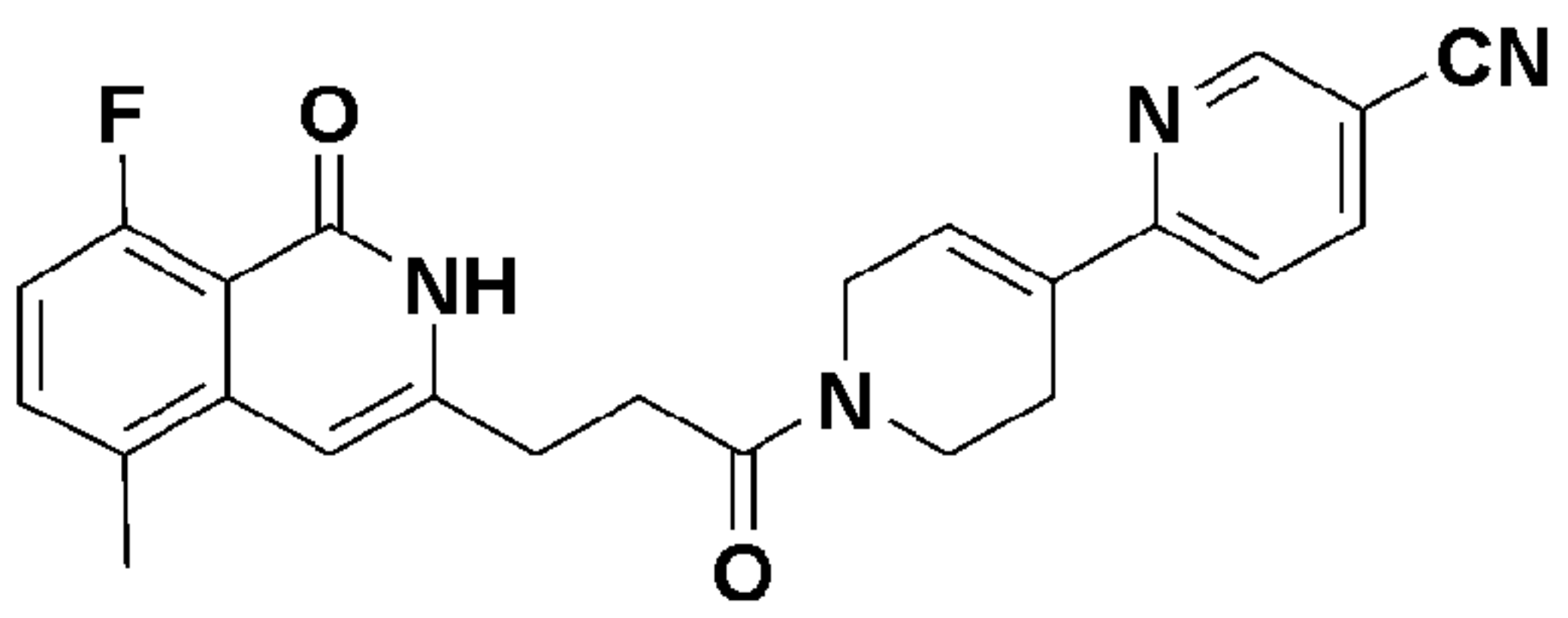
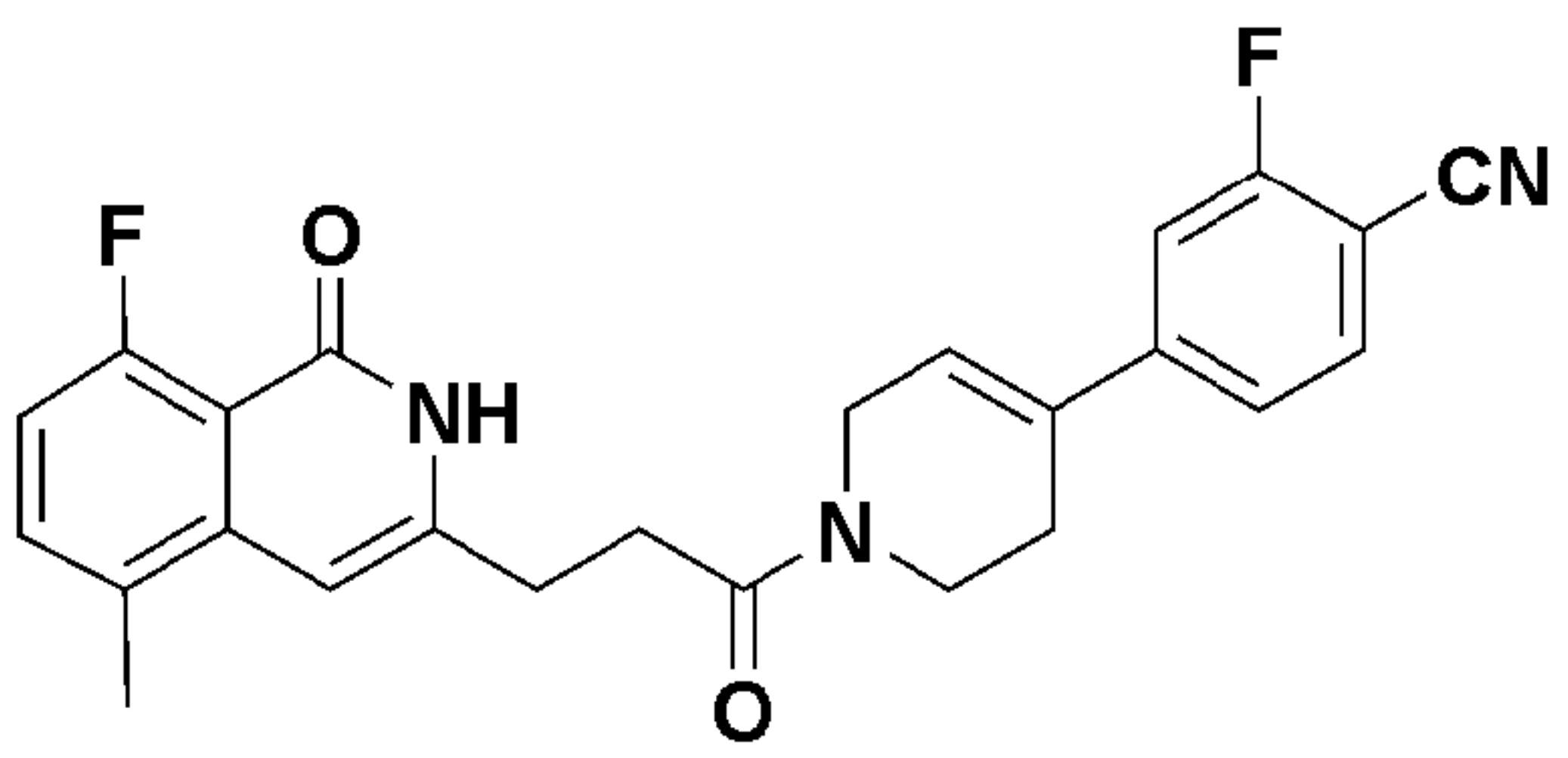
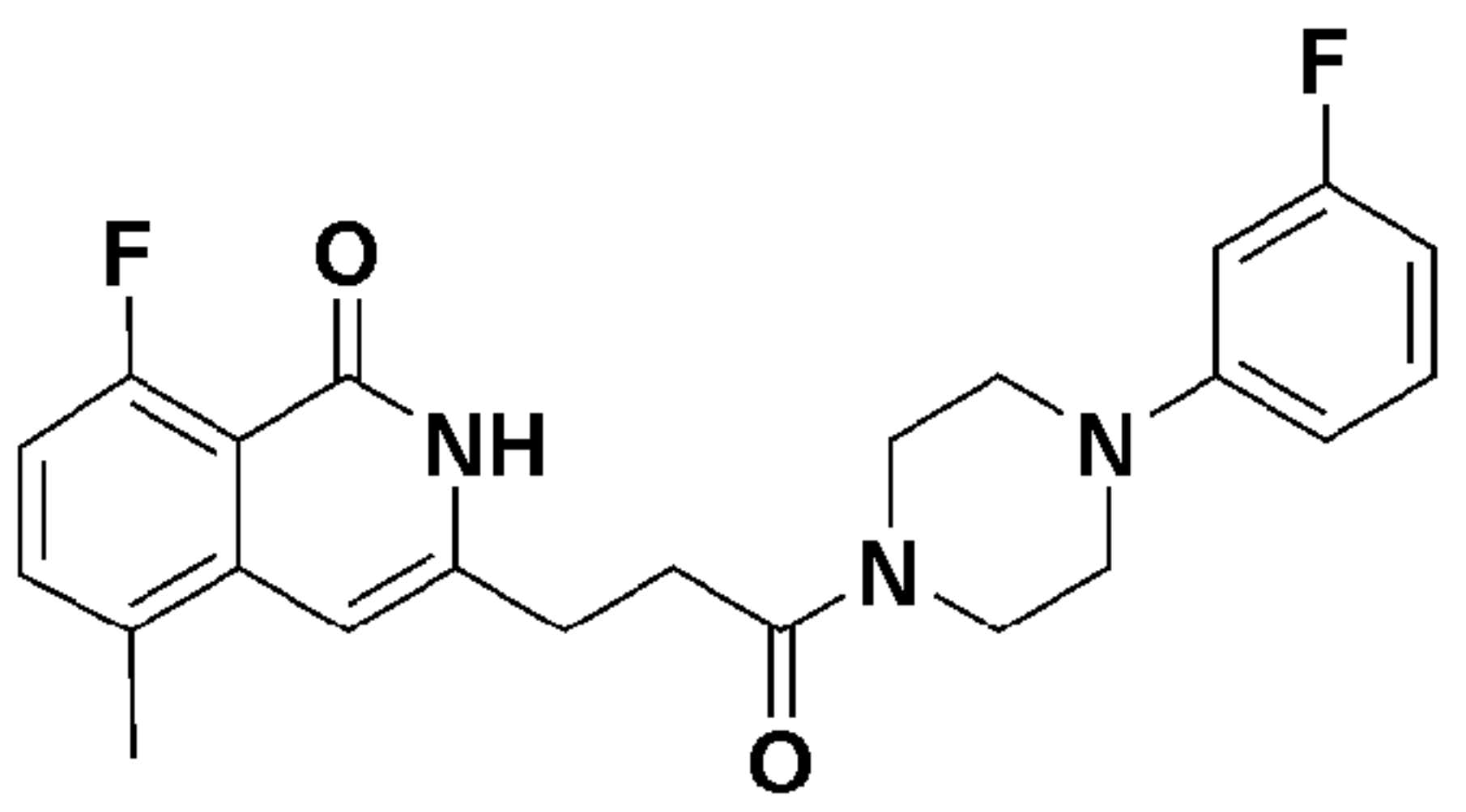
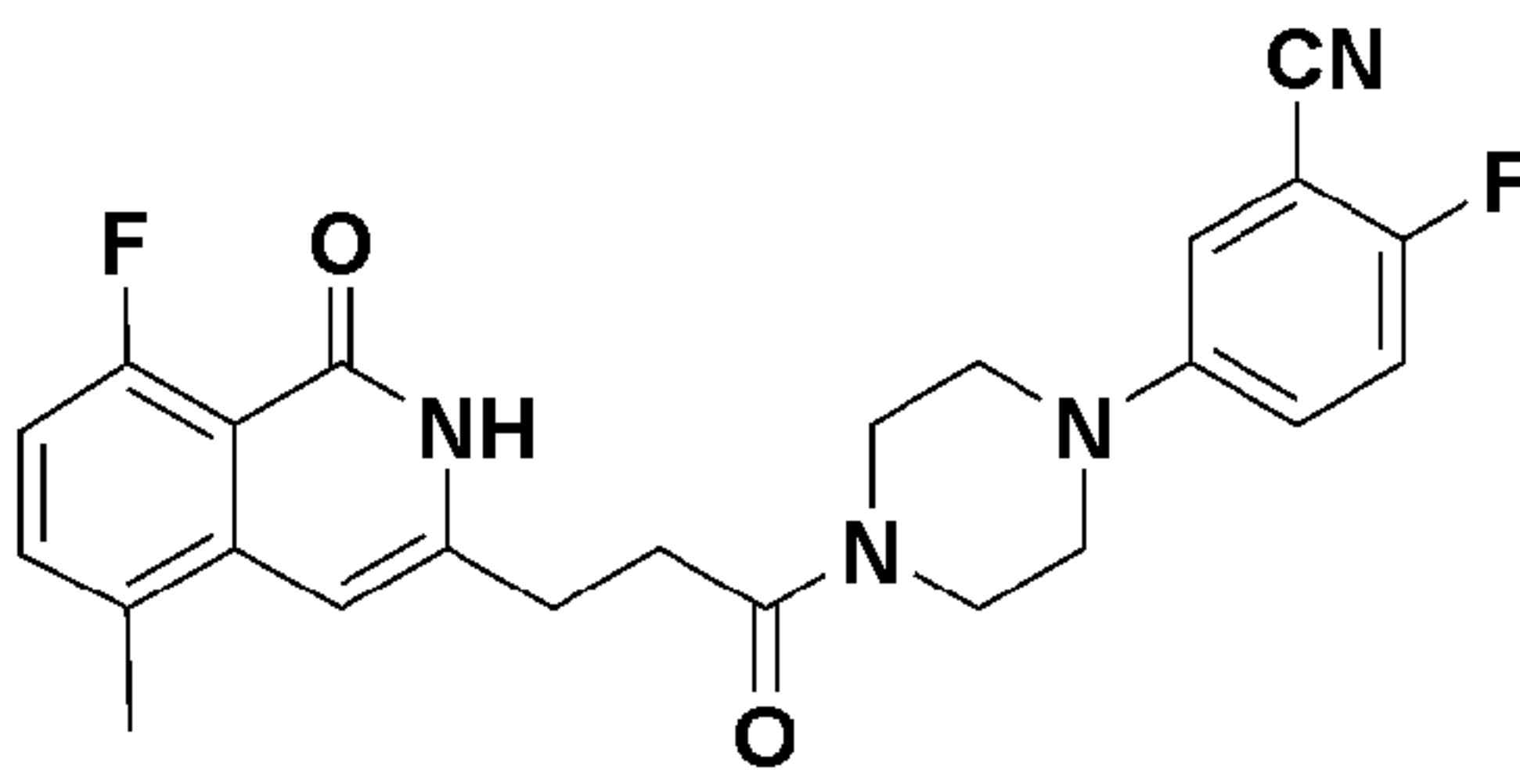
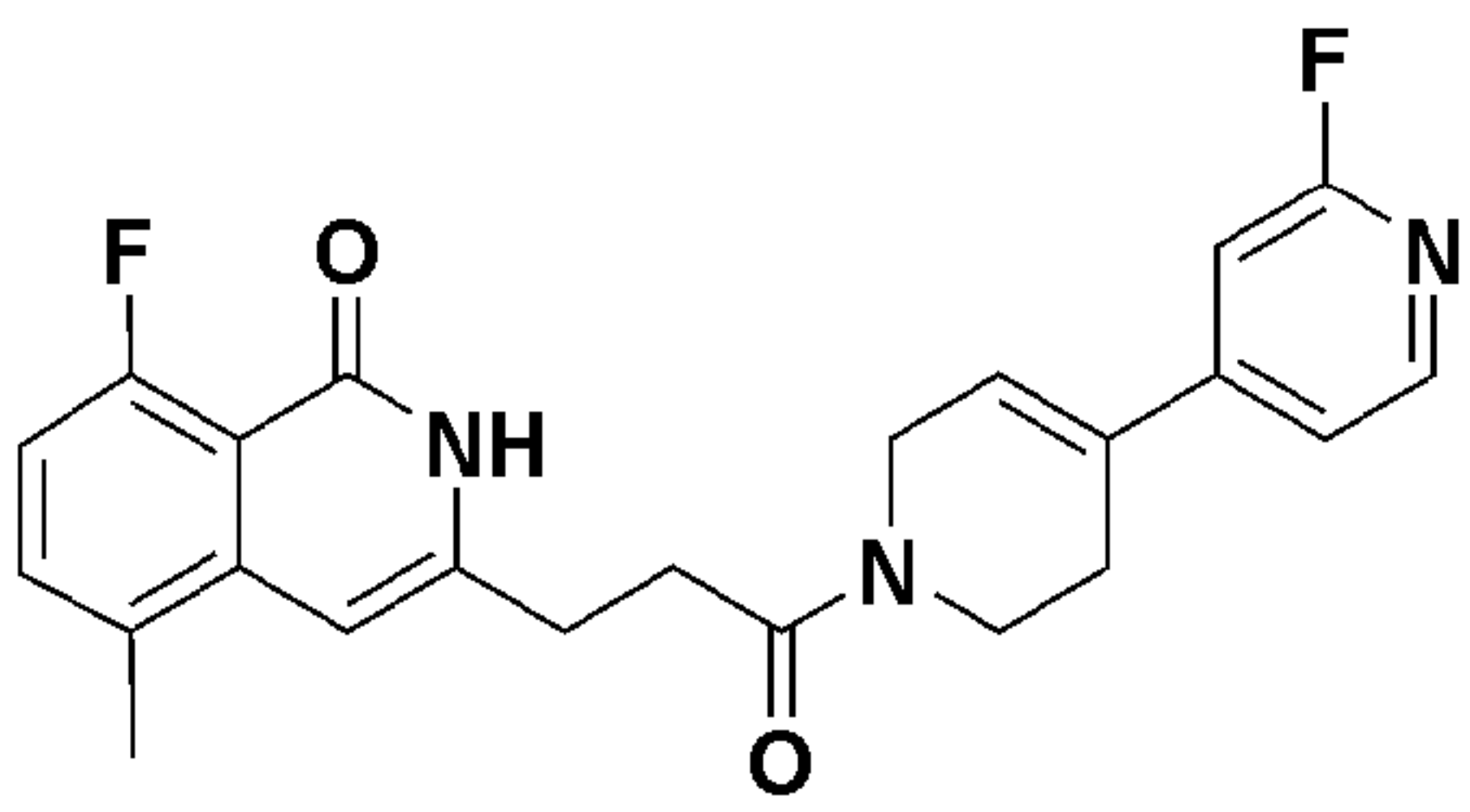
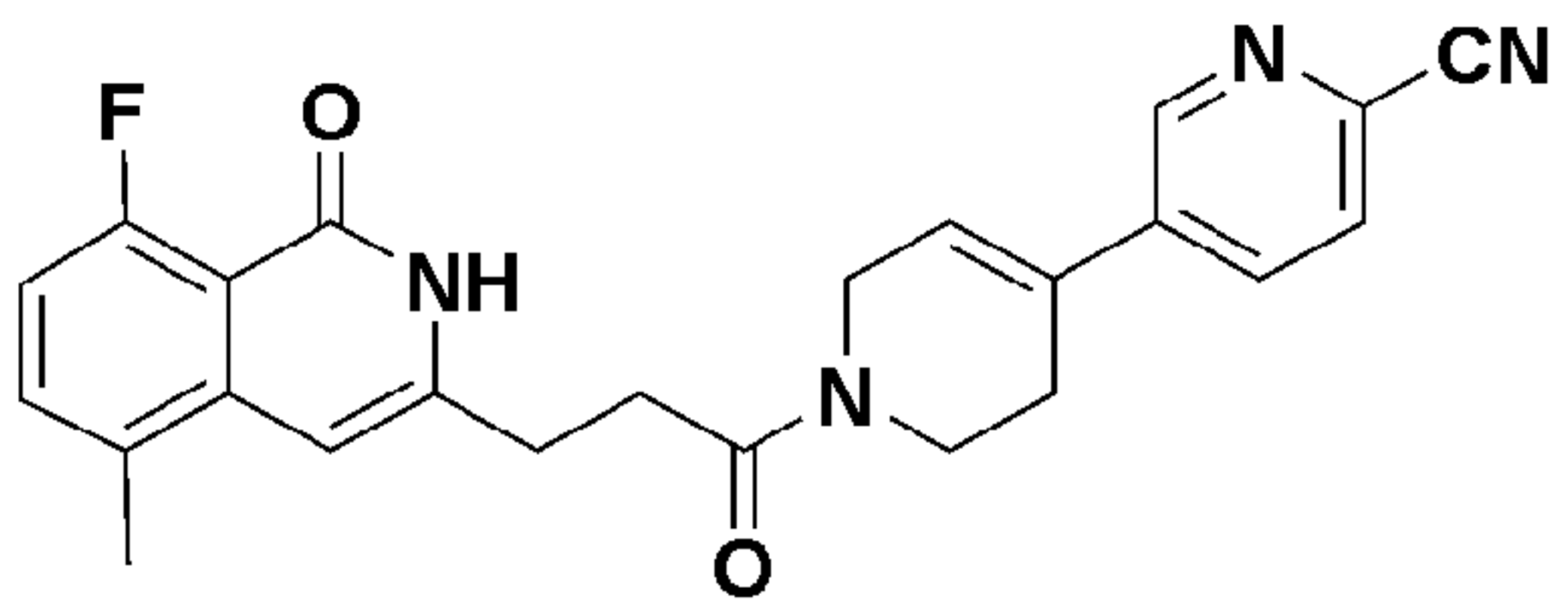
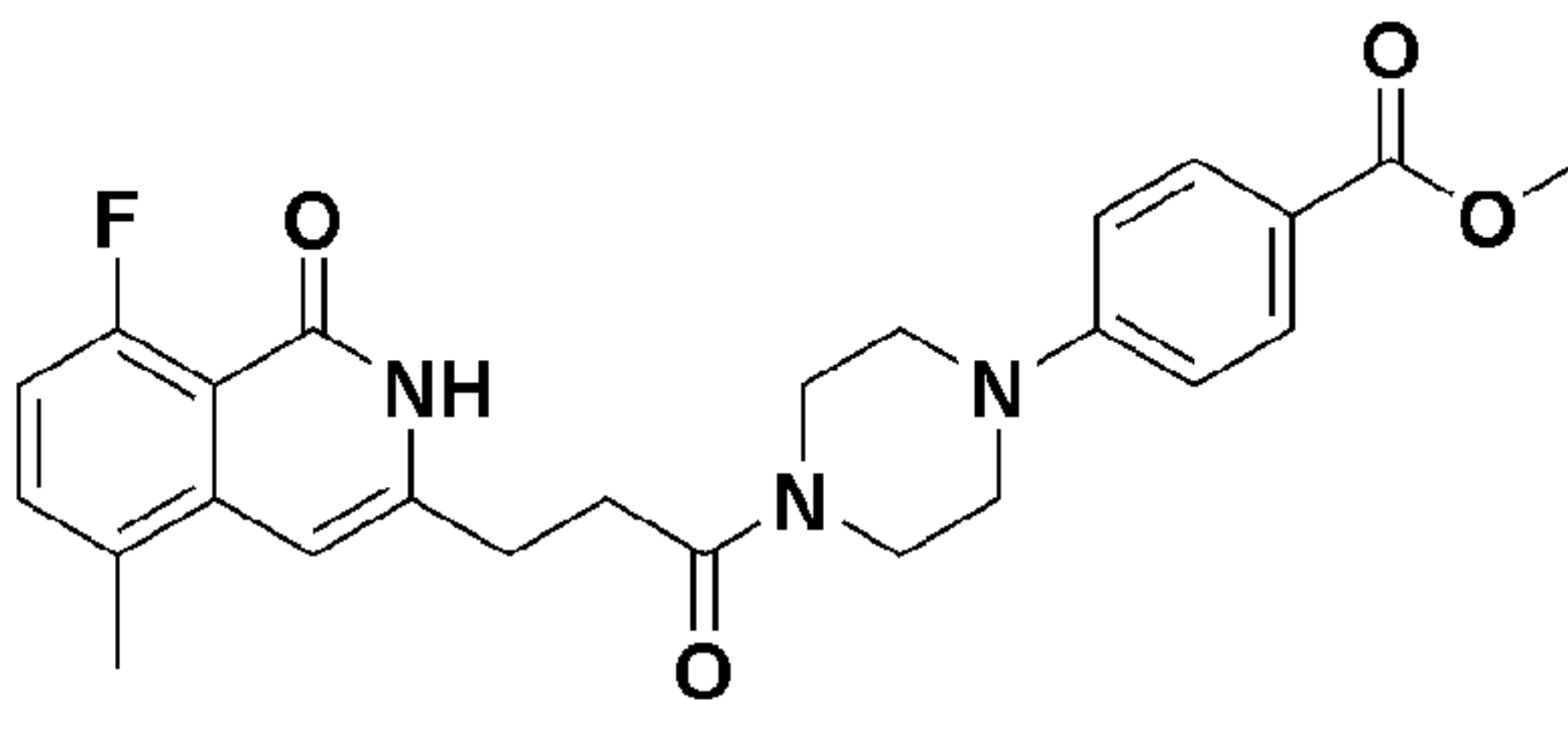
105		3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
106		3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
107		4-플루오로-3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
108		4-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
109		2-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
110		5-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴

111		4-플루오로-3-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
112		5-플루오로-2-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
113		3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
114		3-플루오로-5-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
115		7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
116		(R)-7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
117		(S)-7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온

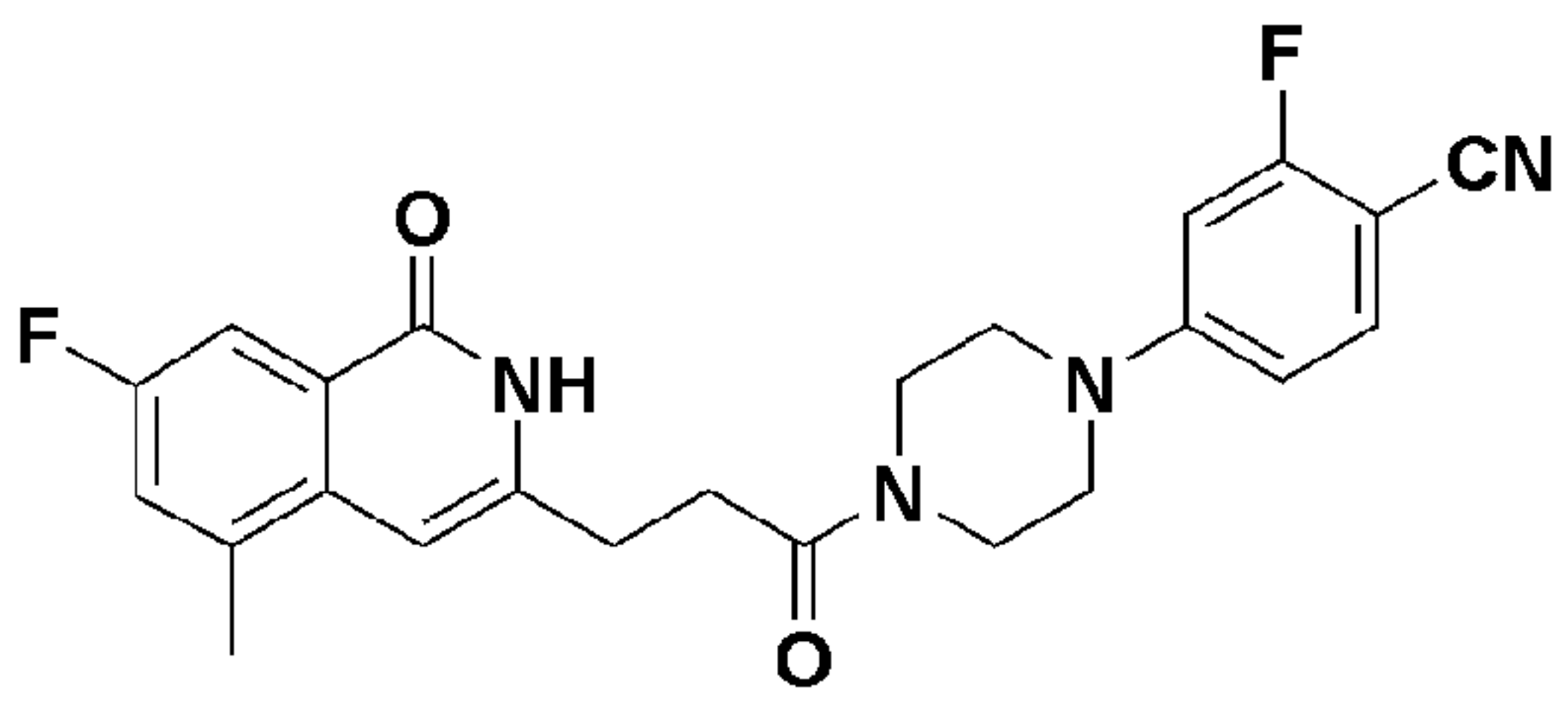
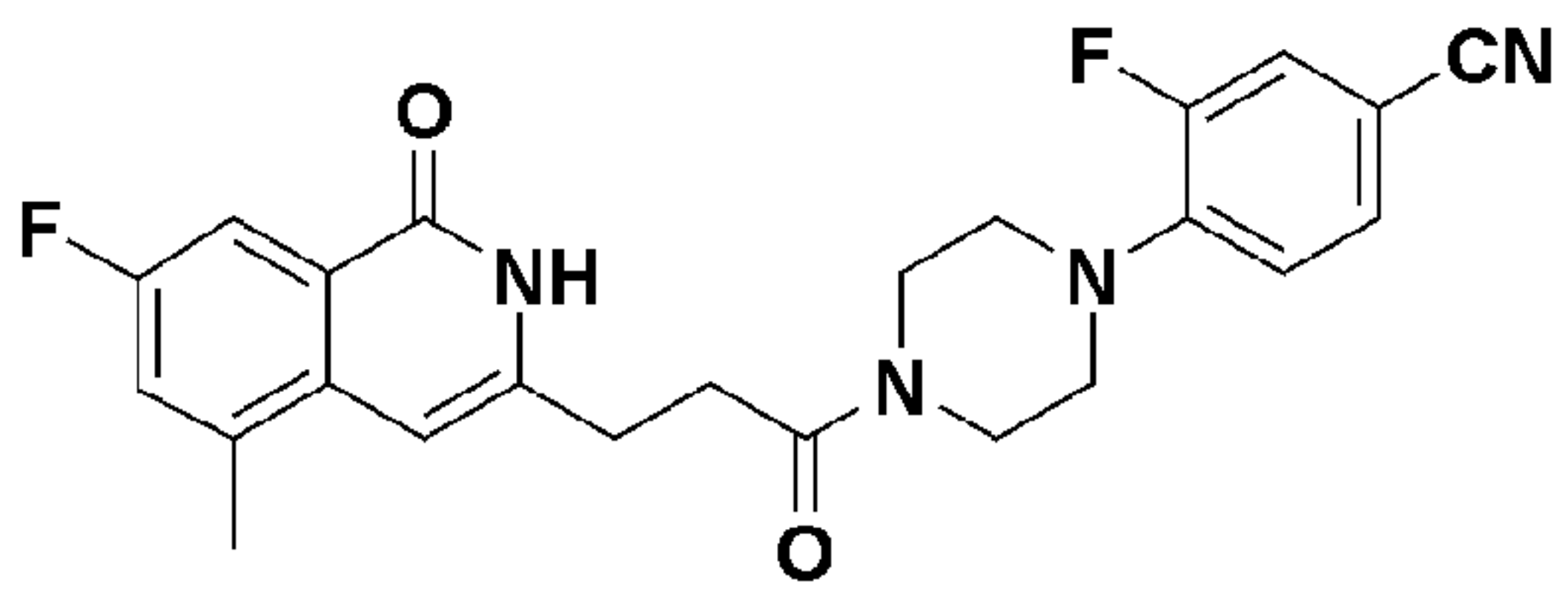
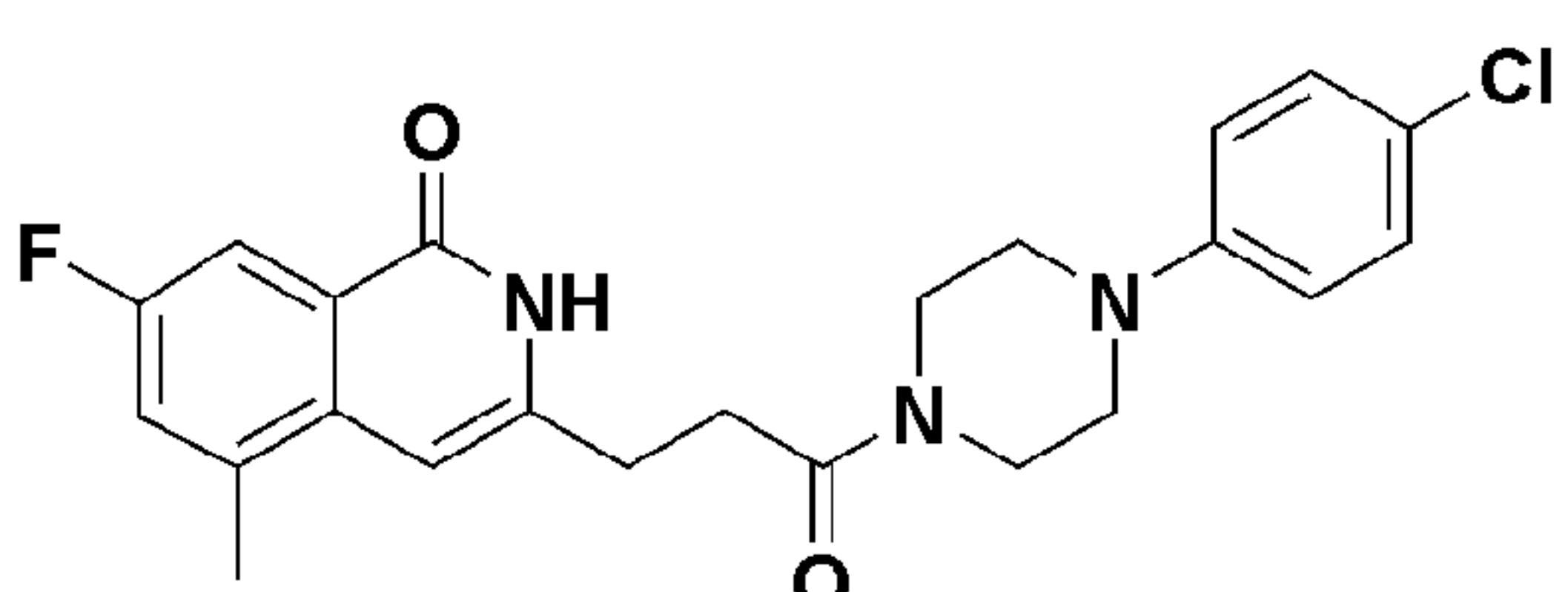
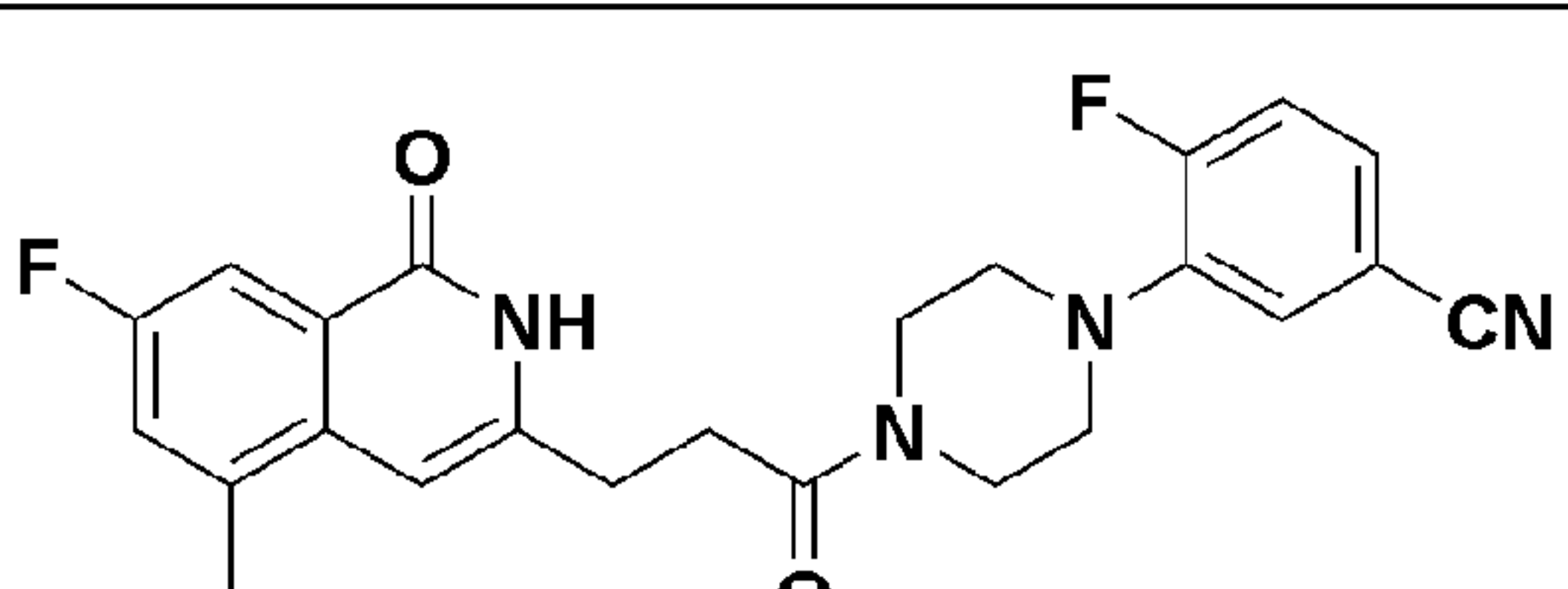
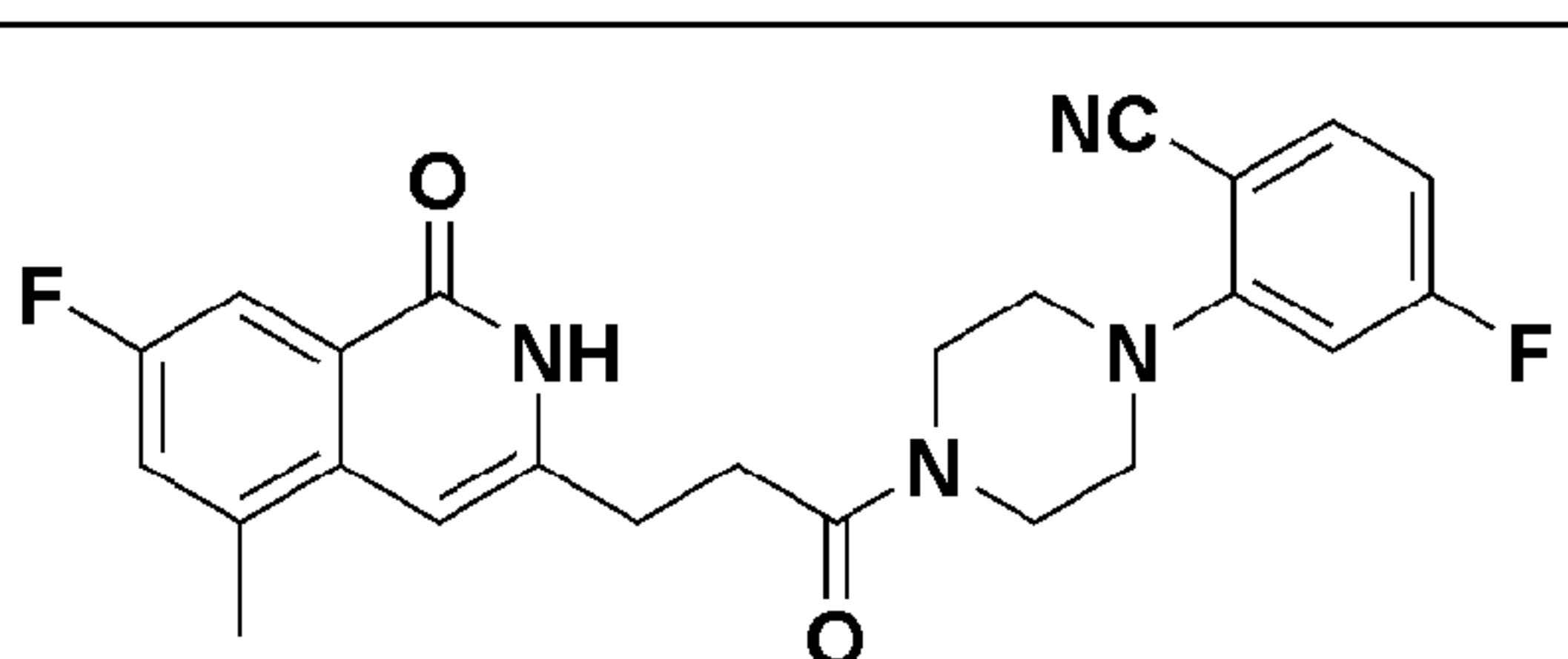
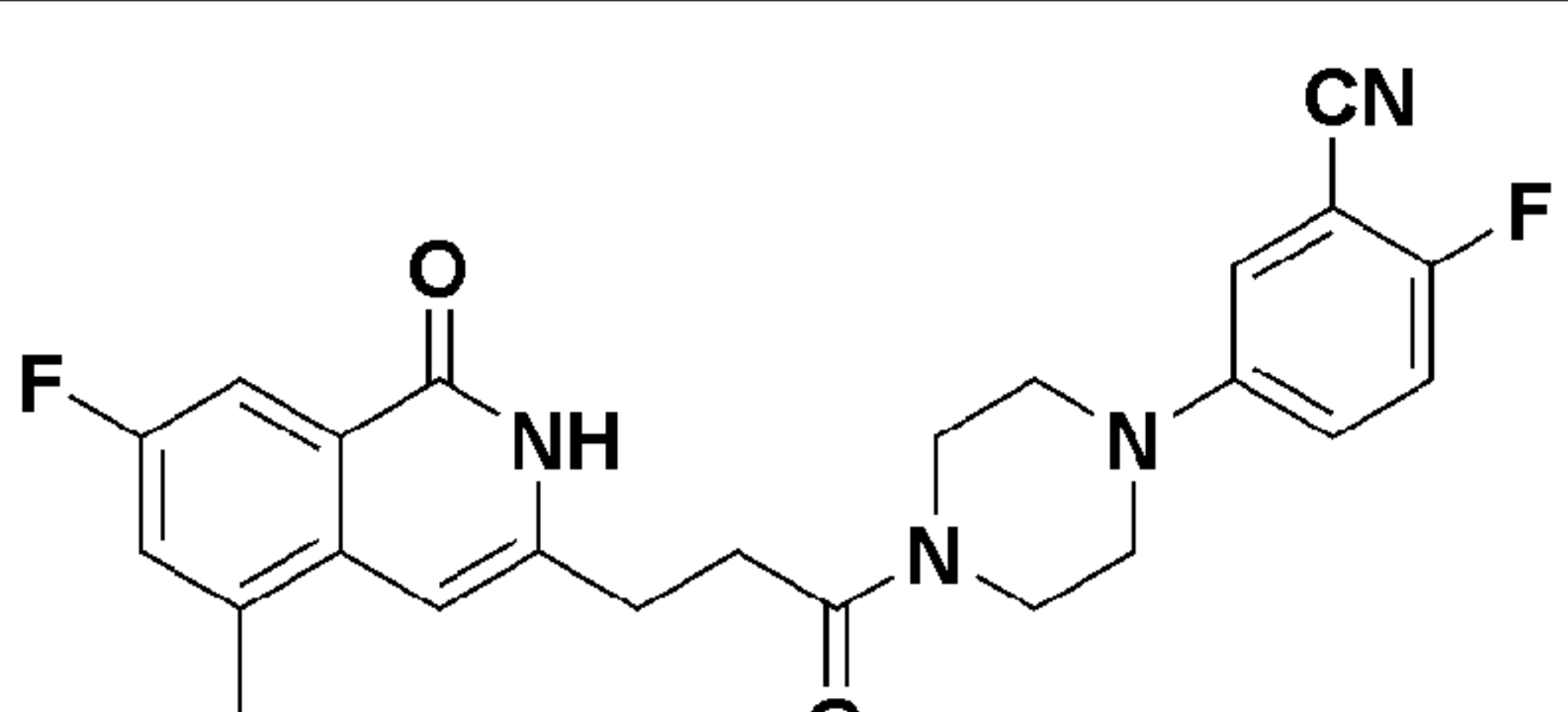
118		7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
119		3-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
120		7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
121		7-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
122		4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
123		6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴
124		5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴

125		8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
126		2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
127		2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
128		3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
129		8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
130		8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
131		3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
132		3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

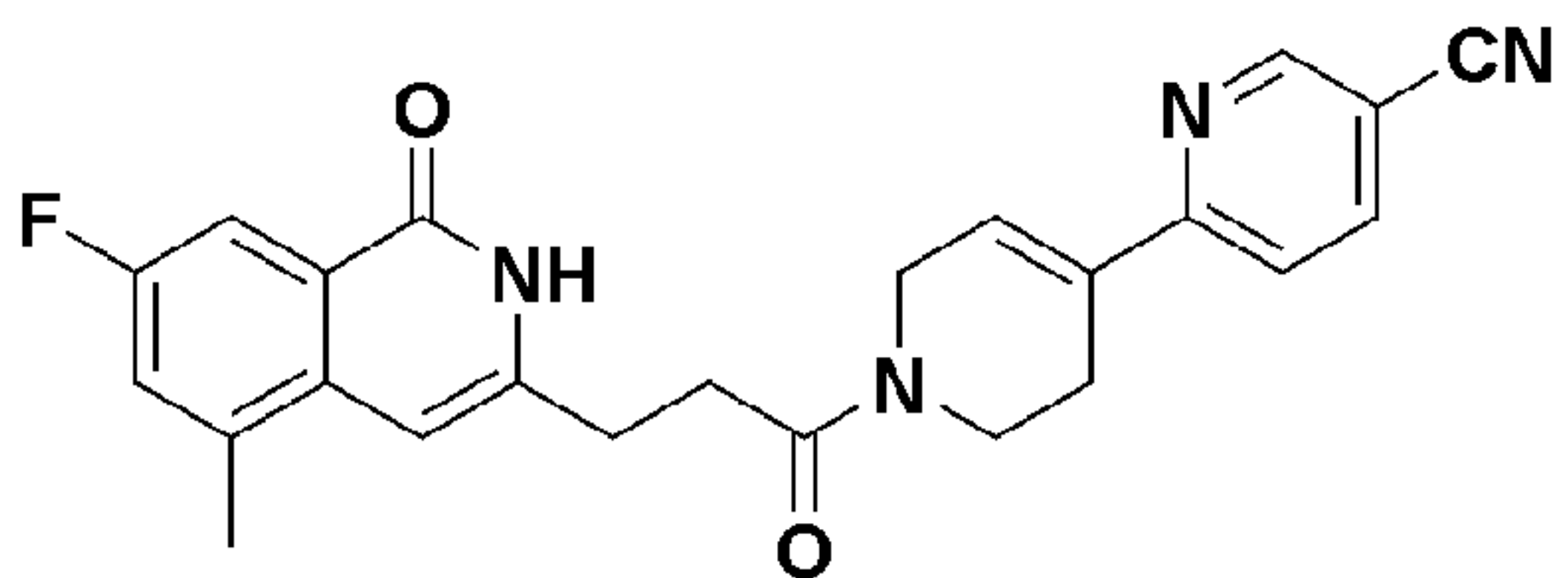
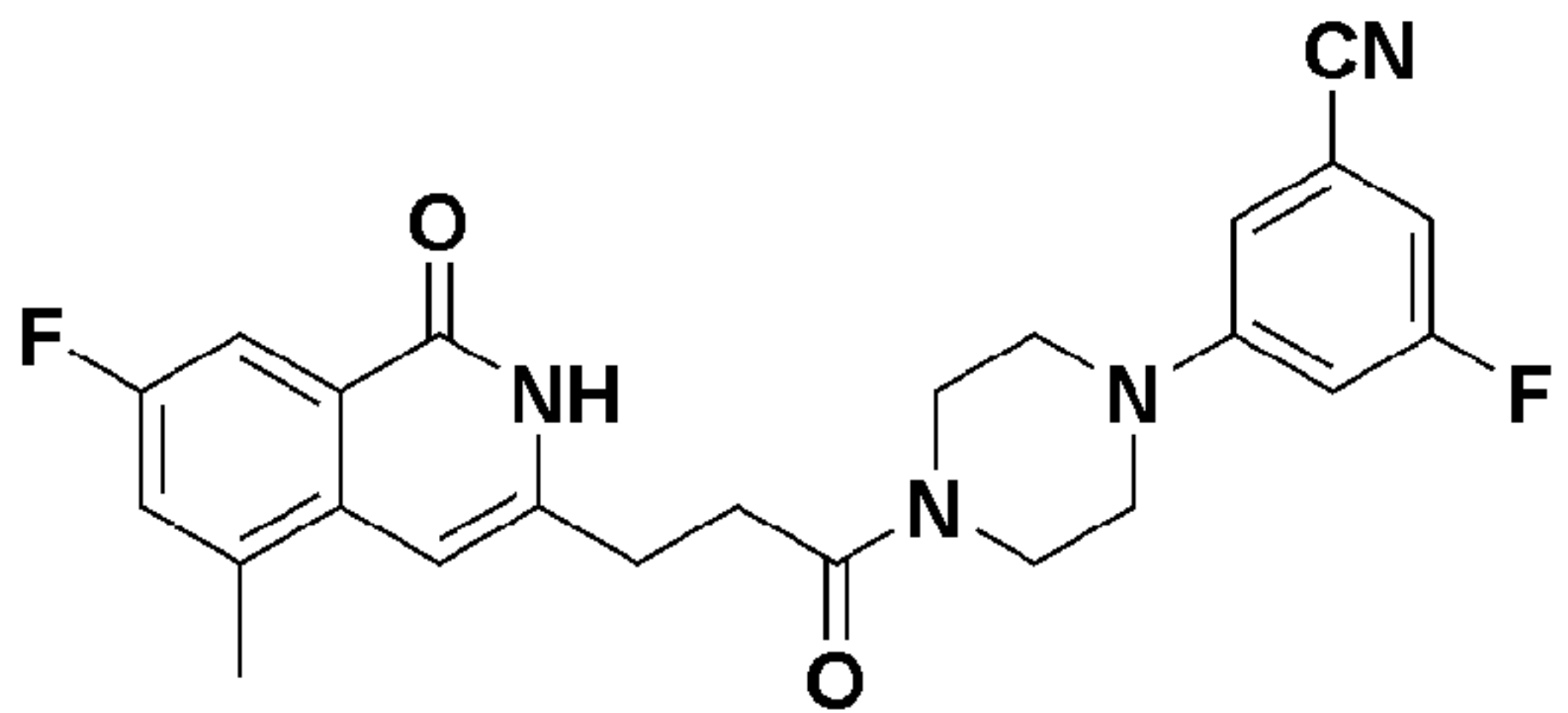
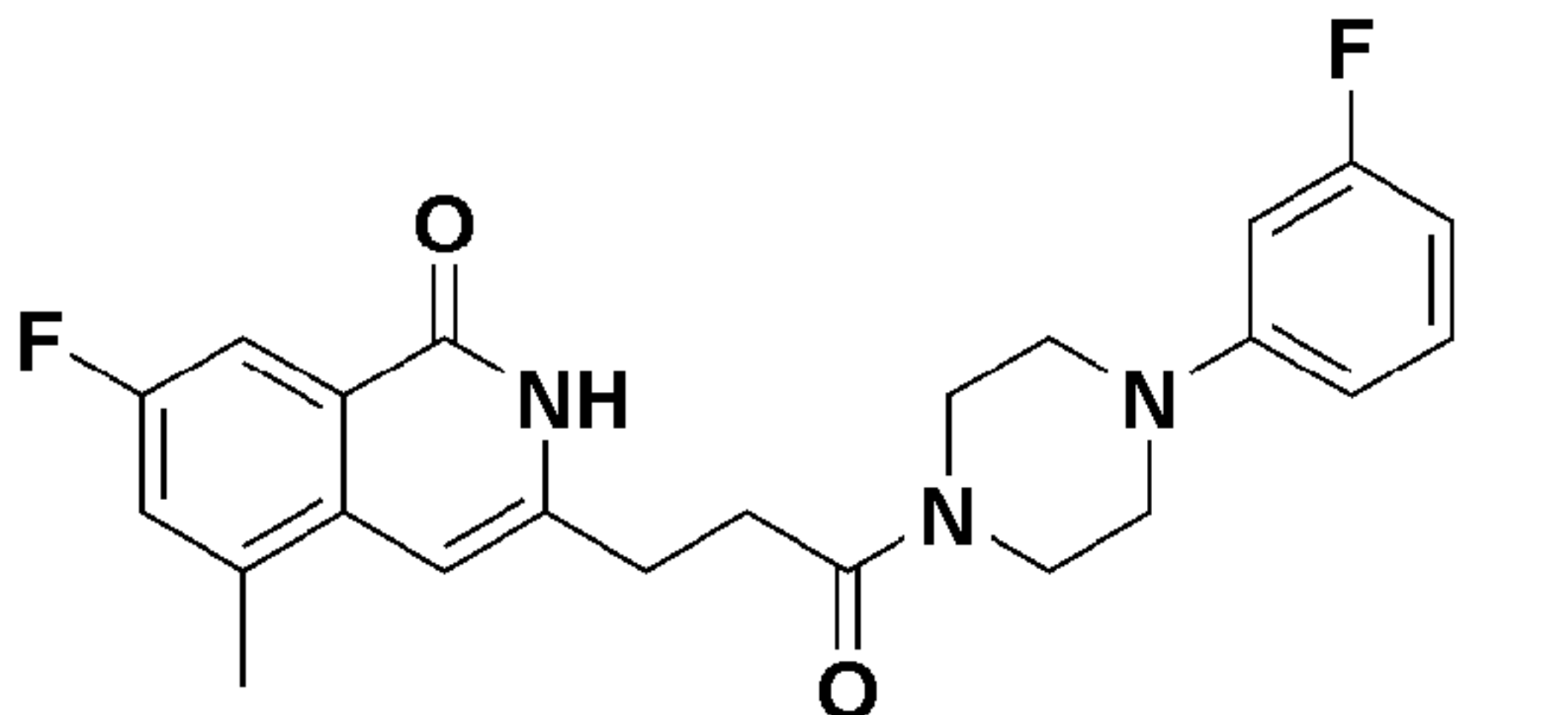
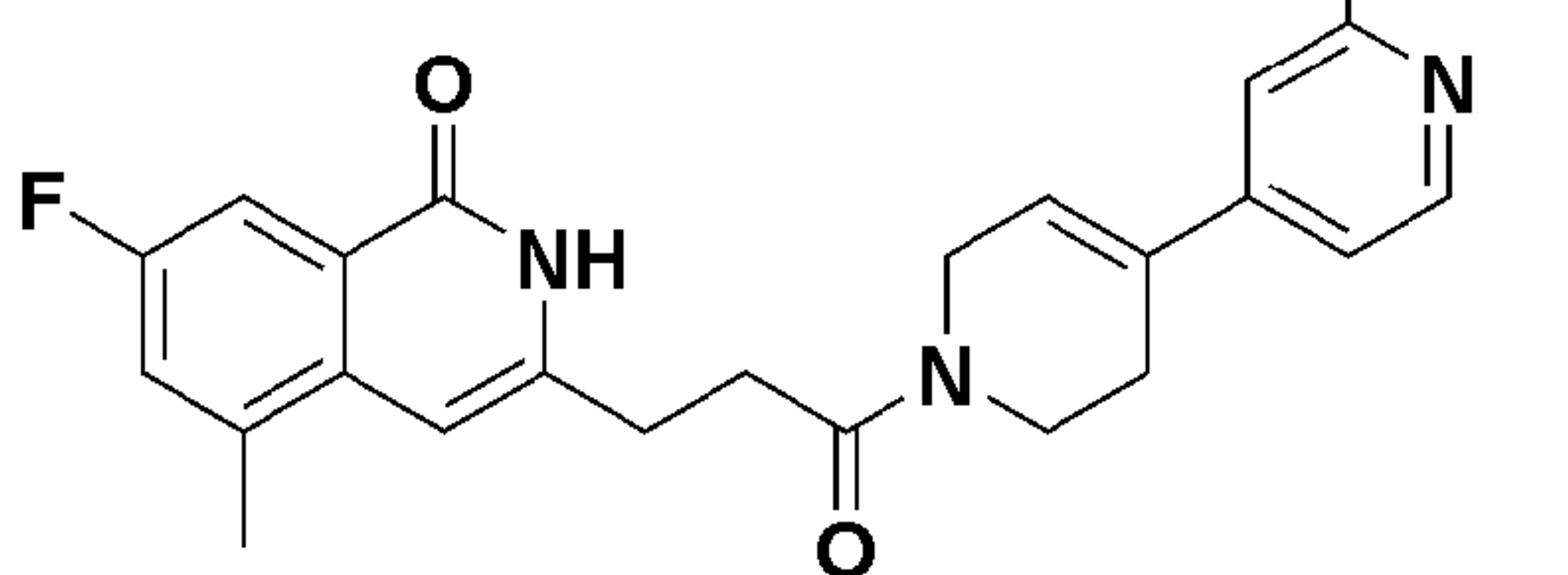
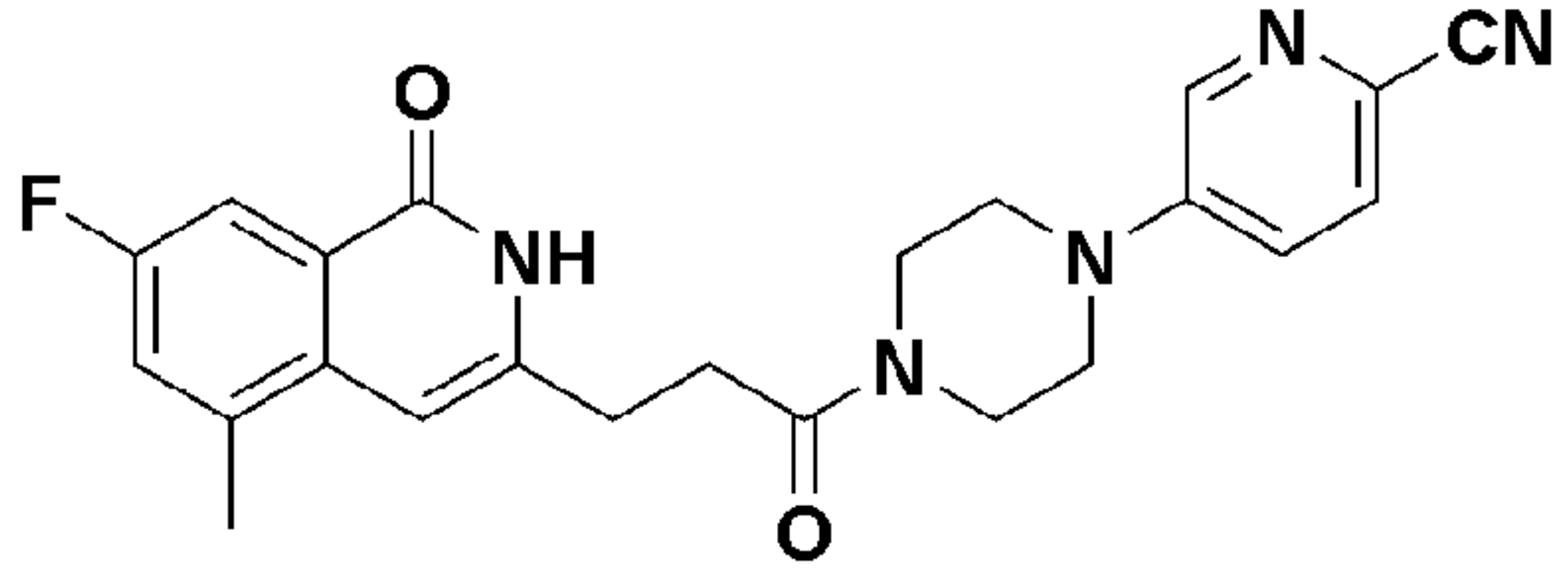
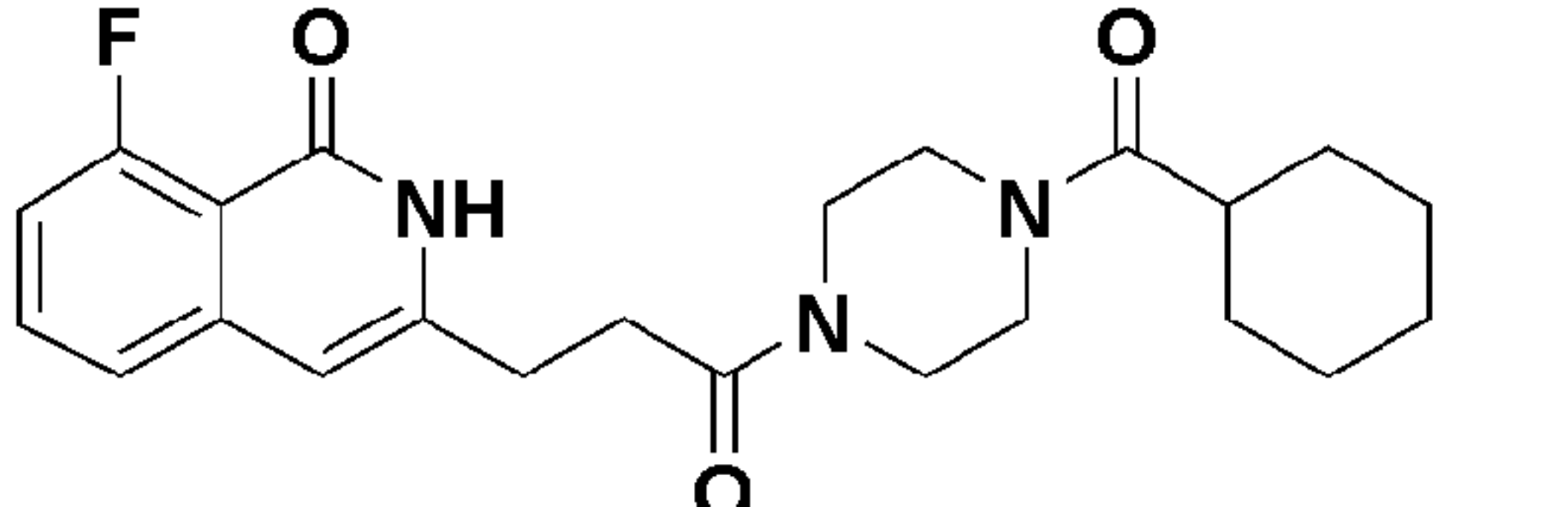
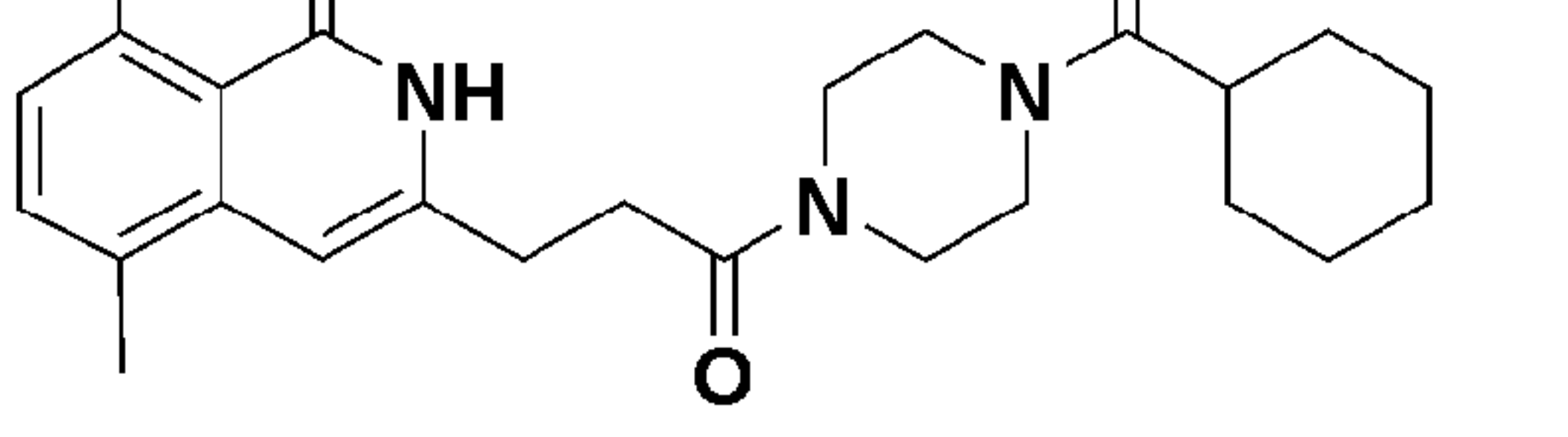
133		4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
134		4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
135		2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
136		5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
137		4-플루오로-3-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
138		8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
139		2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

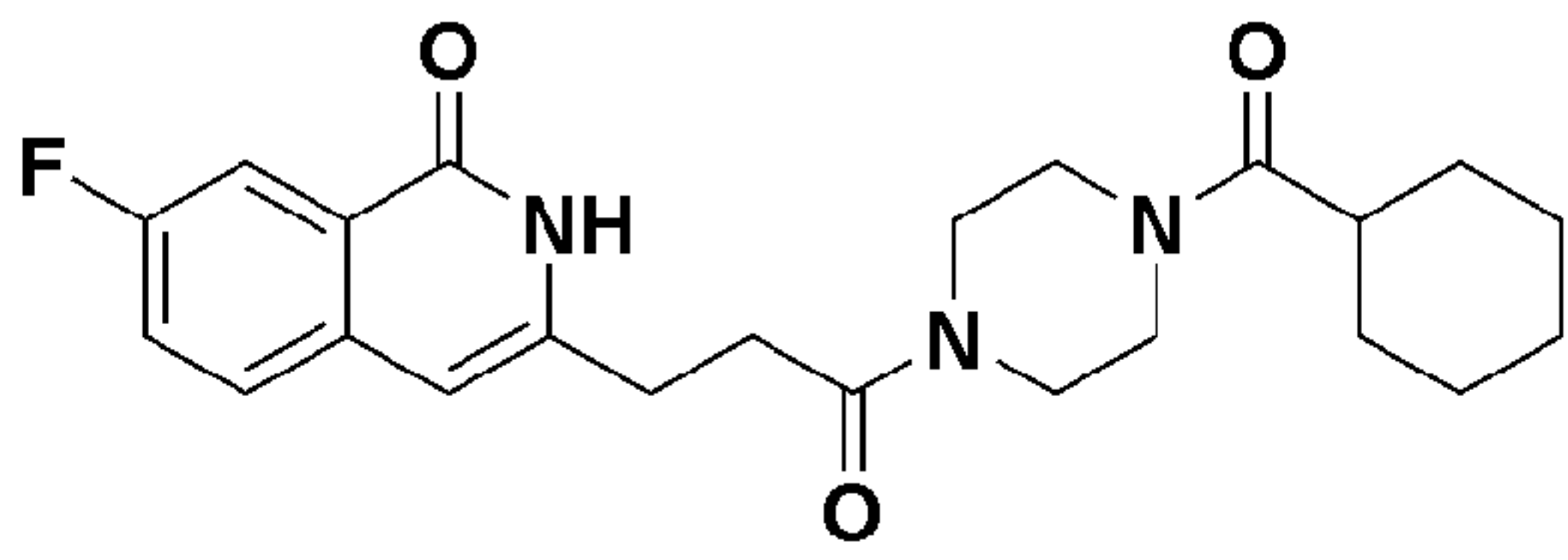
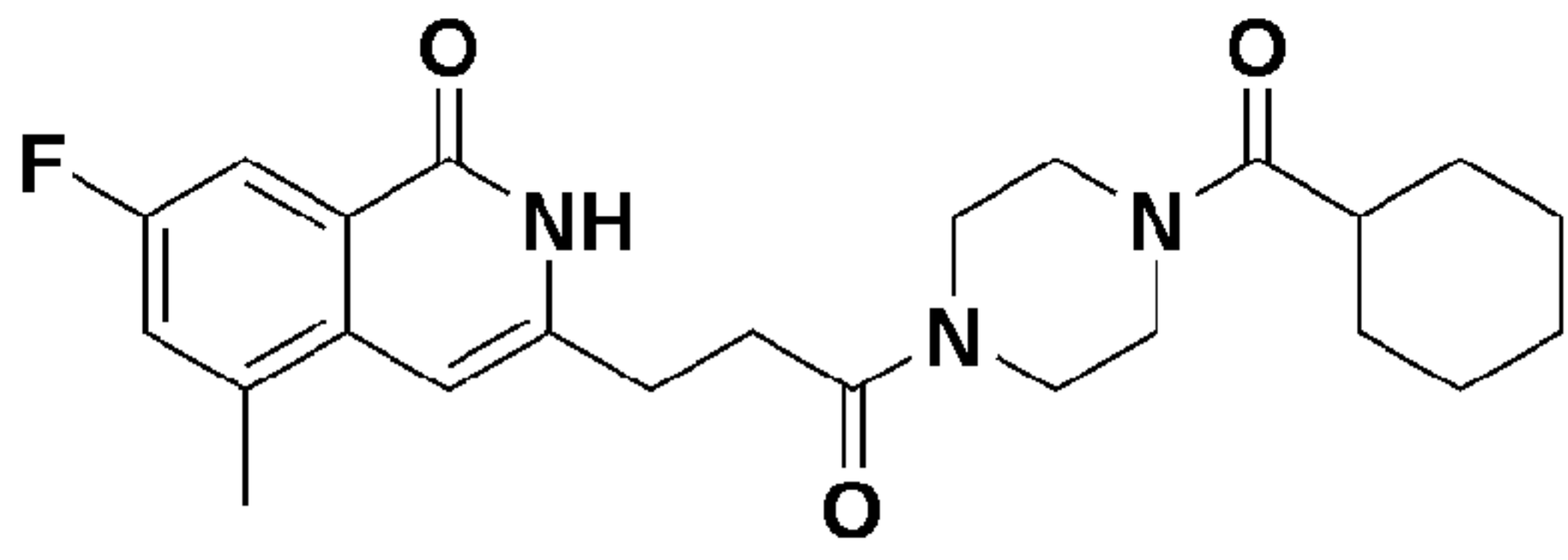
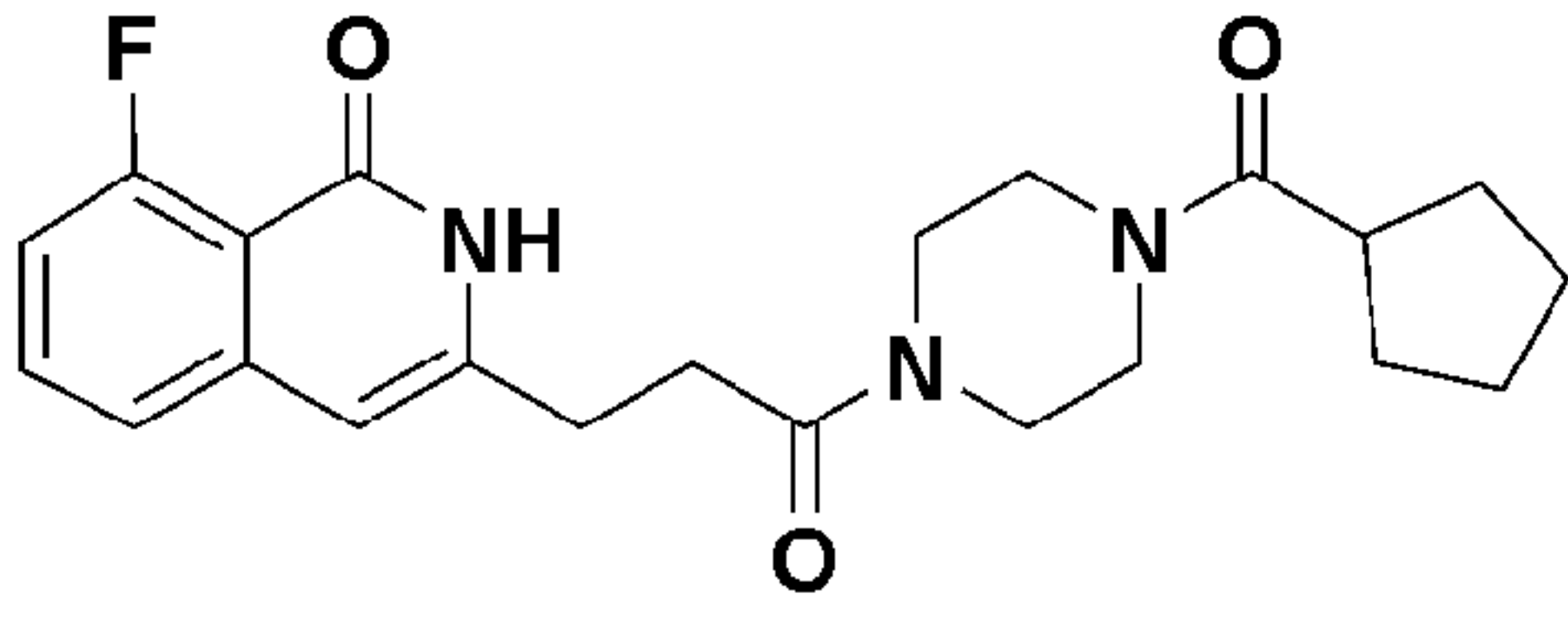
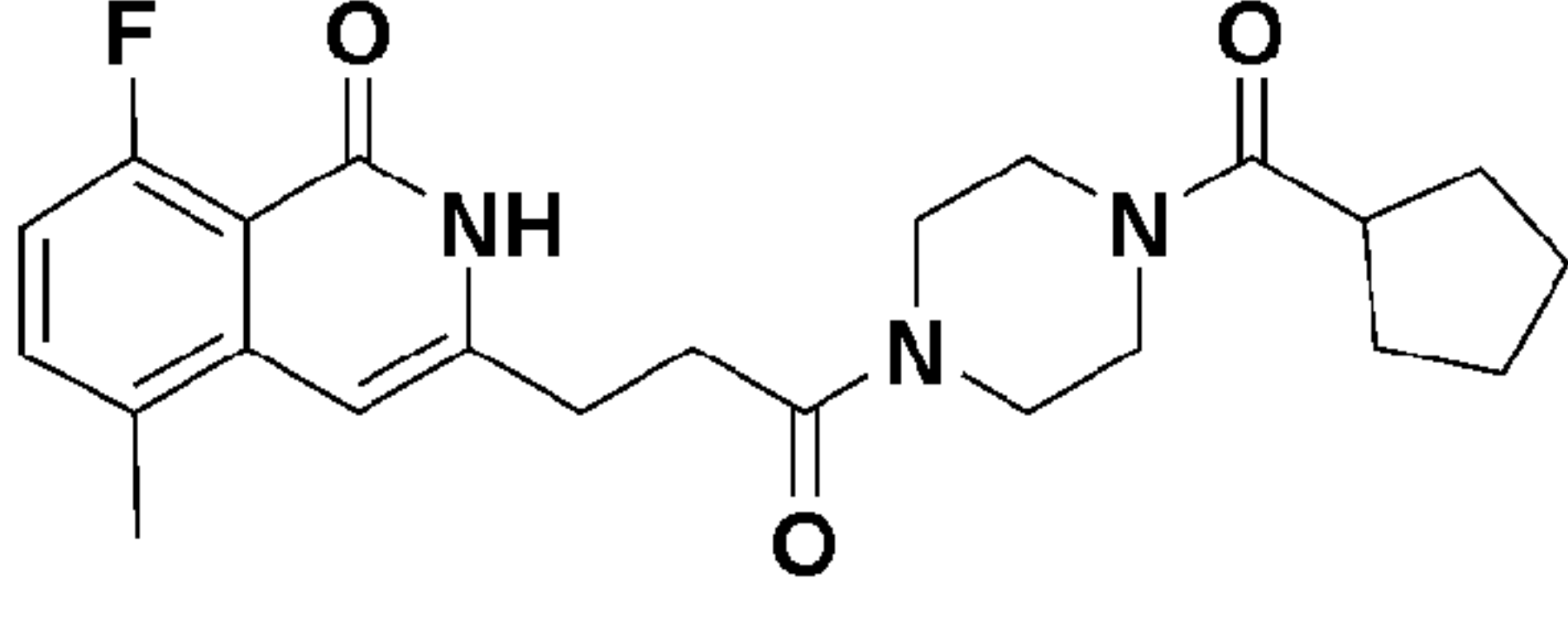
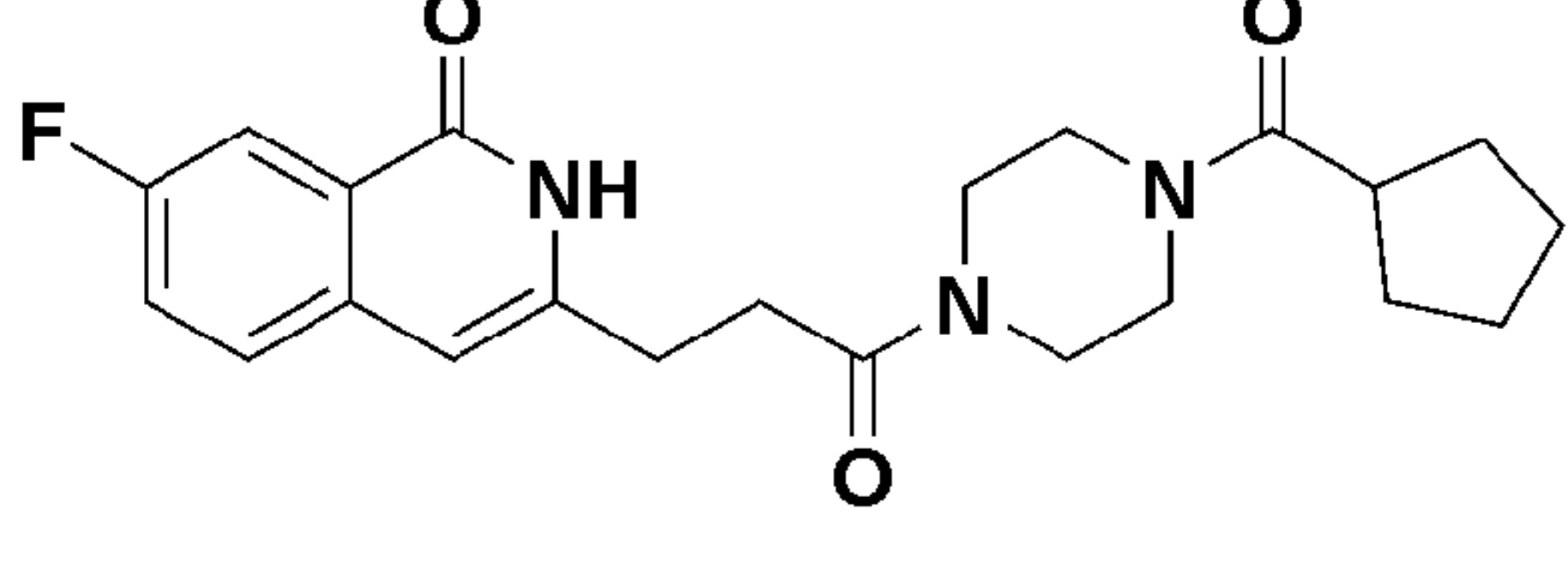
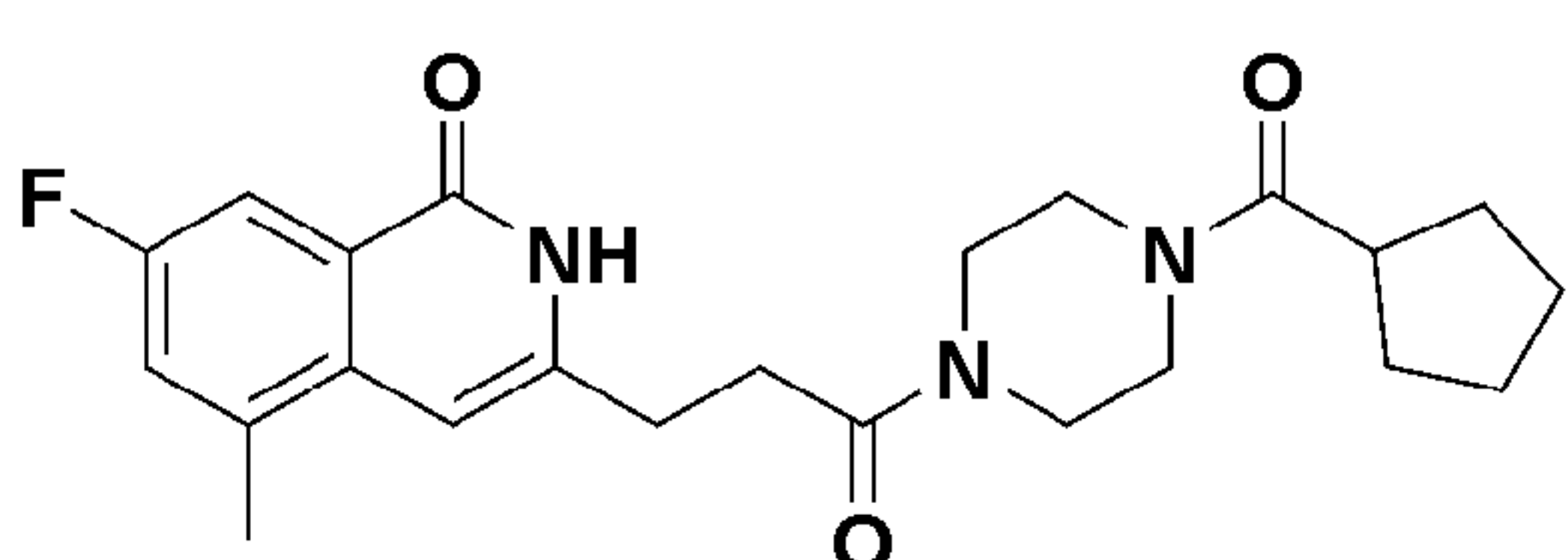
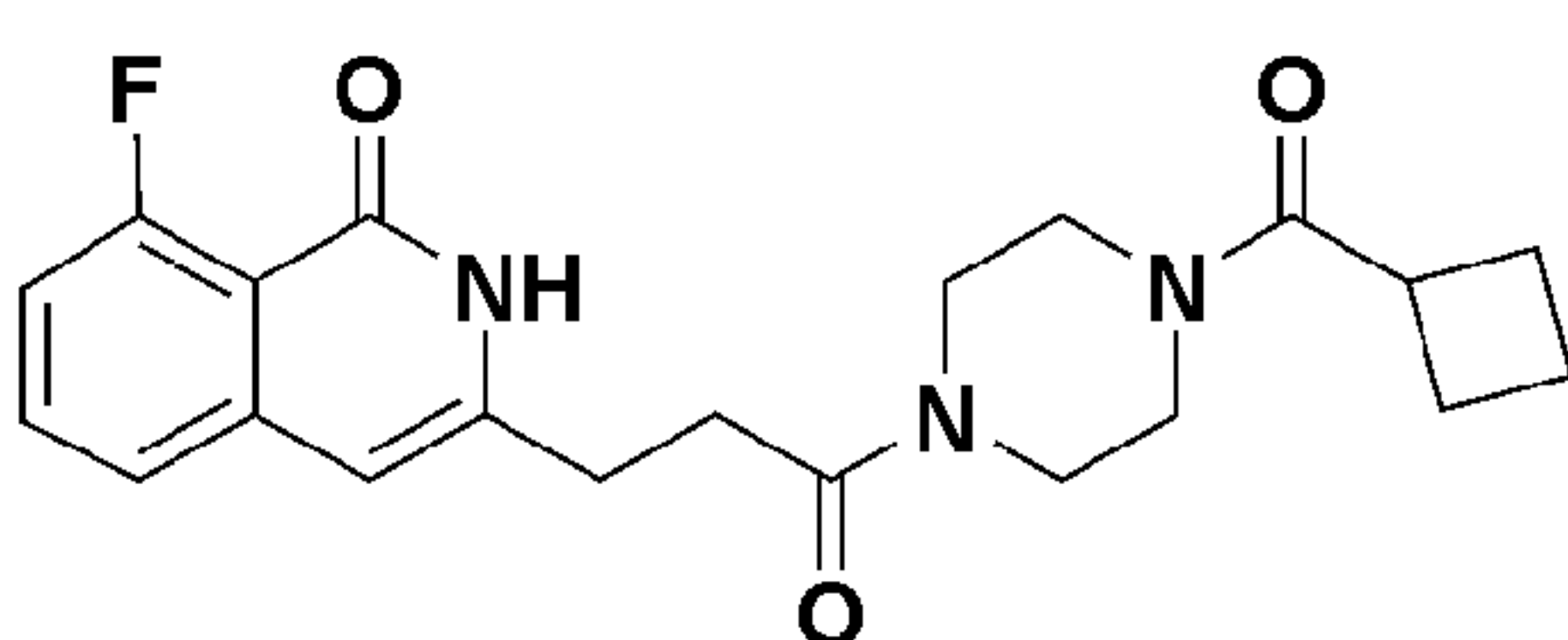
140		1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
141		2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
142		8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
143		2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
144		8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
145		1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴
146		메틸 4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조에이트

147		4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조익엑시드
148		4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥테인-3-일)벤조니트릴
149		4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
150		7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
151		5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴
152		6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴

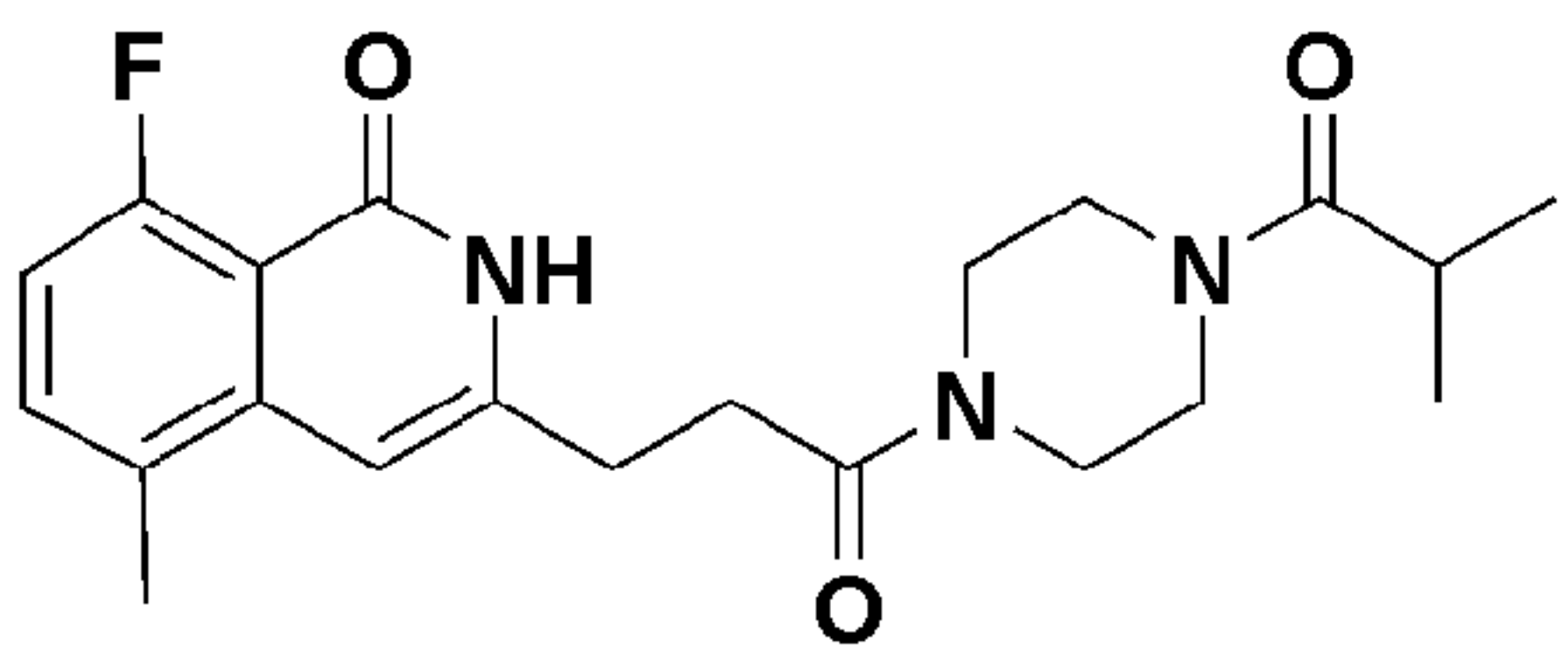
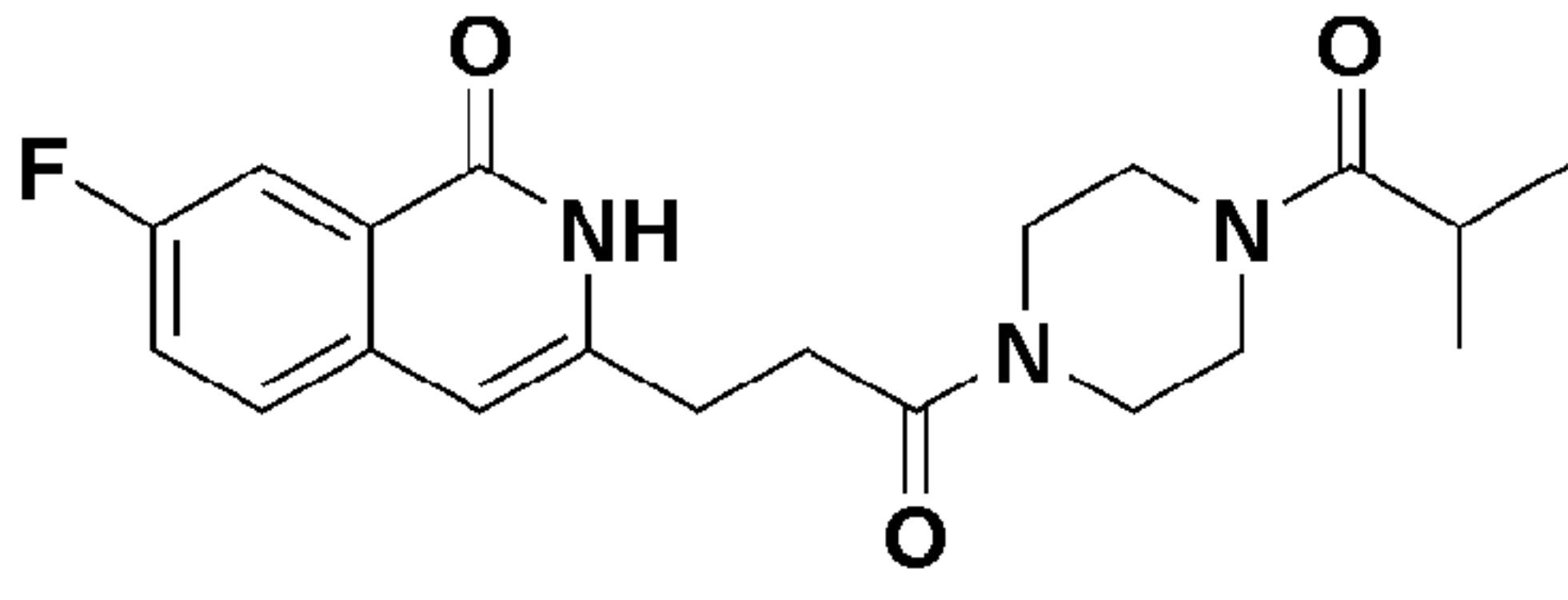
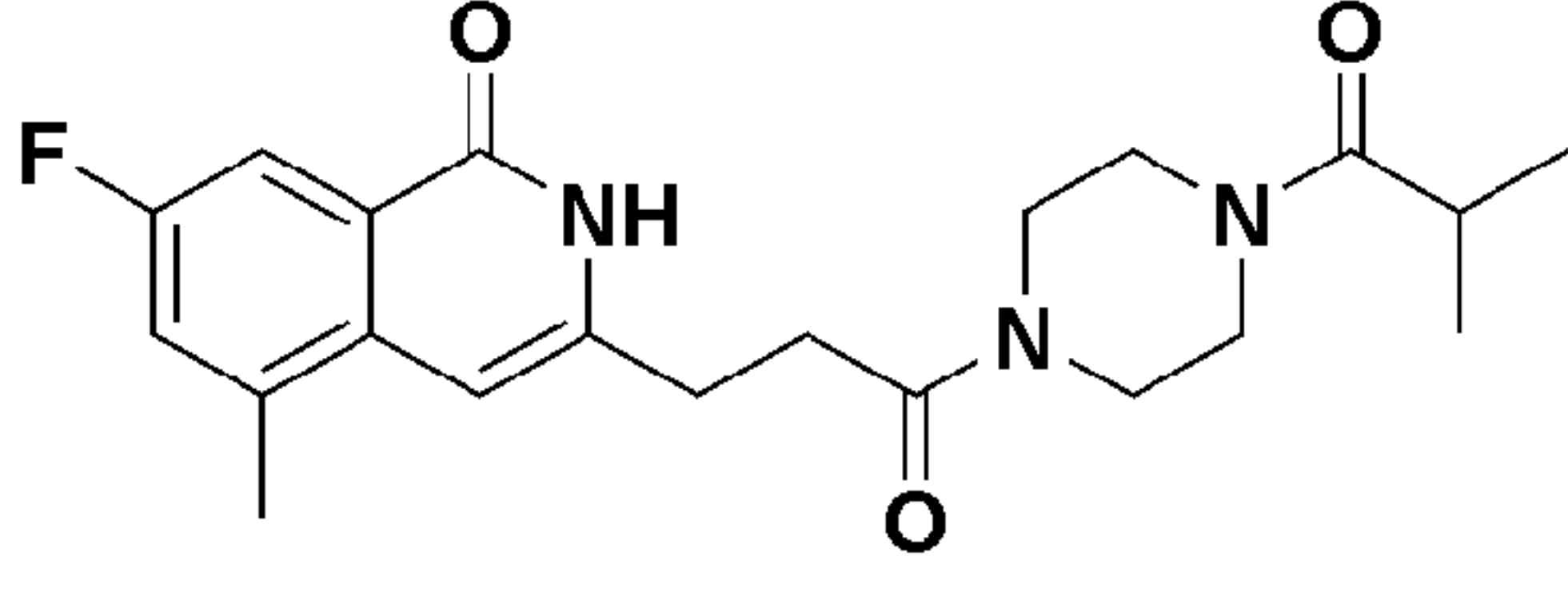
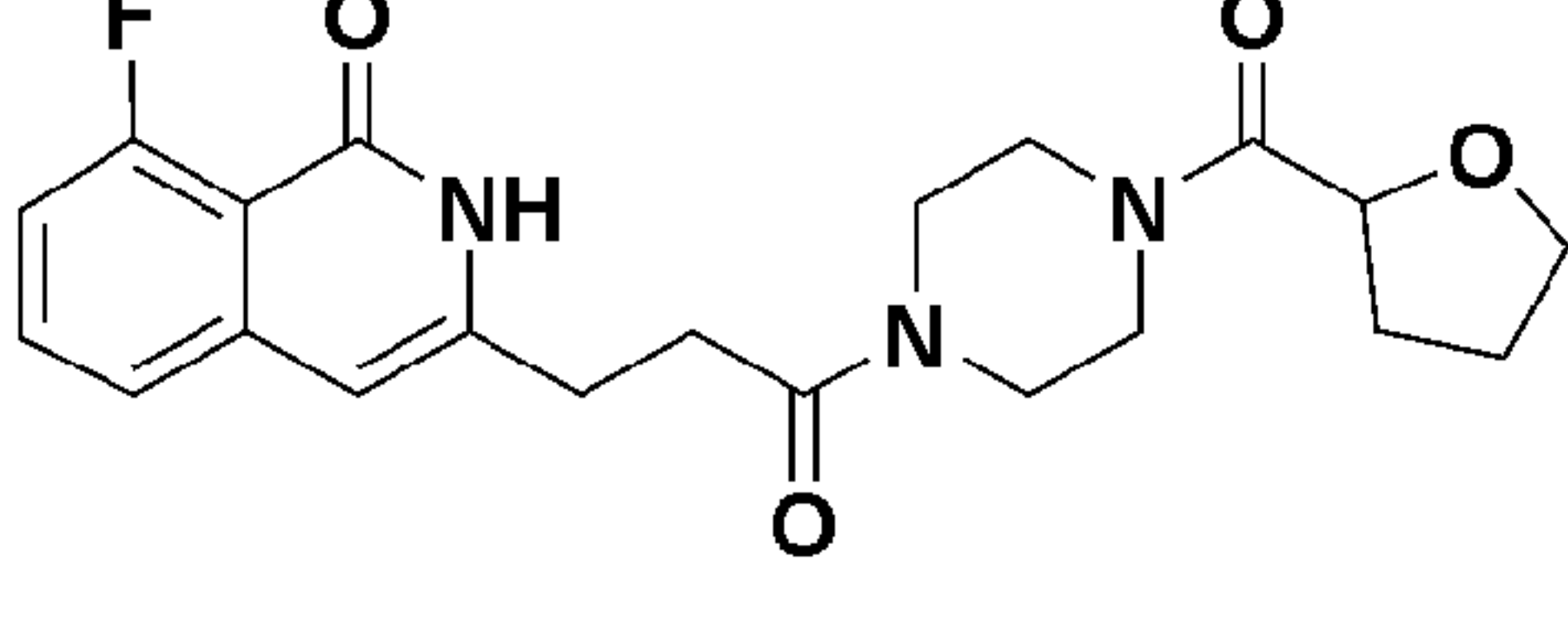
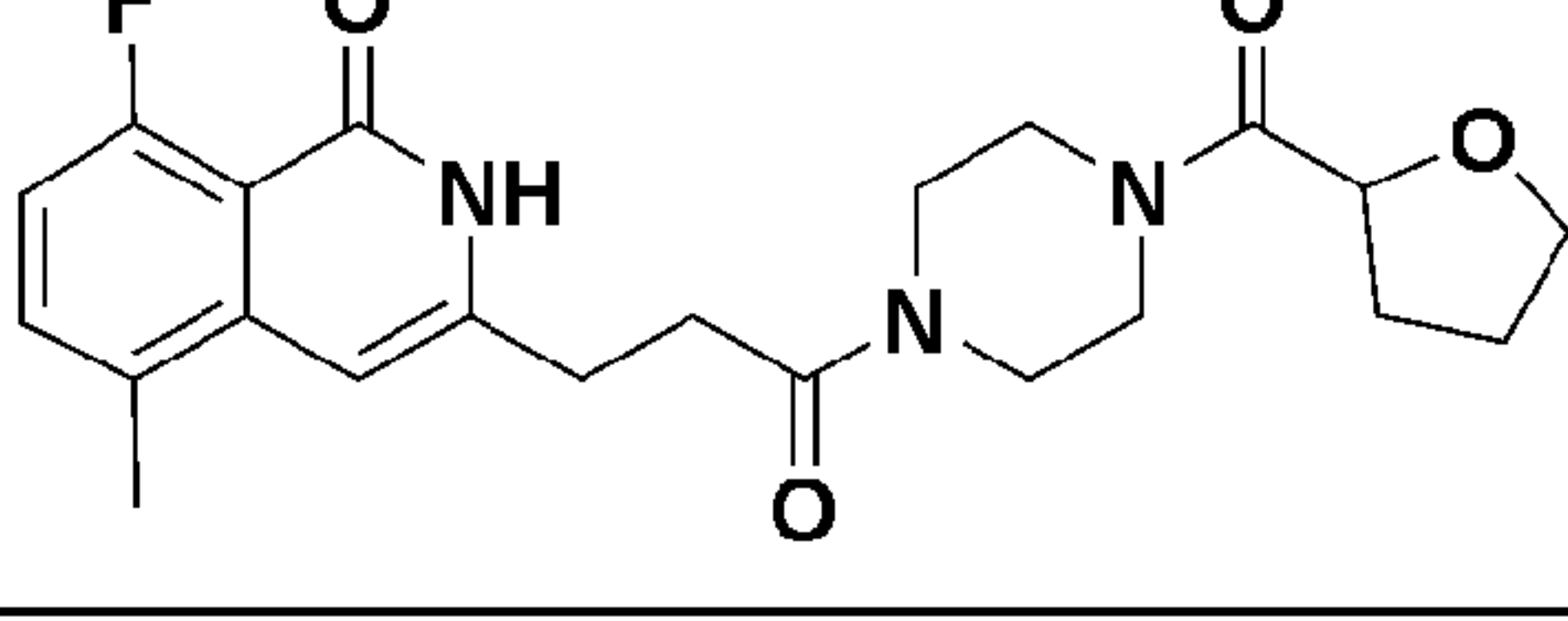
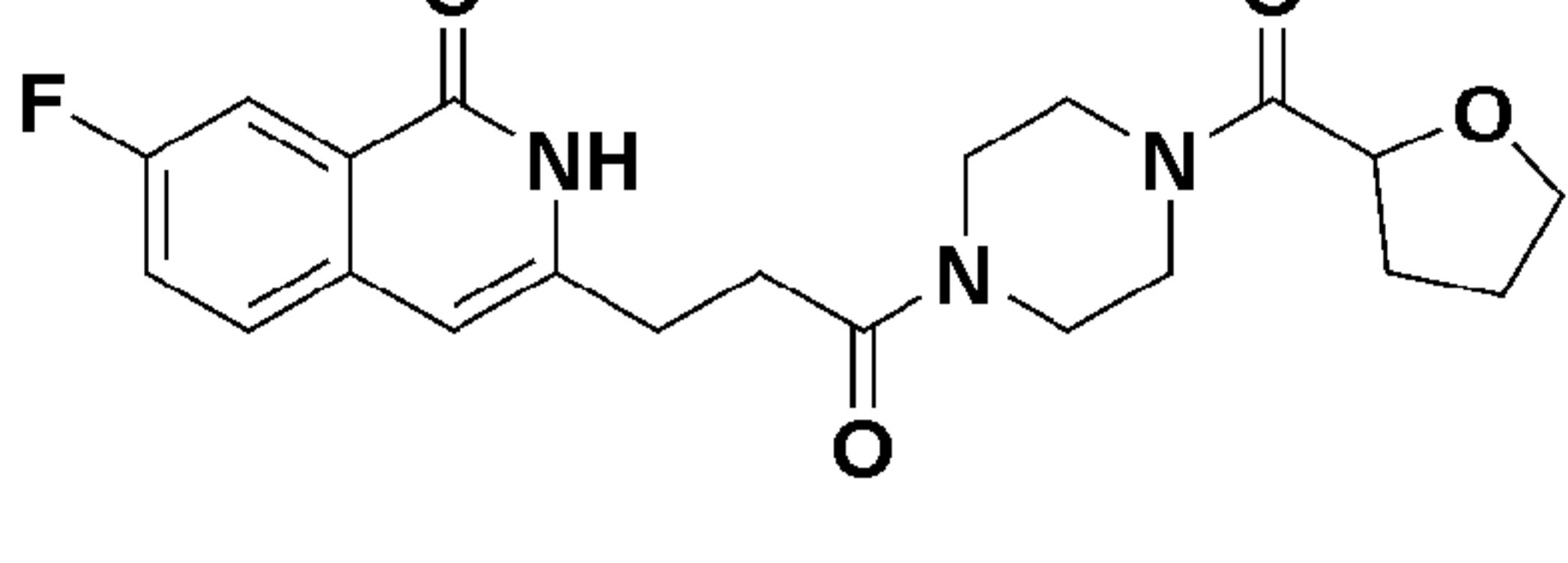
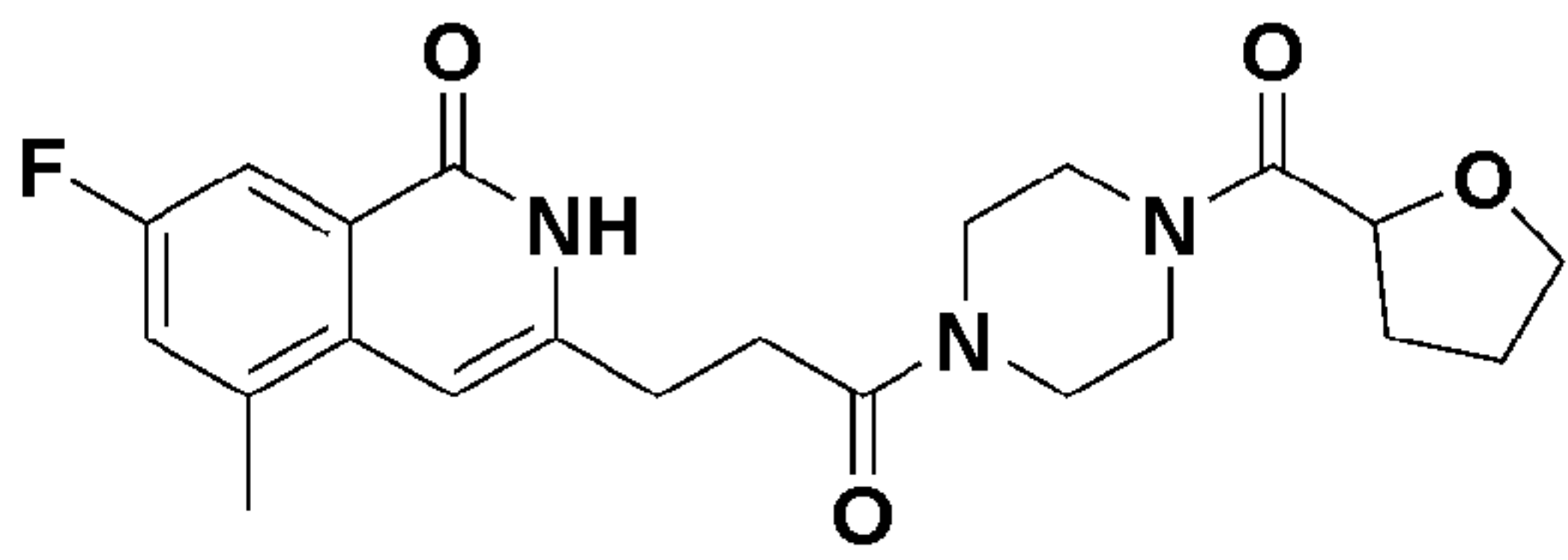
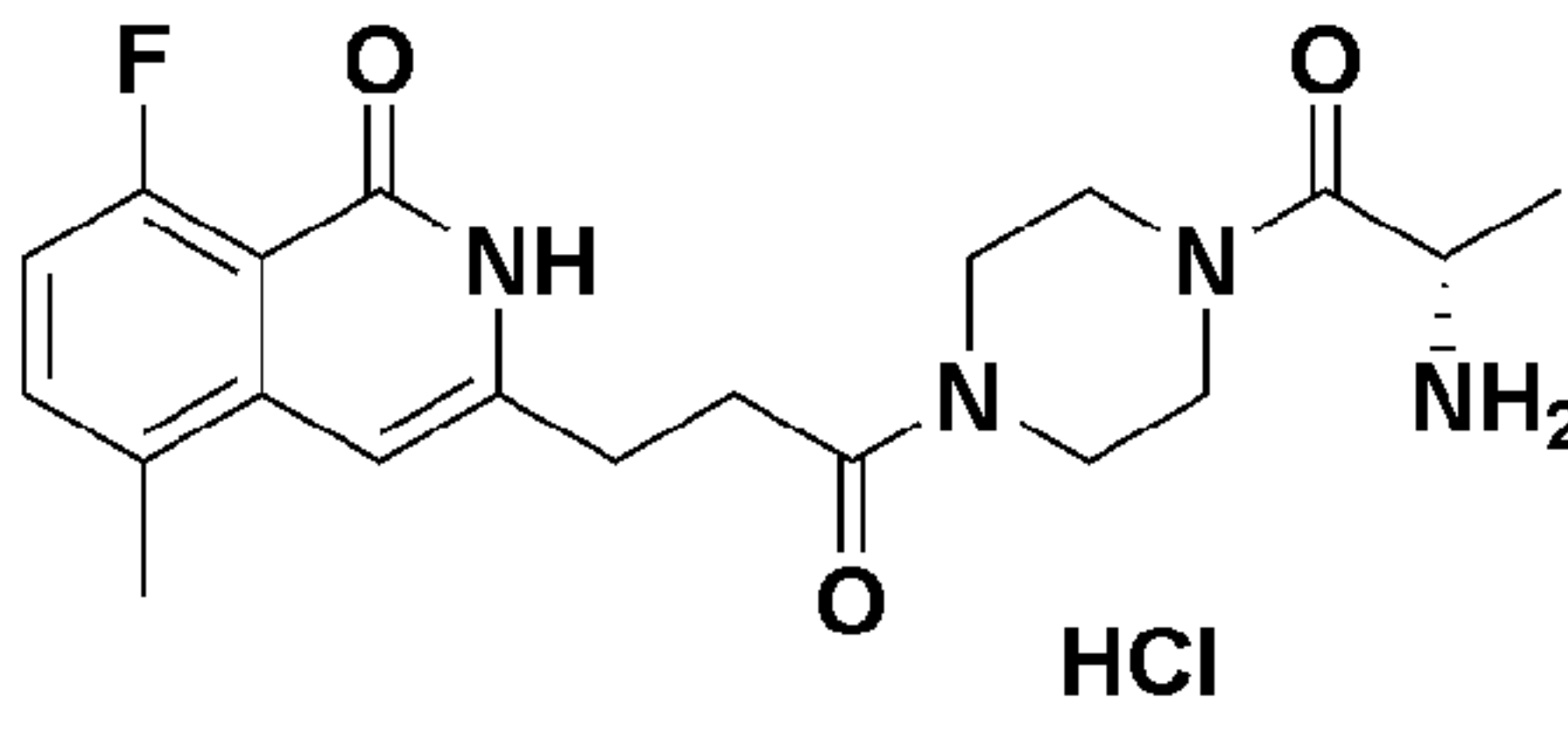
153		2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
154		3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
155		3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
156		4-플루오로-3-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
157		4-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
158		2-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴

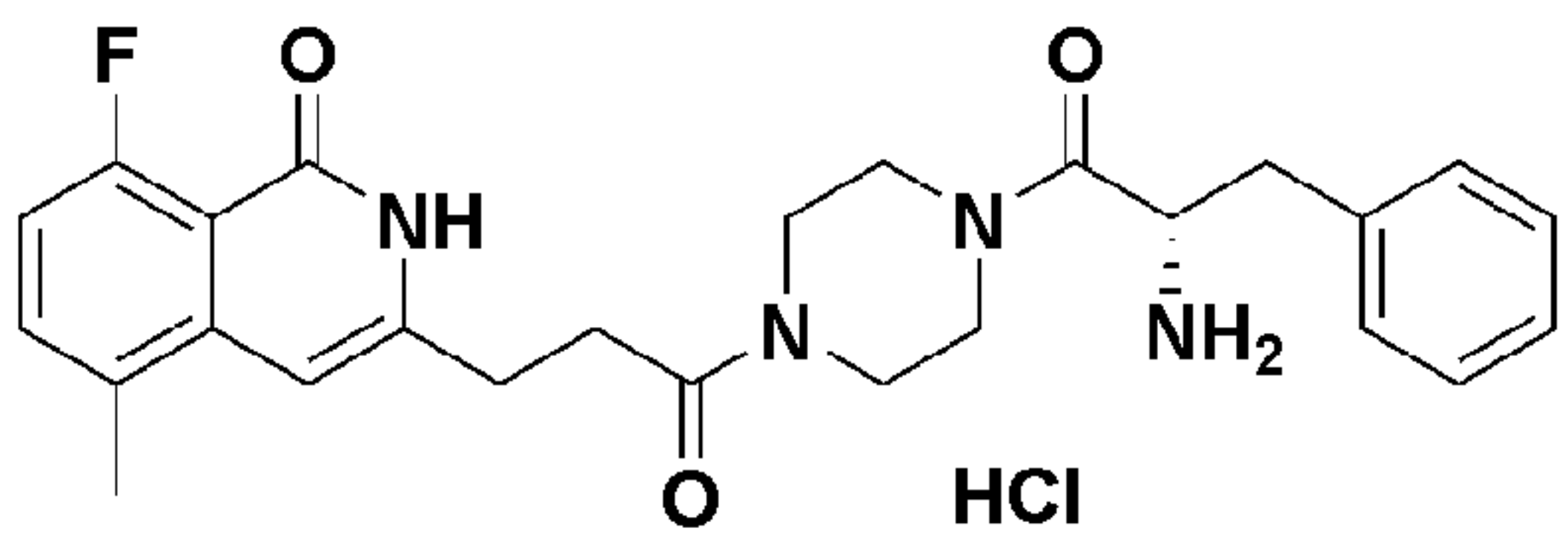
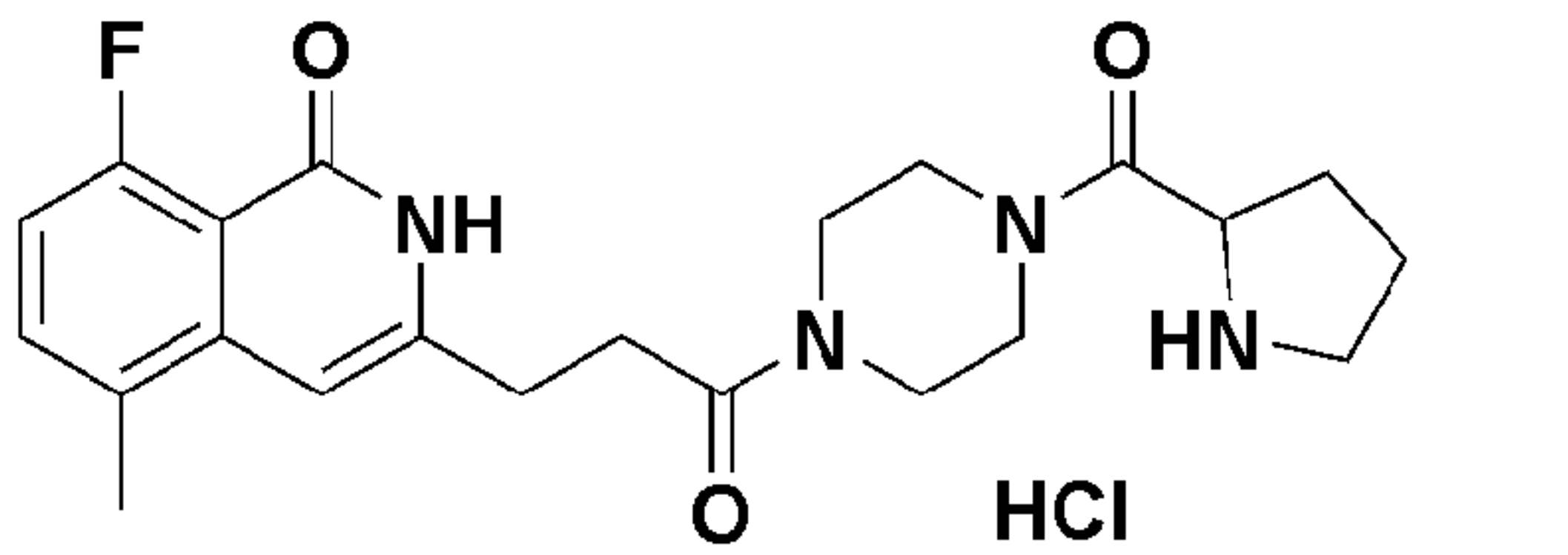
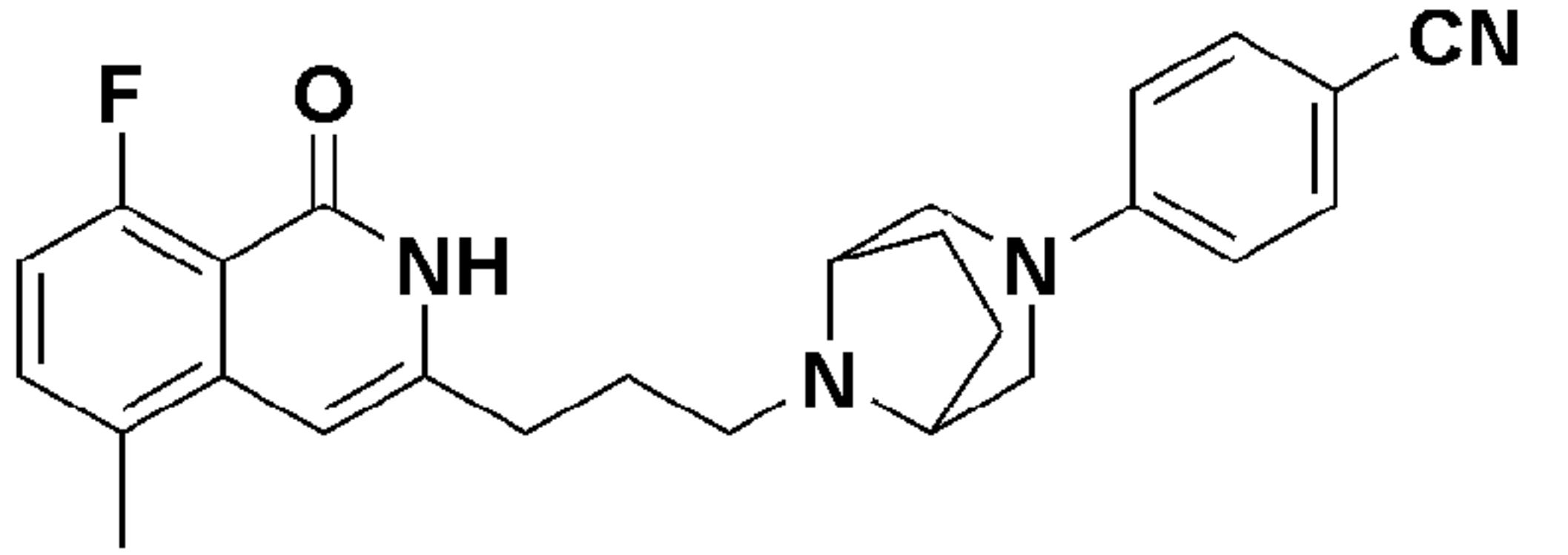
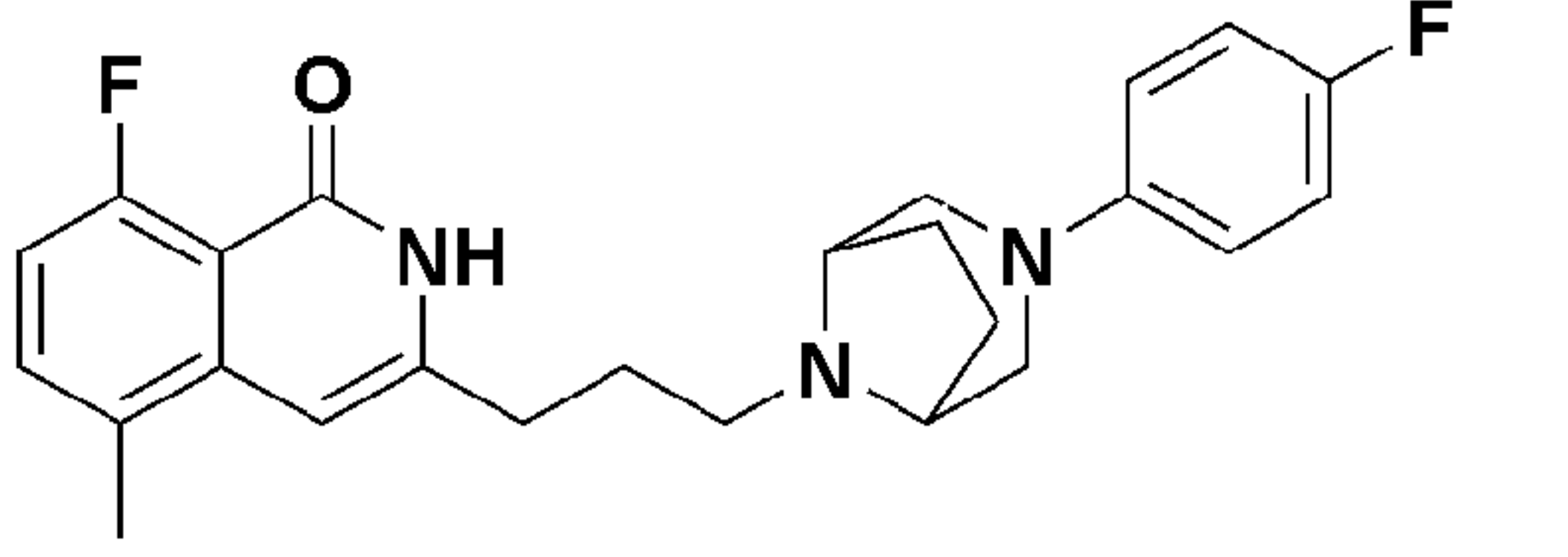
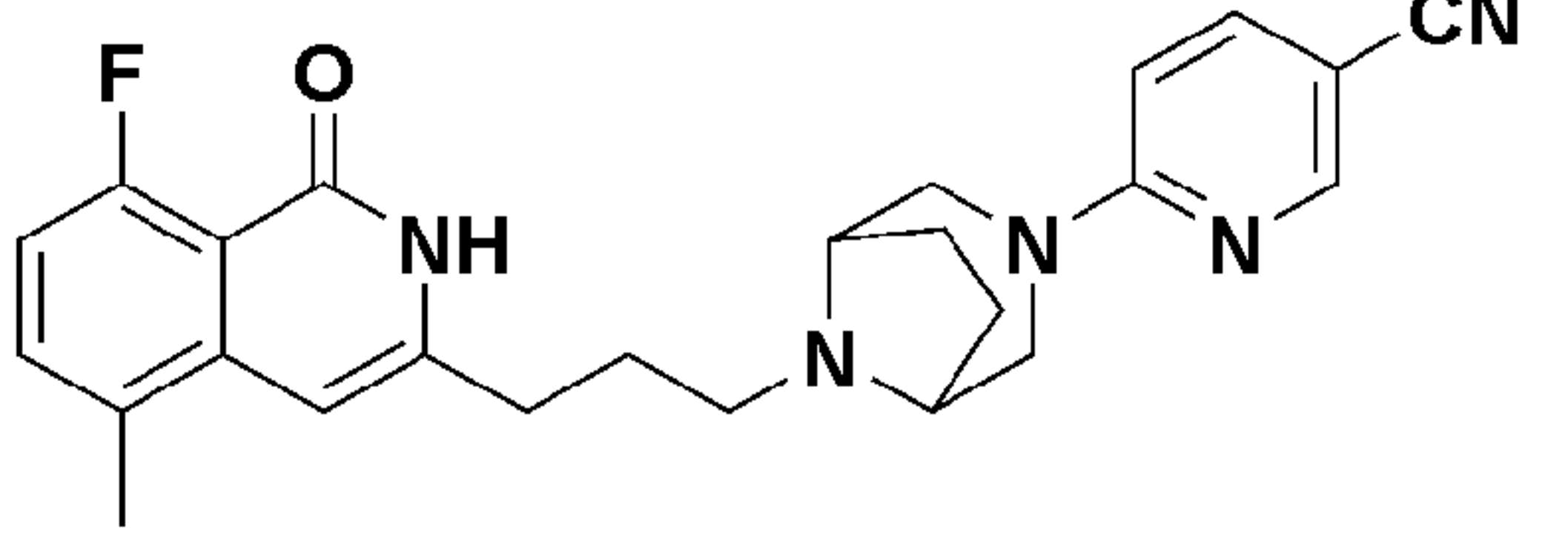
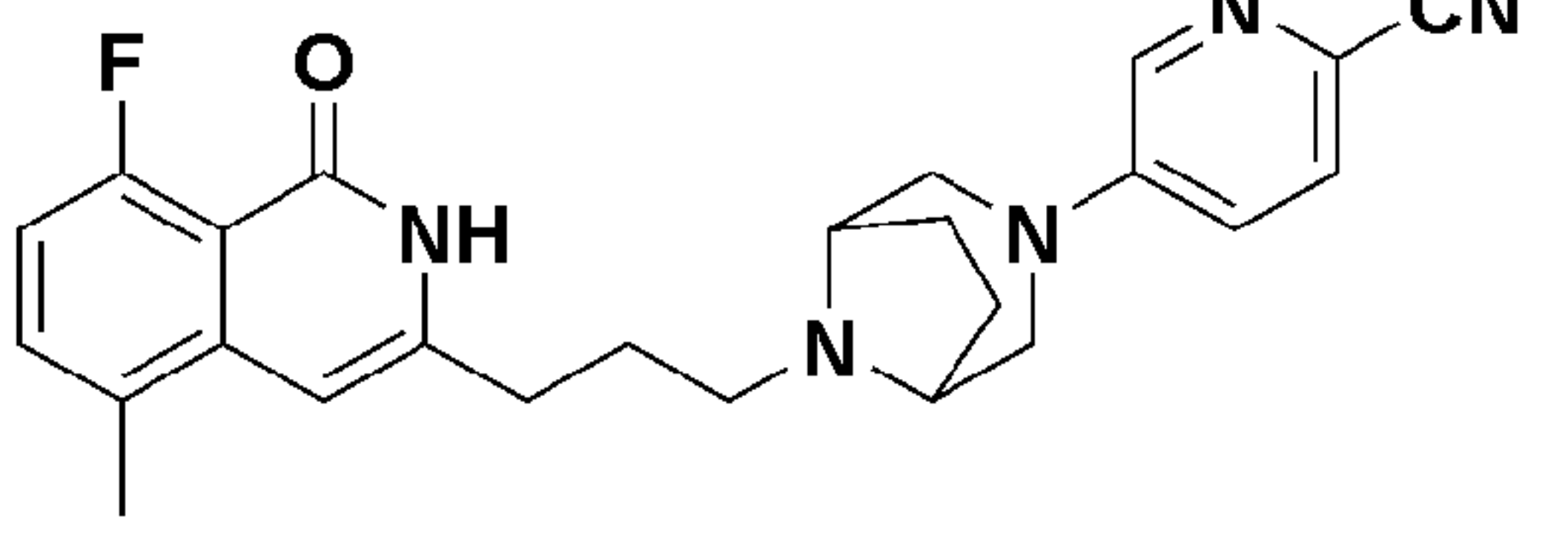
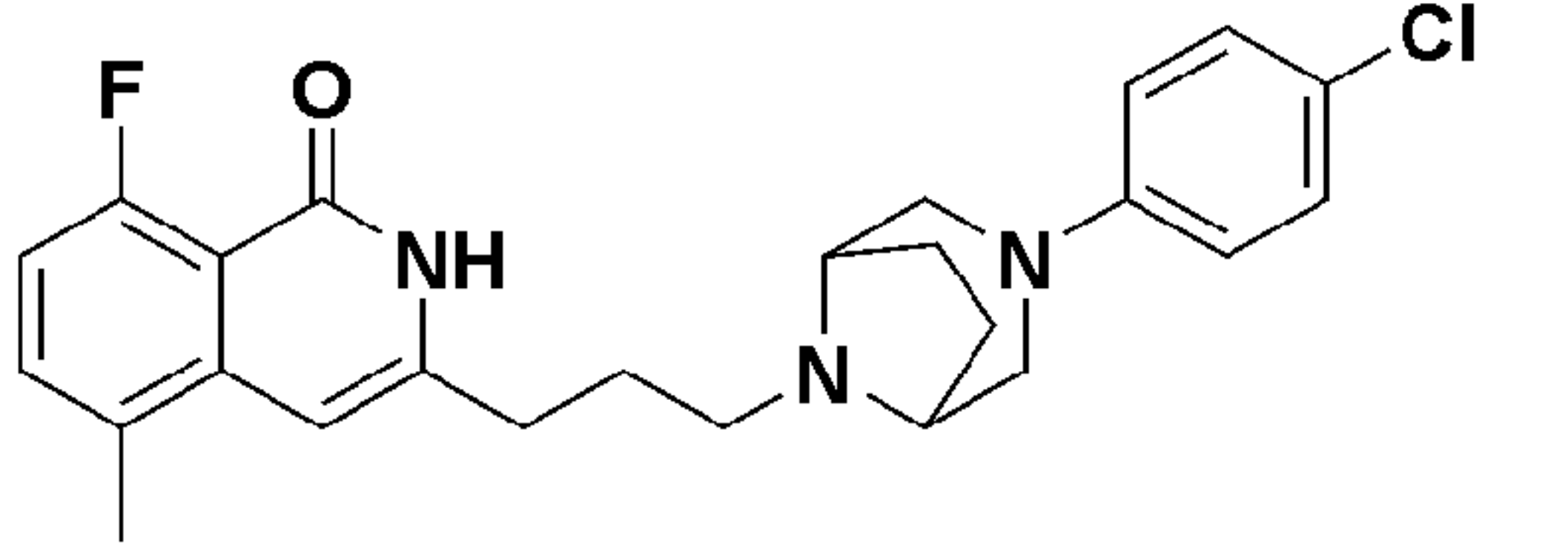
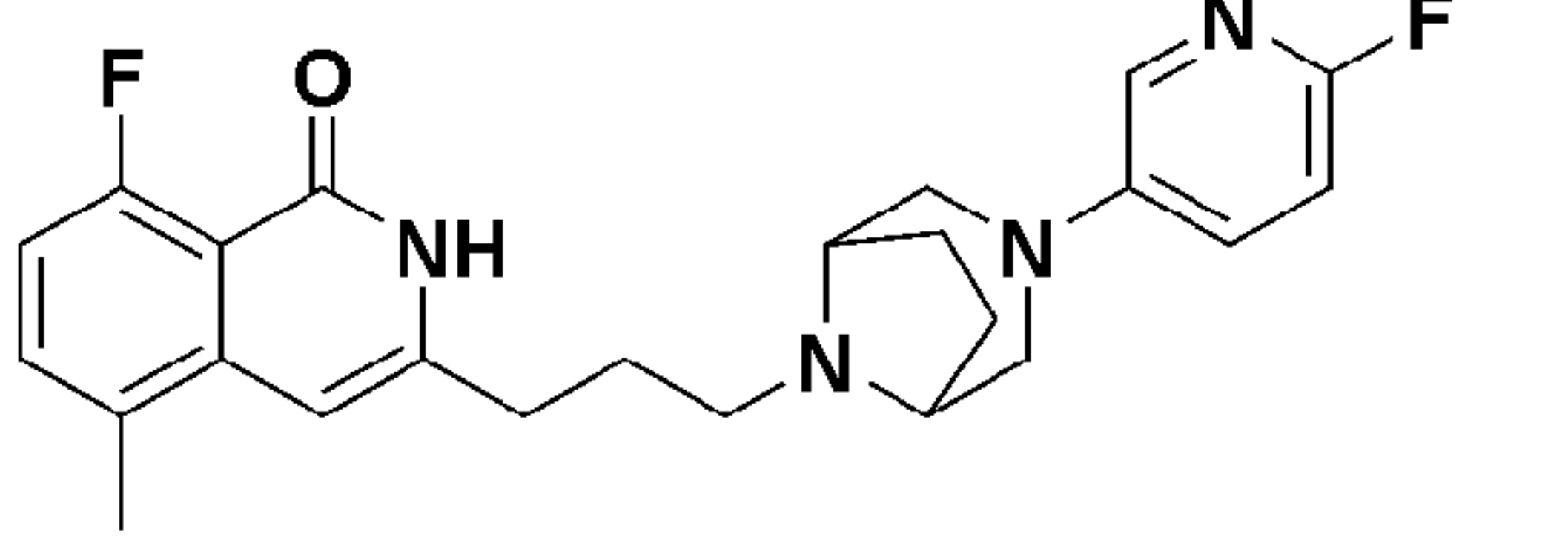
159		5-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
160		4-플루오로-3-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
161		5-플루오로-2-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
162		3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
163		3-플루오로-5-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
164		7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

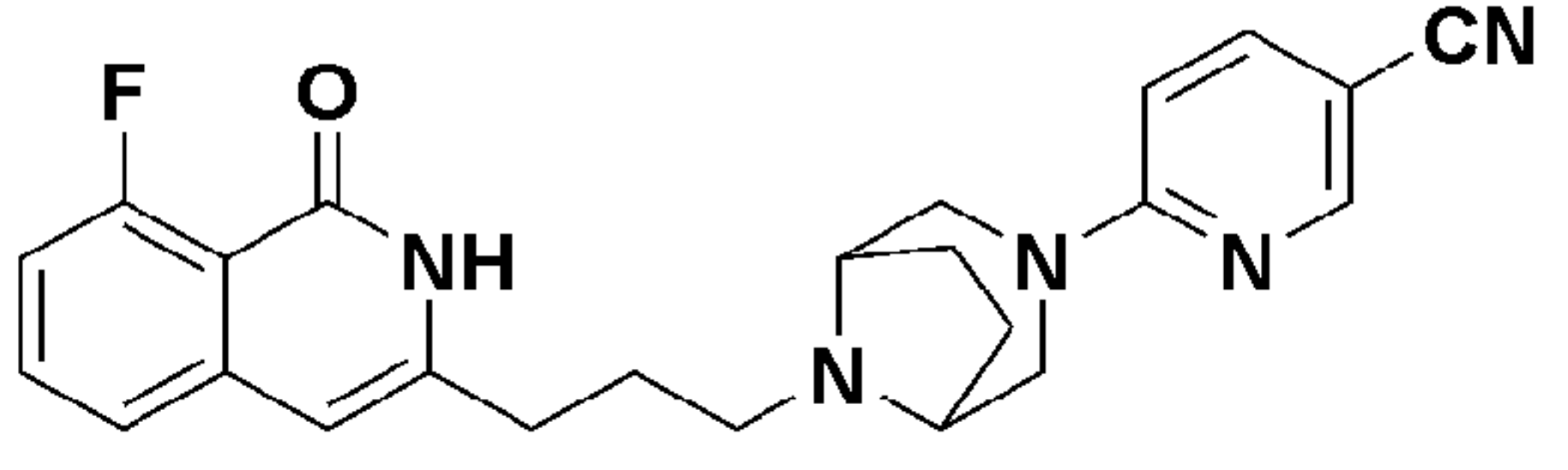
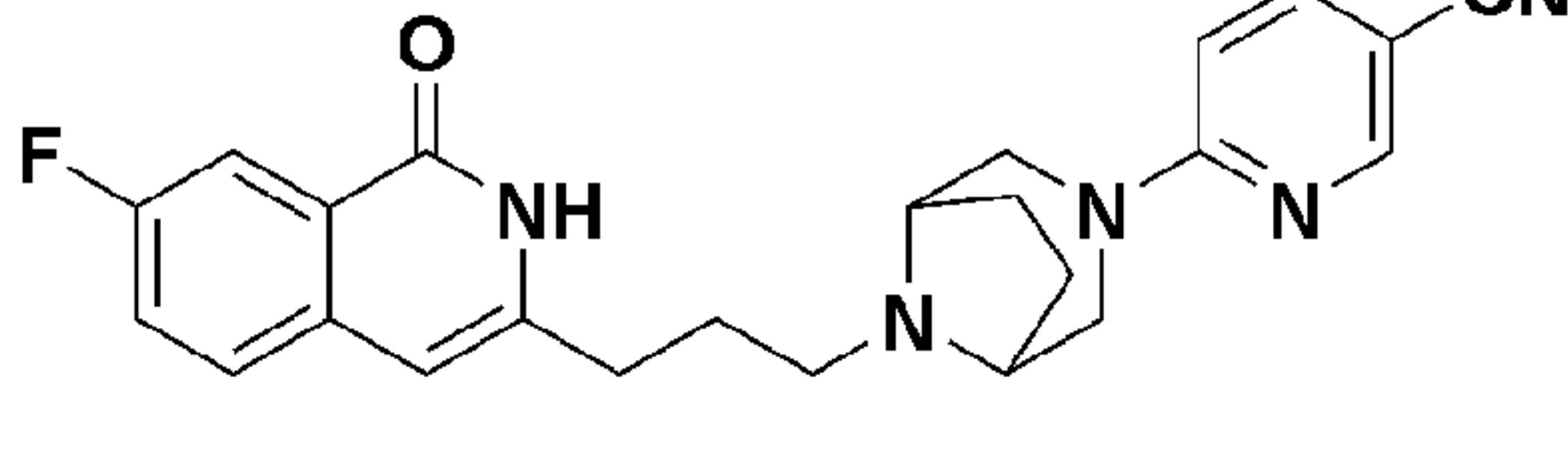
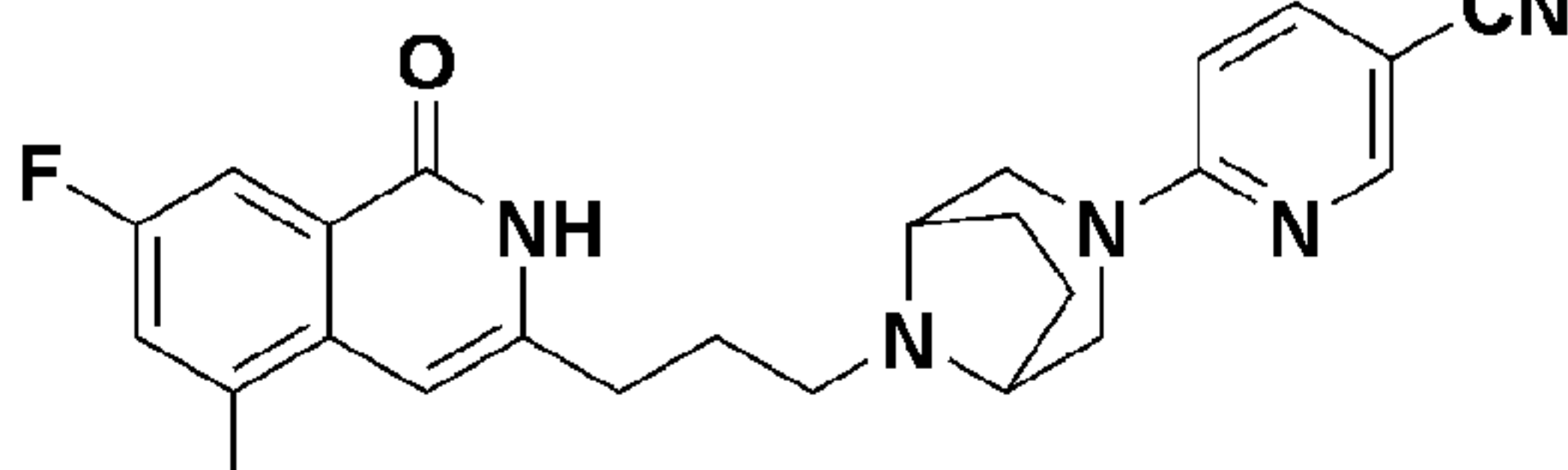
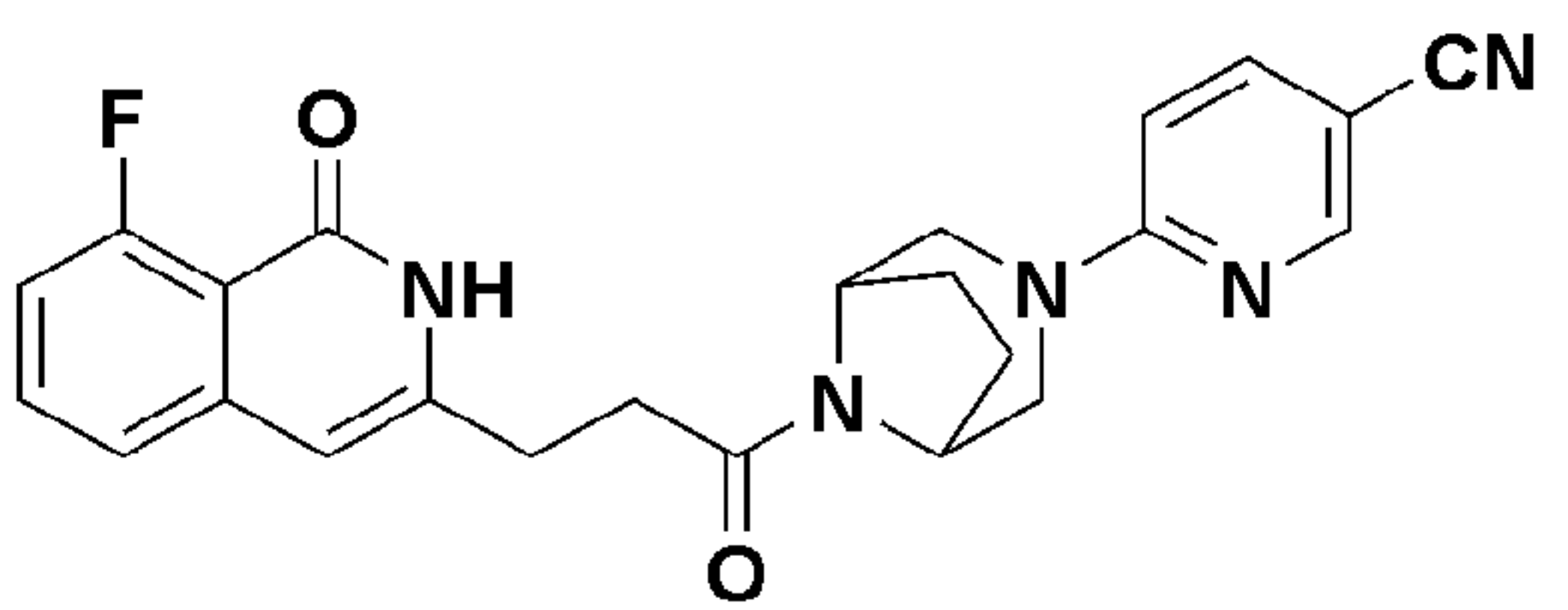
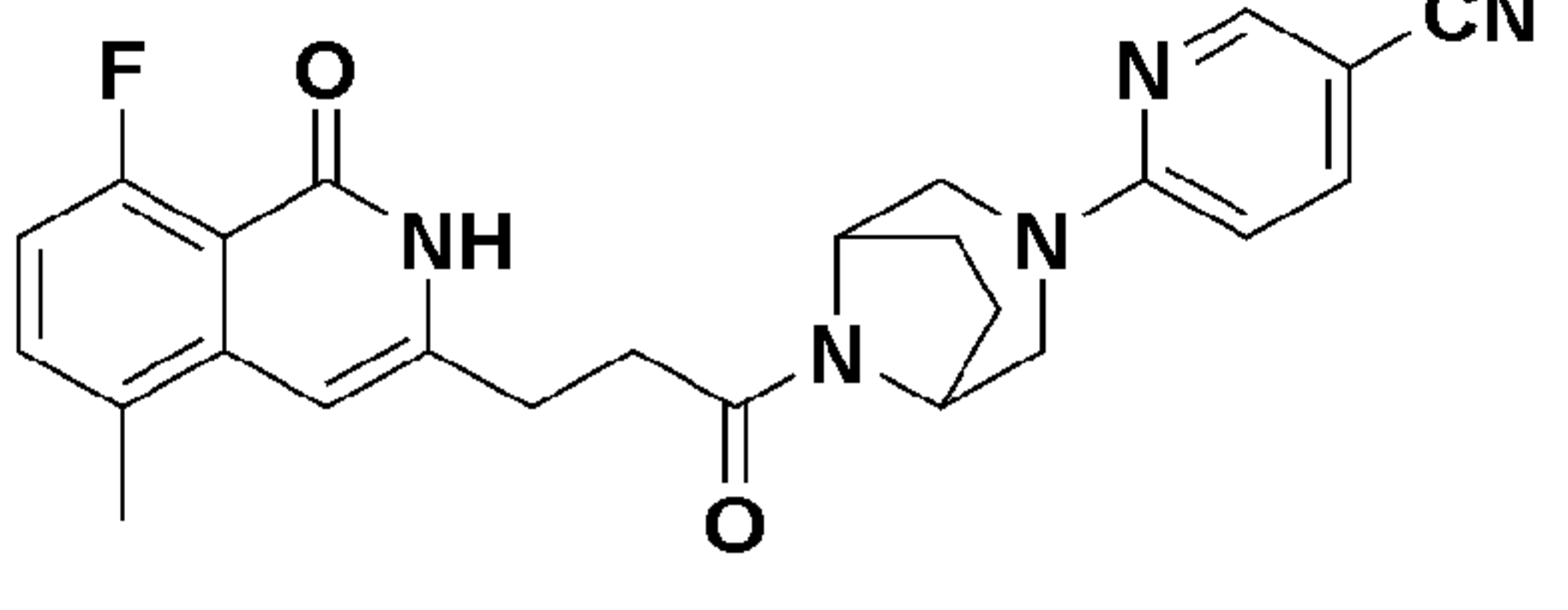
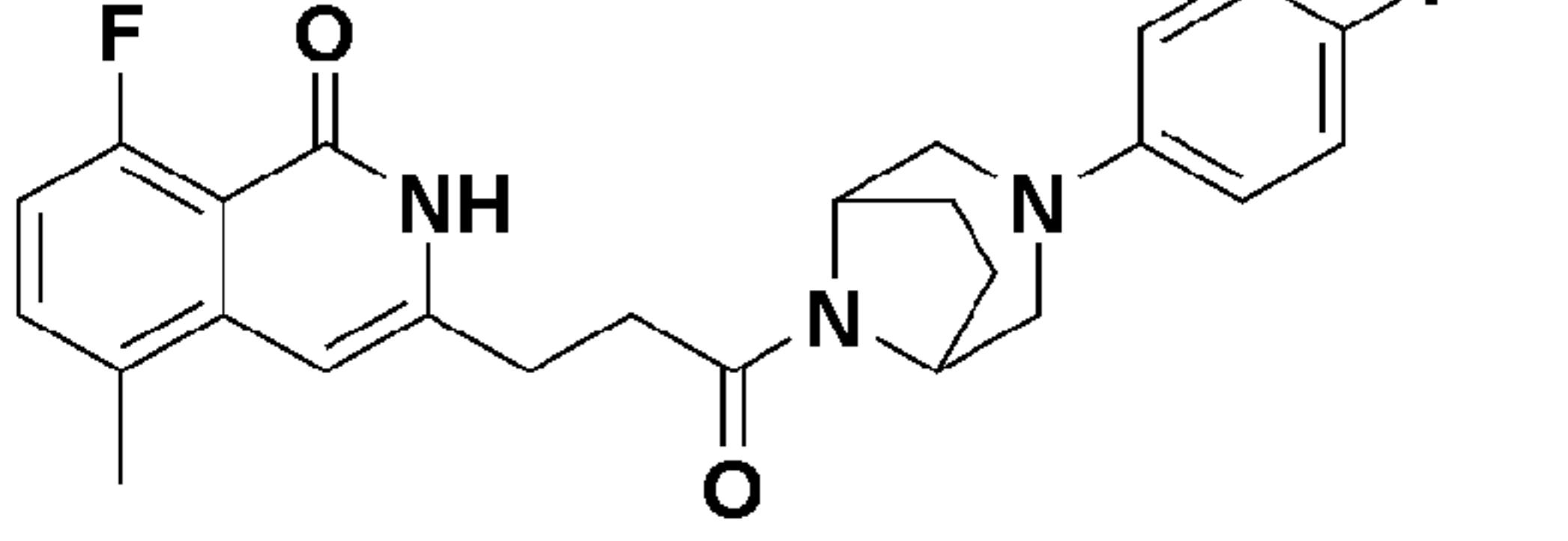
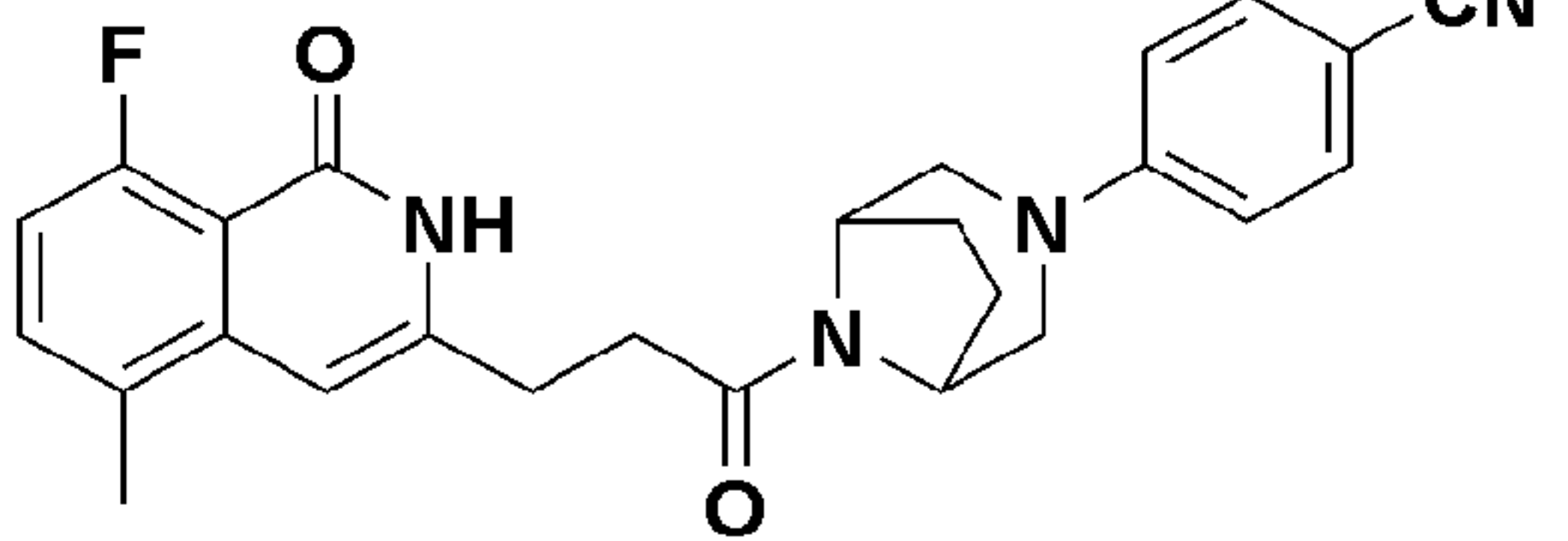
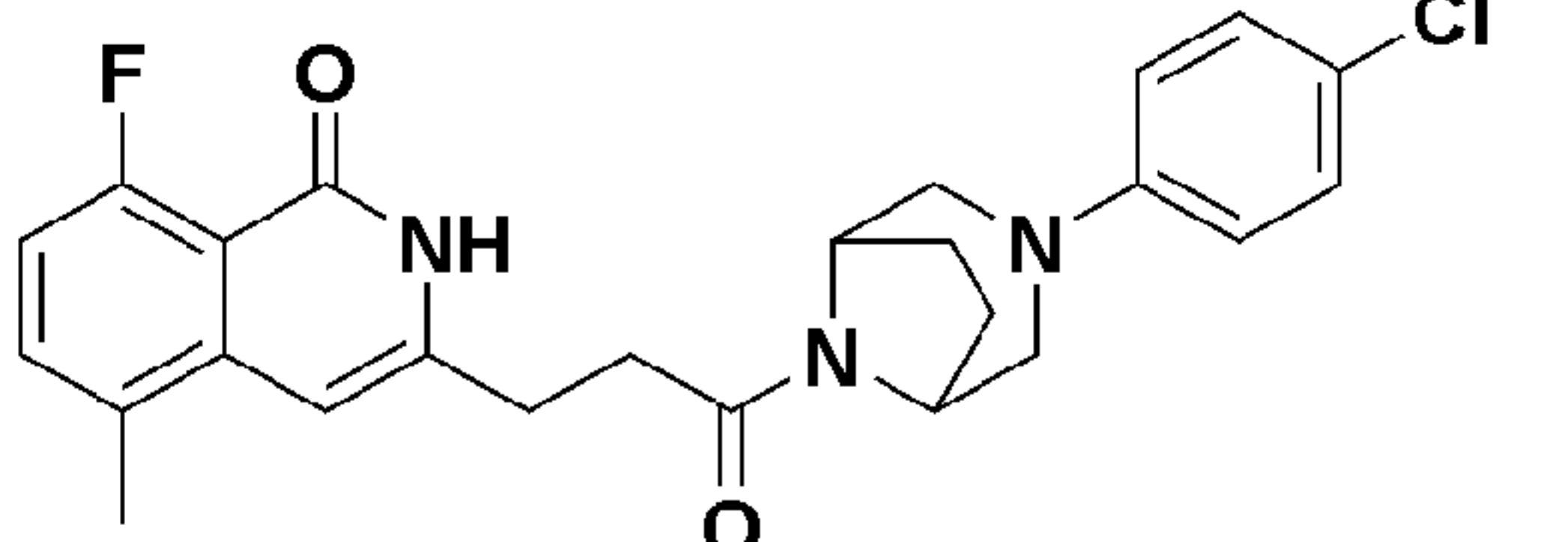
165		1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴
166		3-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴
167		7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
168		7-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
169		5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴 히드로클로라이드
170		3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
171		3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

		온
172		3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
173		3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
174		3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
175		3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
176		3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
177		3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
178		3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온

179		3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
180		3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
181		3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
182		3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
183		3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
184		3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온
185		3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
186		1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴

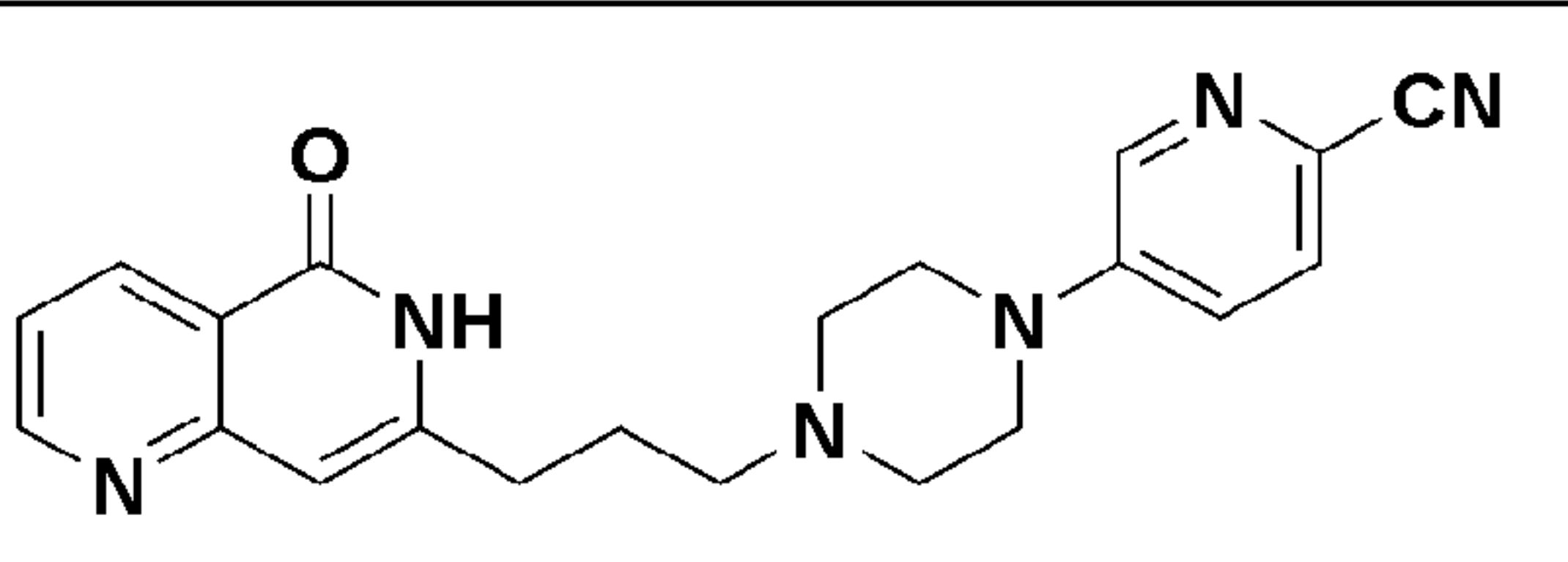
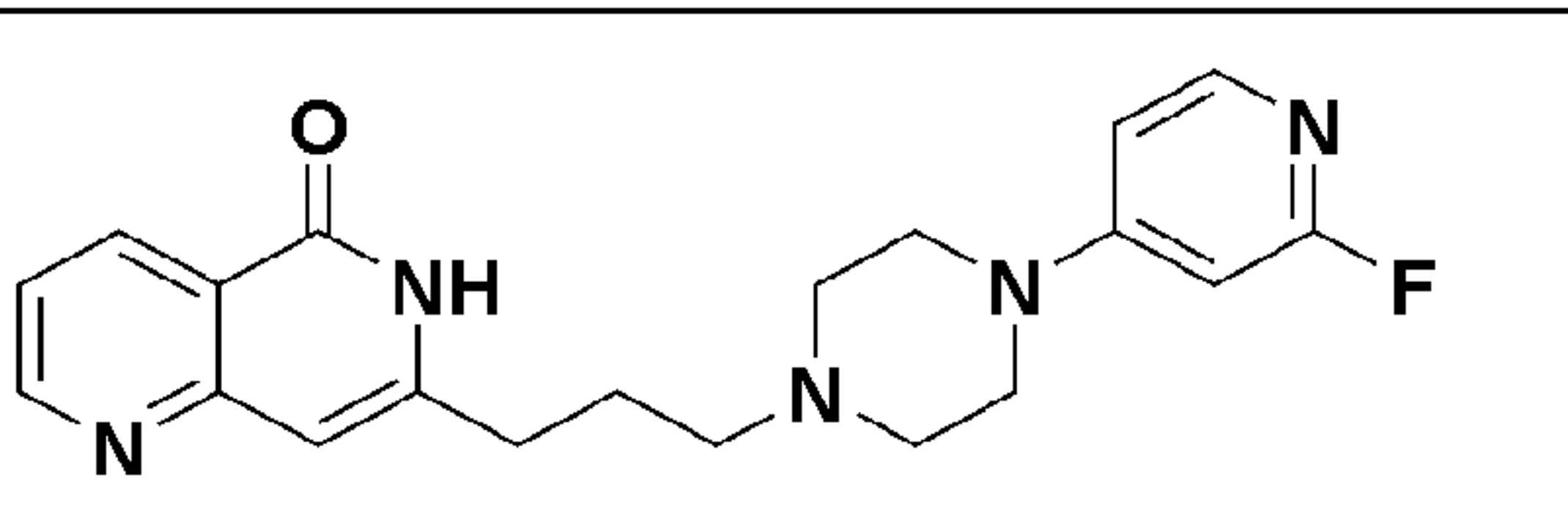
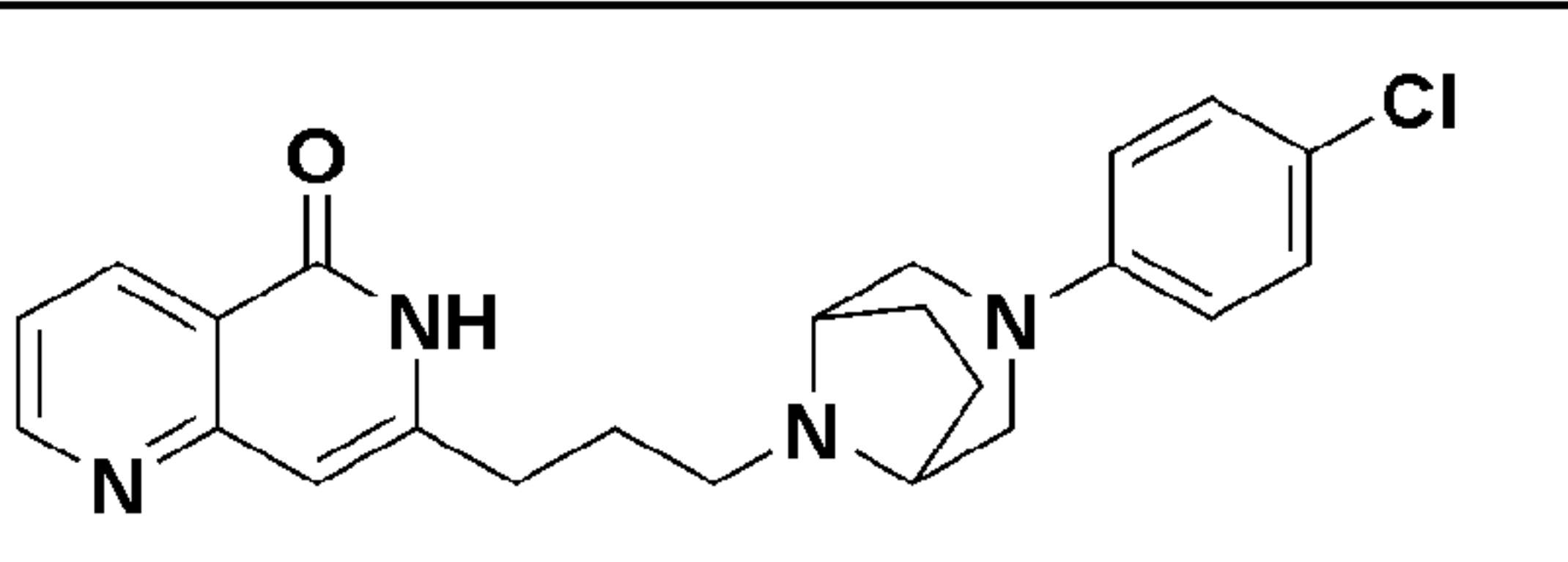
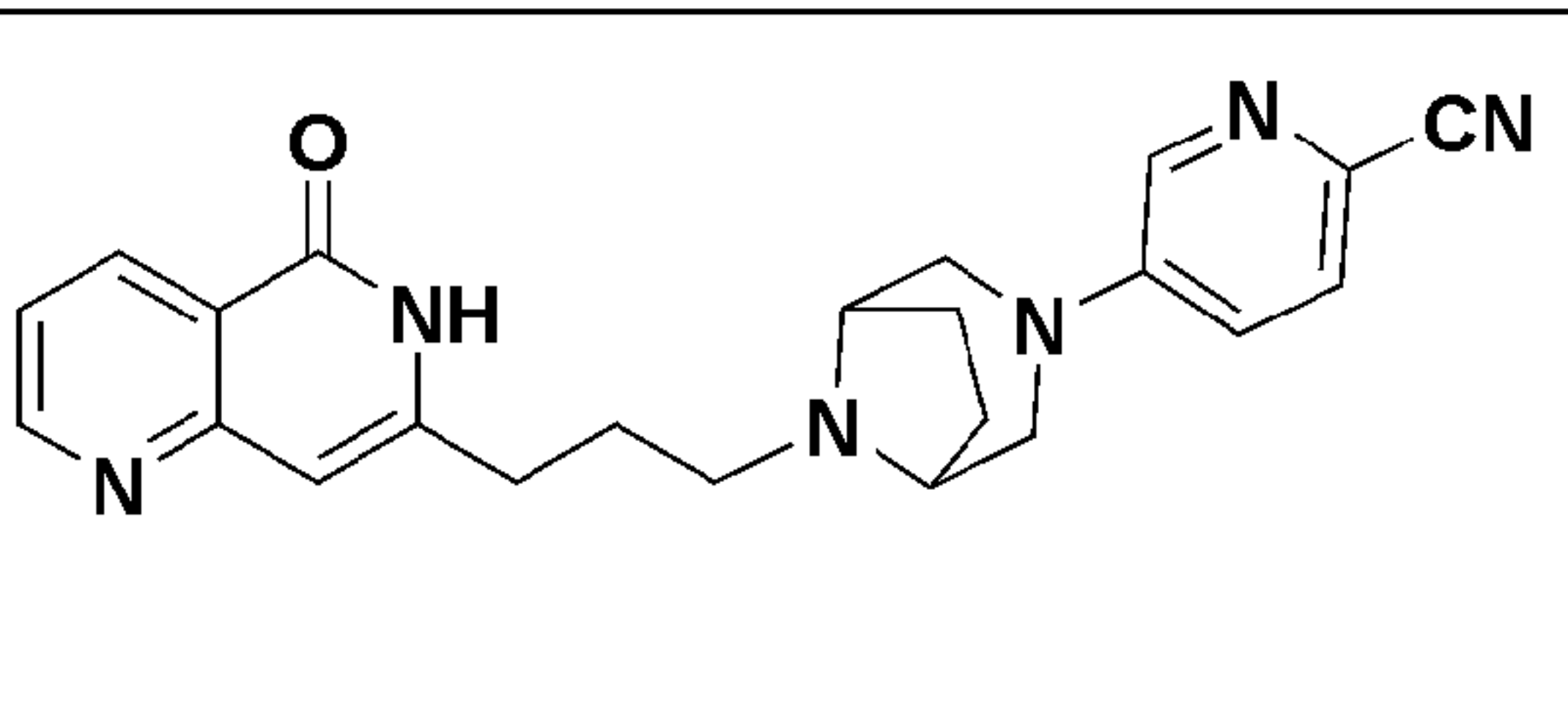
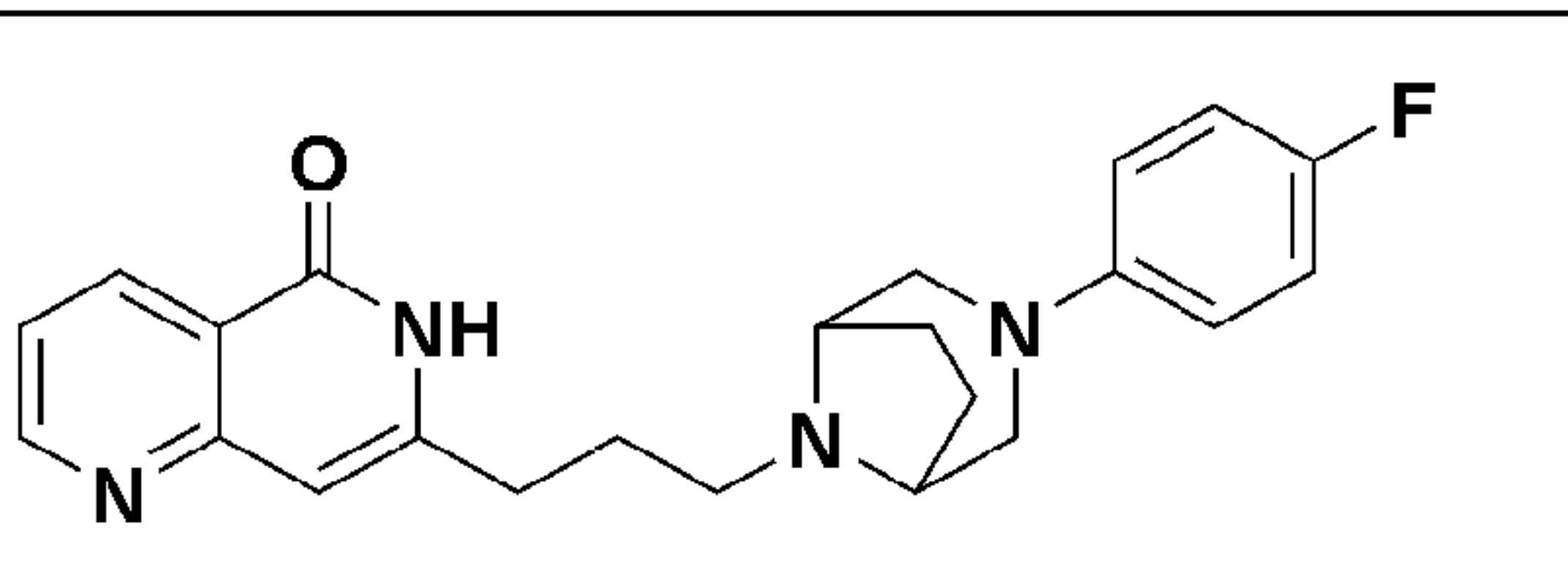
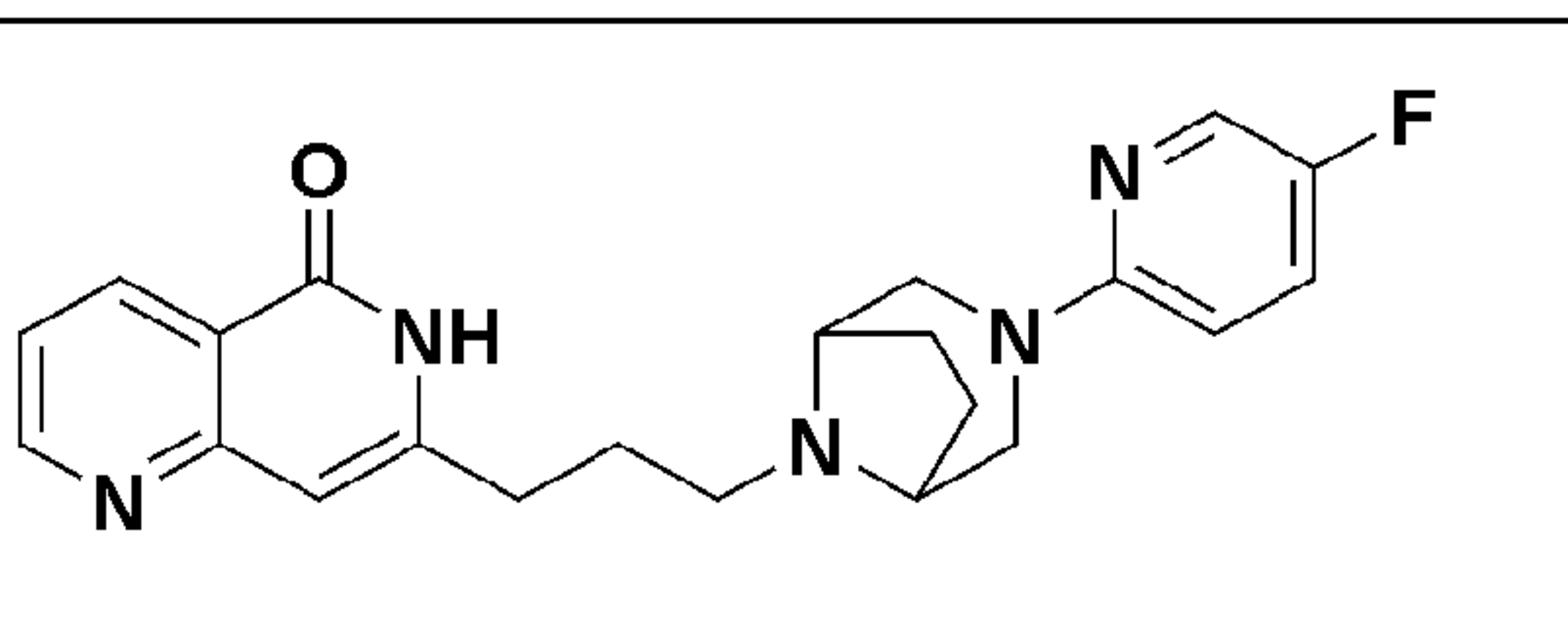
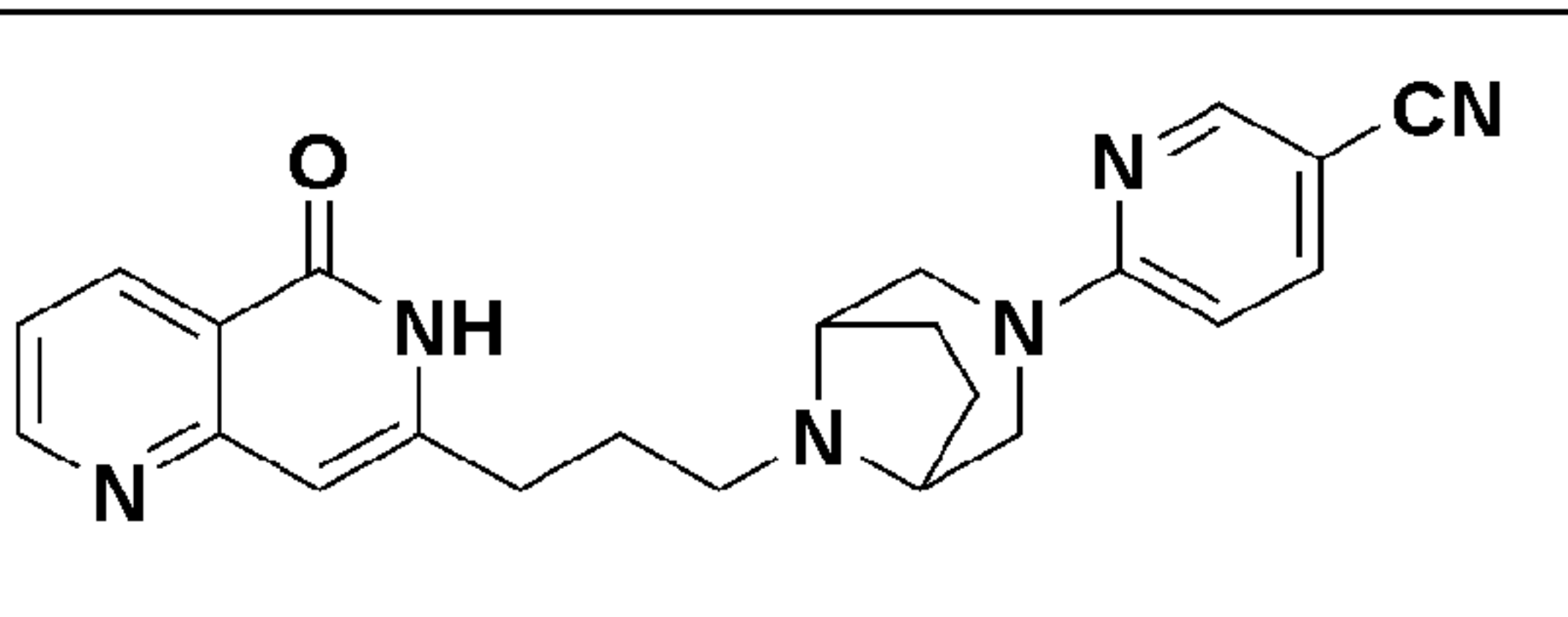
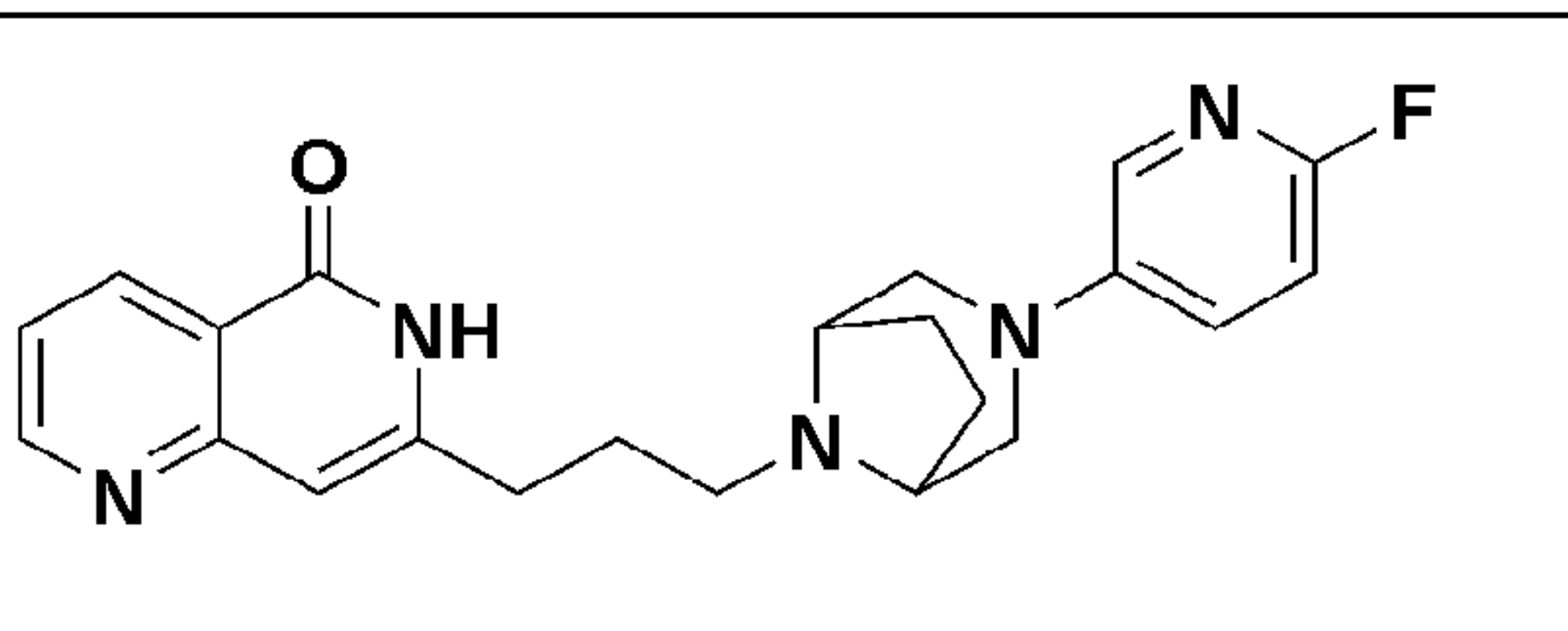
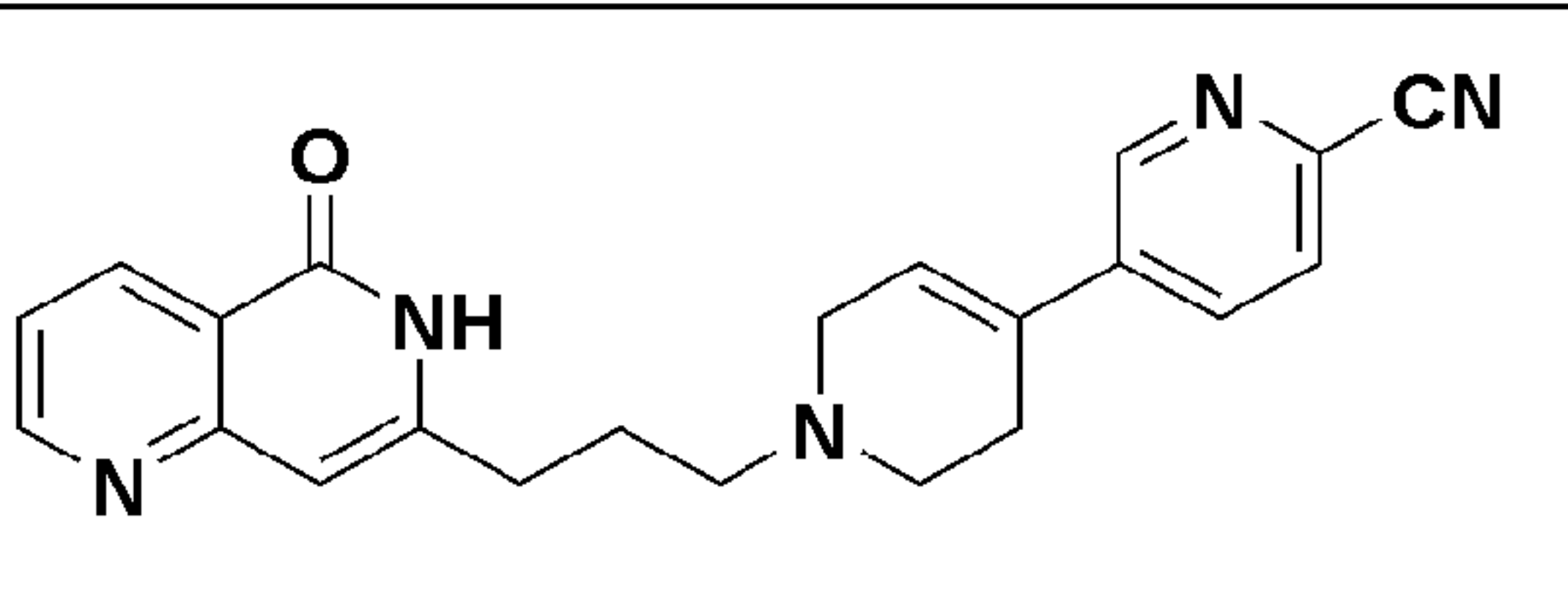
187		8-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
188		7-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
189		7-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
190		8-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
191		8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
192		7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
193		7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
194		3-(3-(4-(L-알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 히드로클로라이드

195		3-(3-(4-(L-페닐알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
196		8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-프로필피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
197		4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴
198		8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
199		6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
200		5-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴
201		3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
202		8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

203		6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
204		6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
205		6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
206		6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
207		6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
208		8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
209		4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴
210		3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

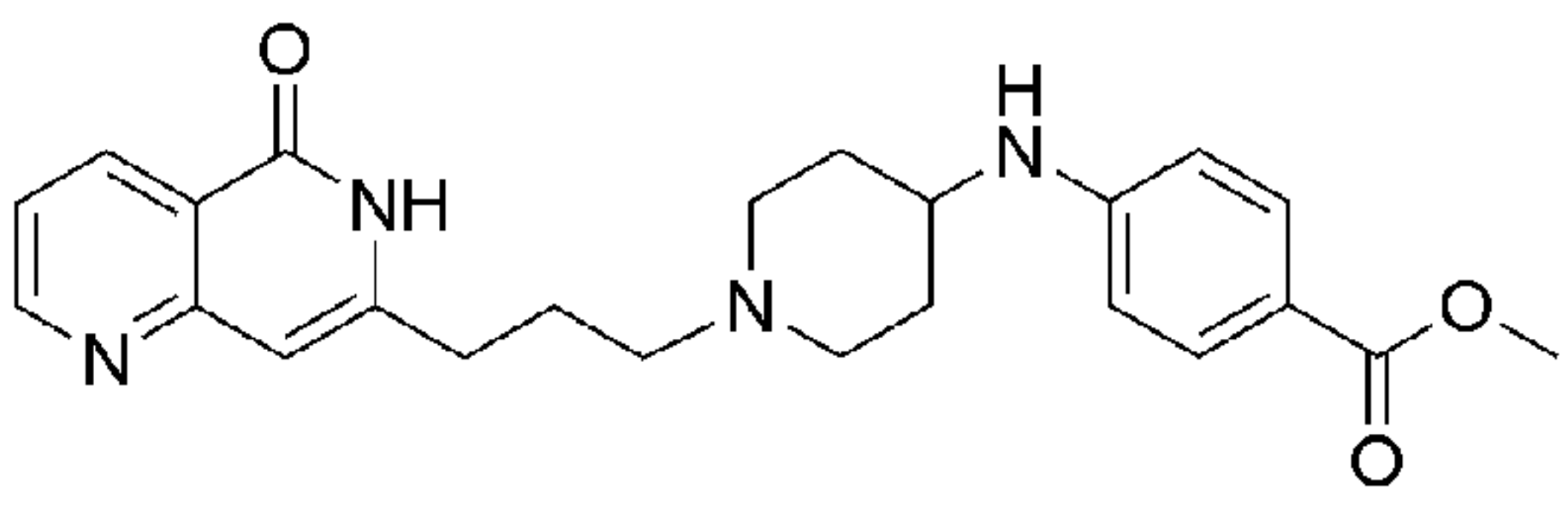
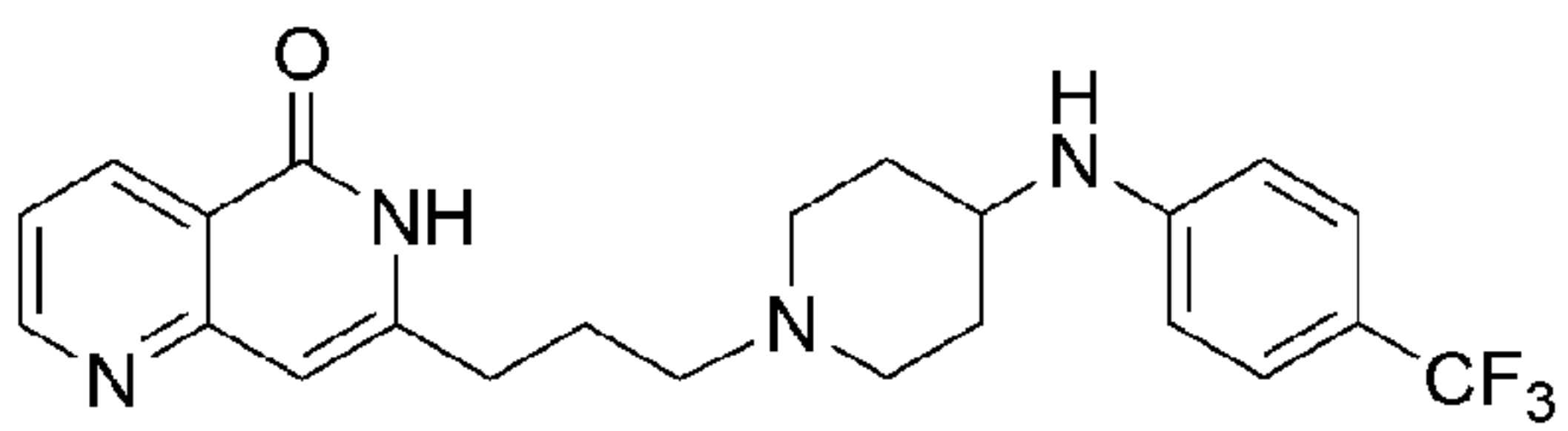
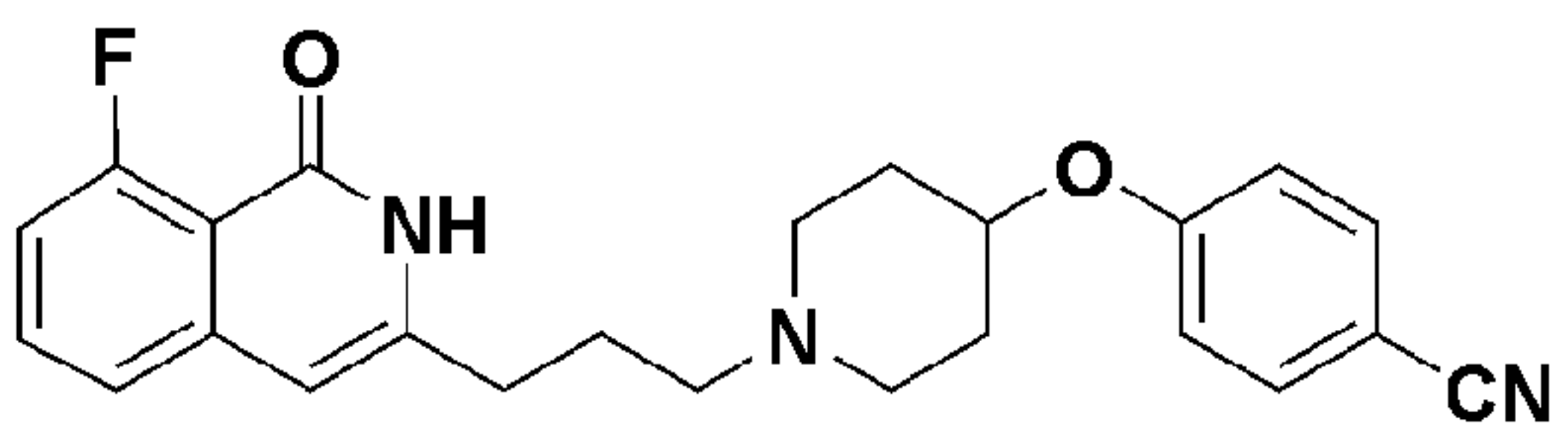
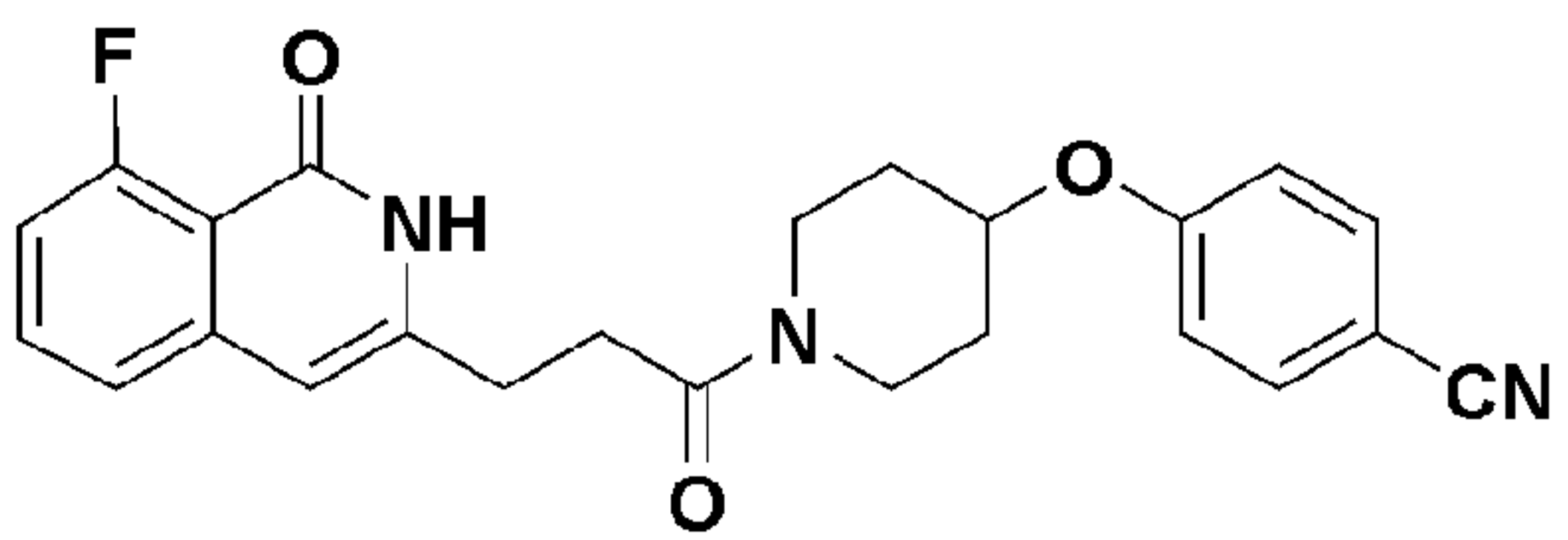
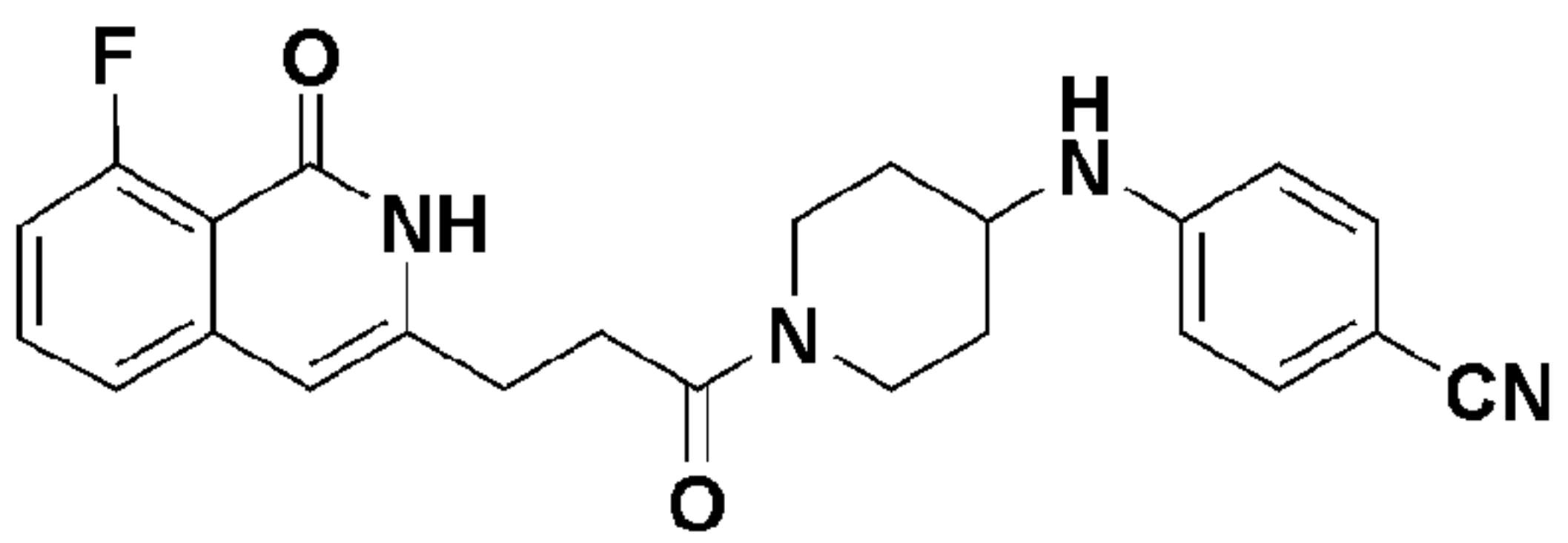
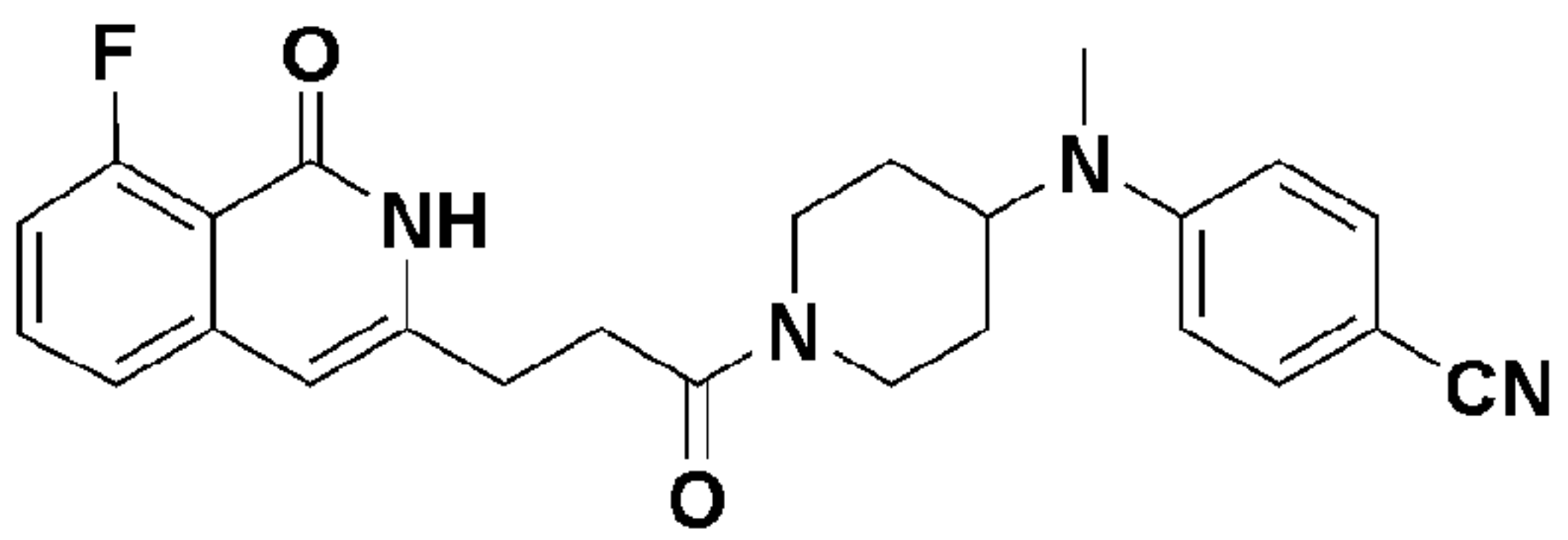
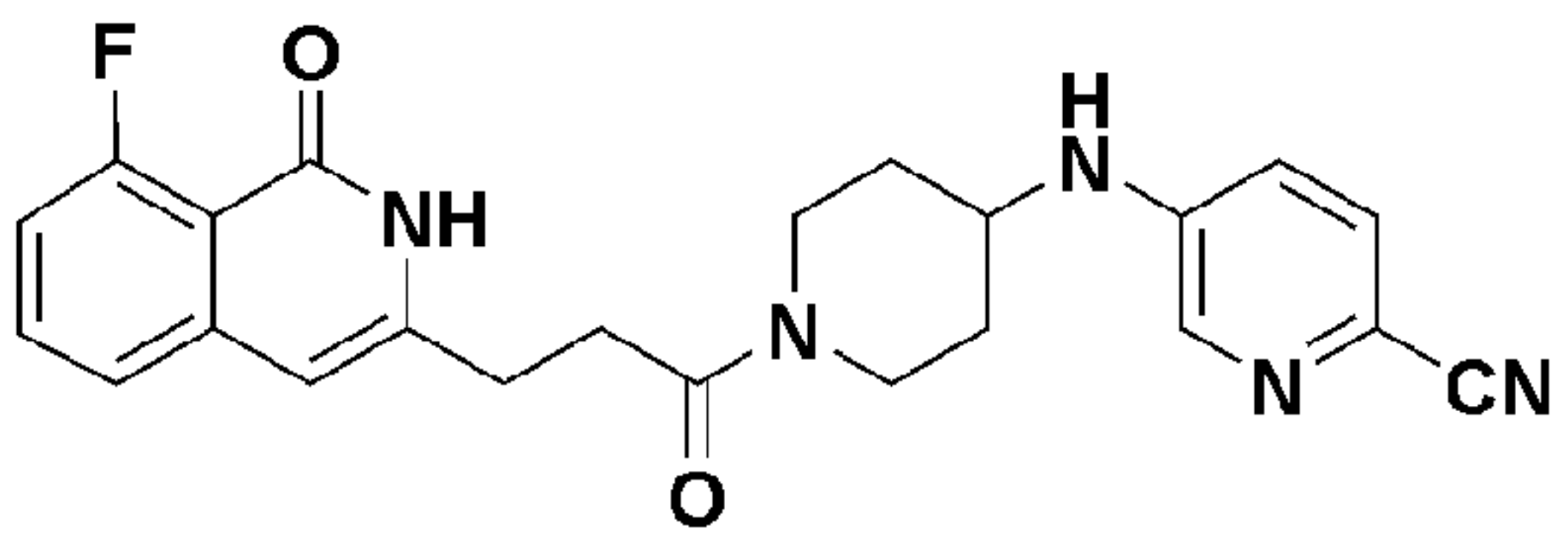
211		8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
212		8-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
213		4-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴
214		6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
215		7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
216		3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
217		7-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온

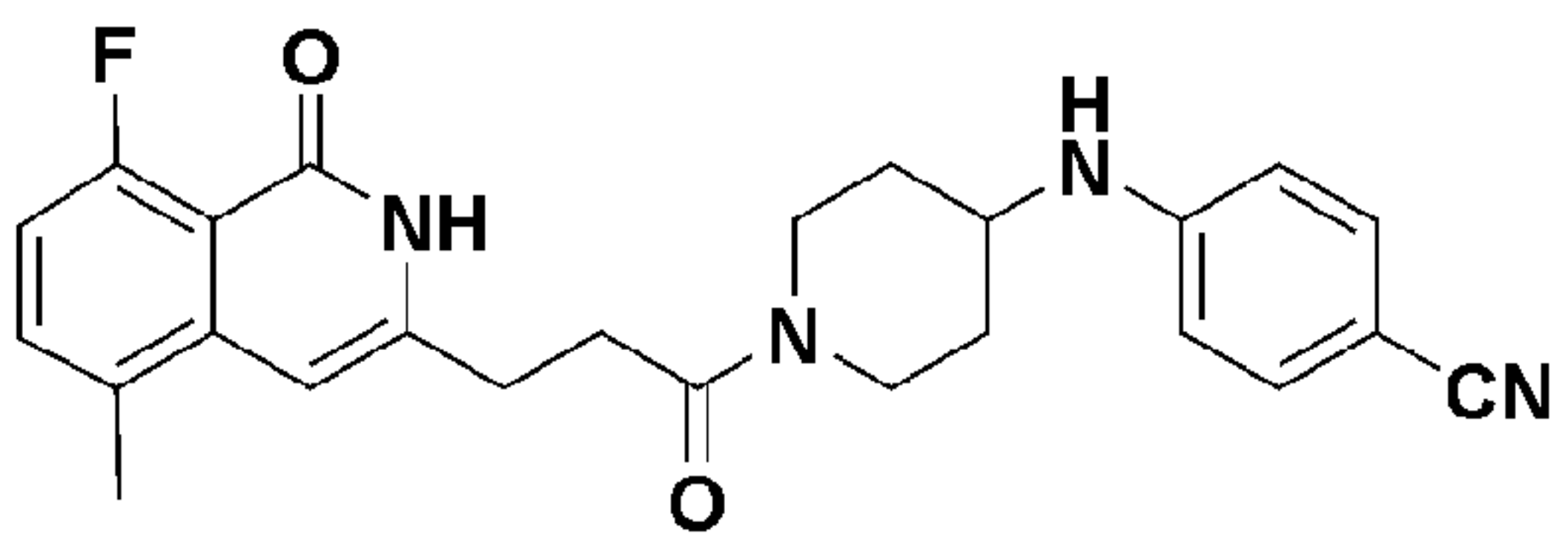
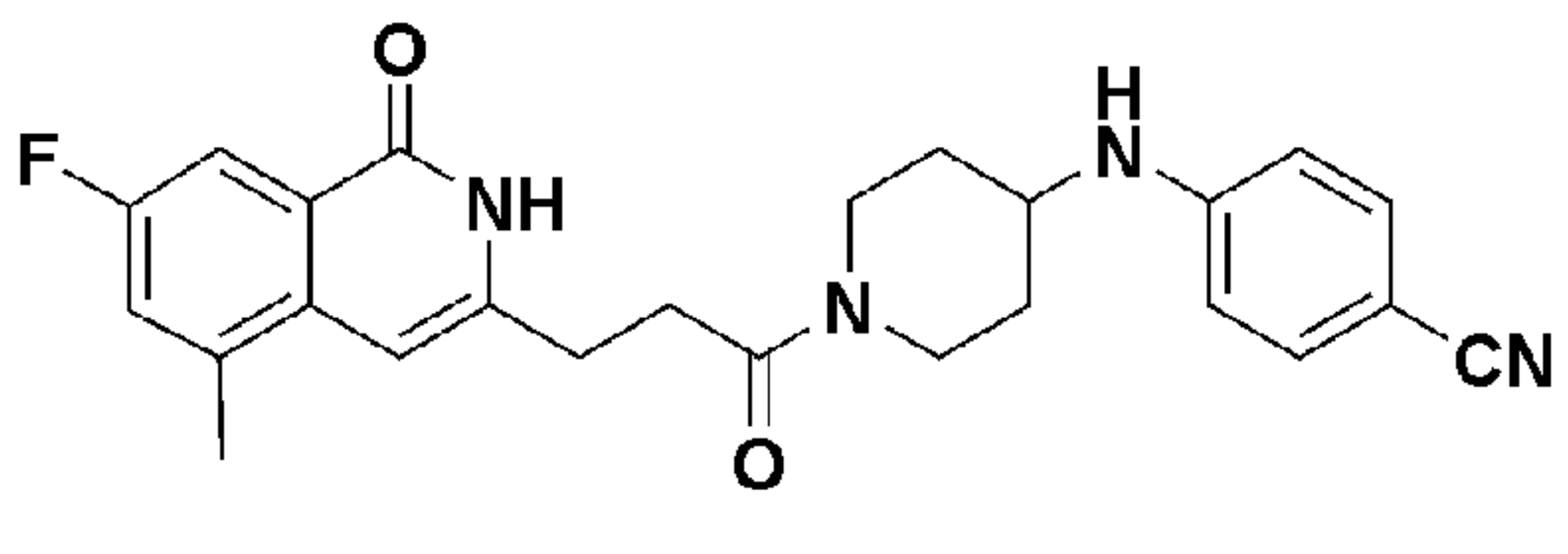
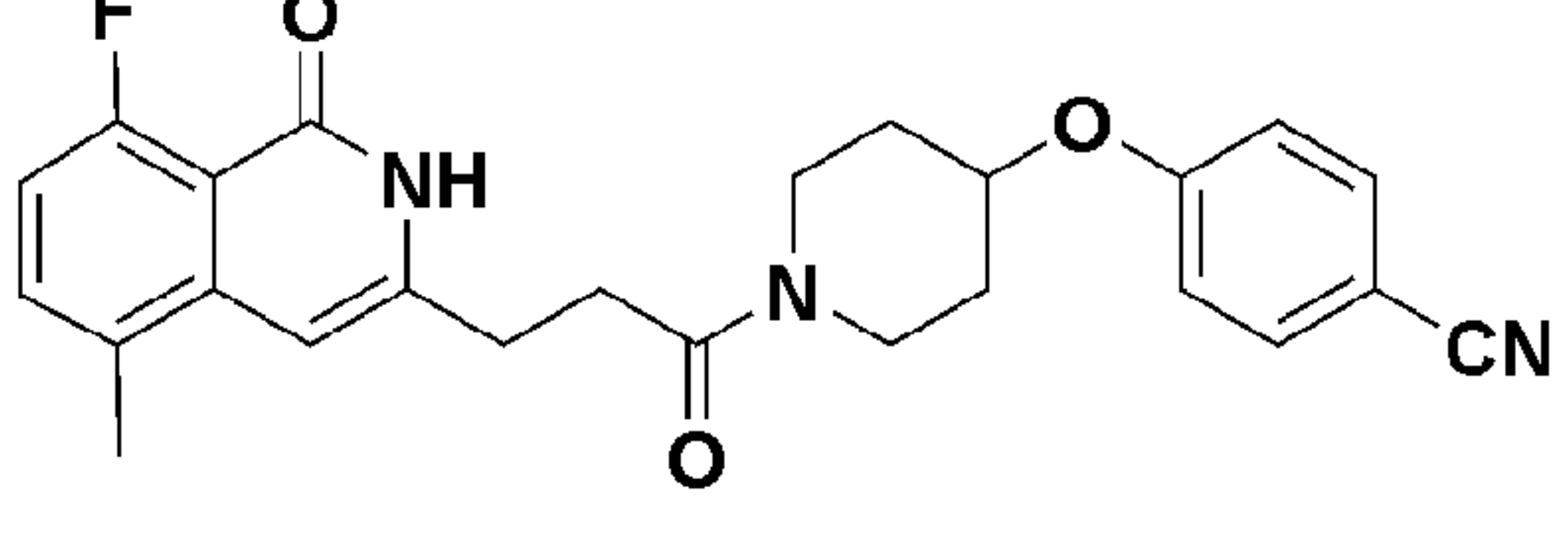
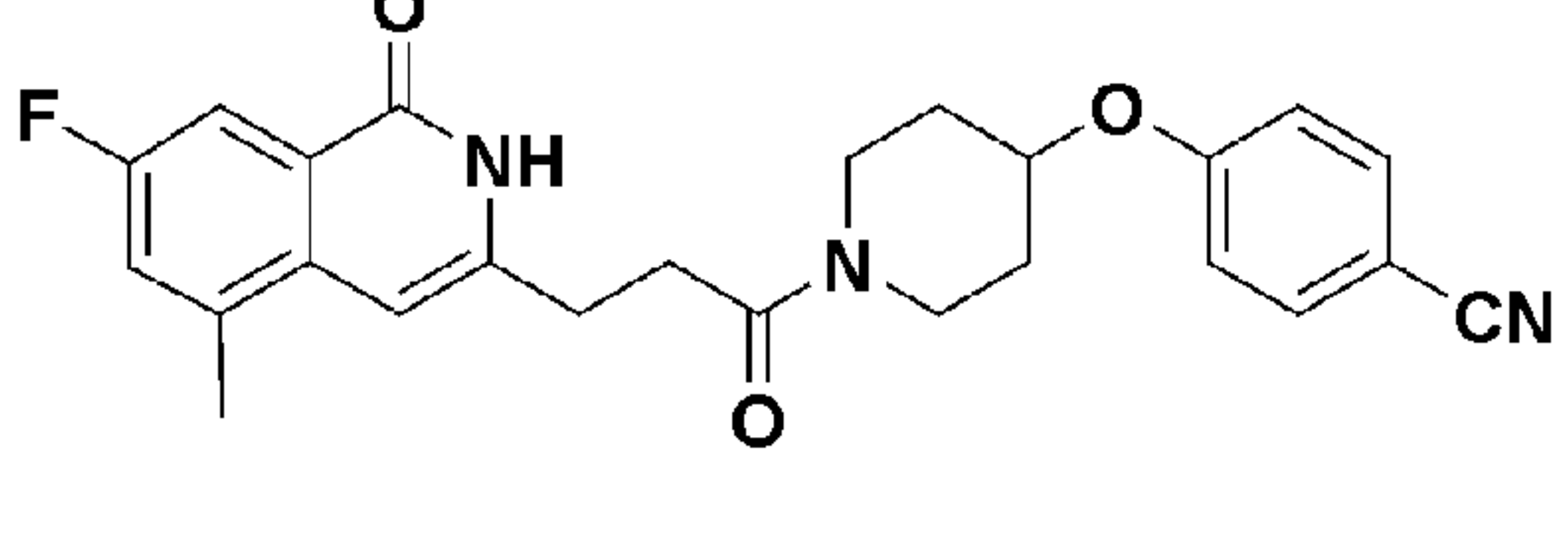
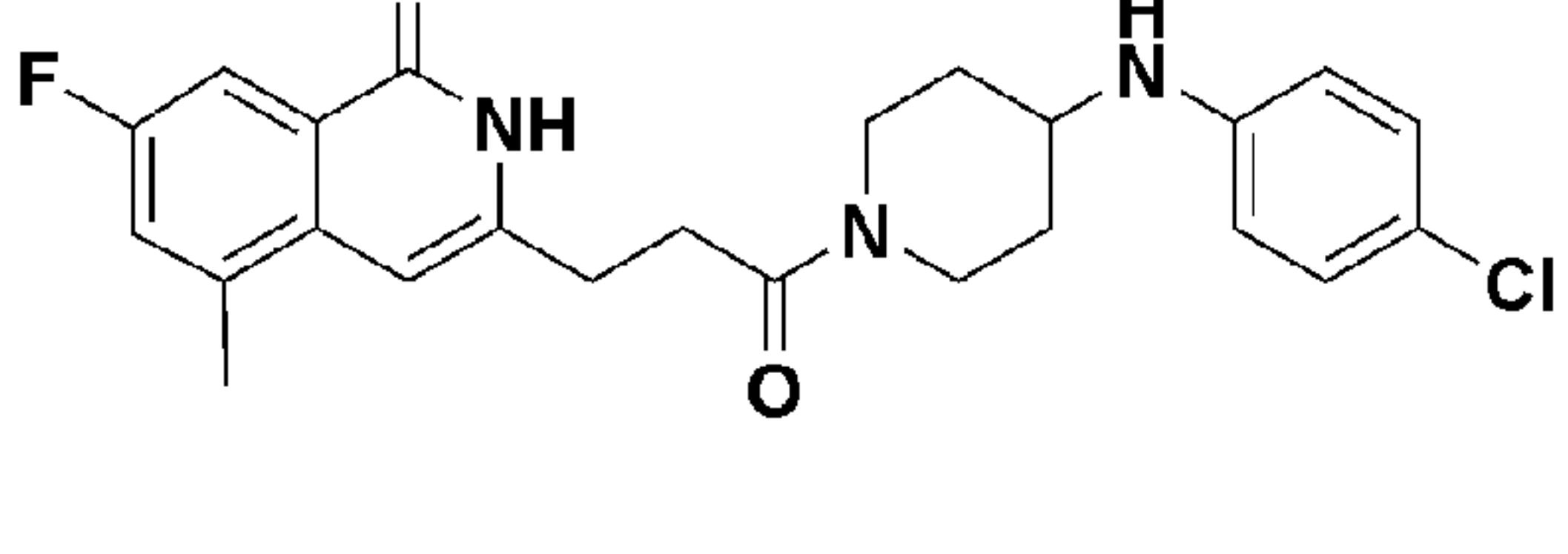
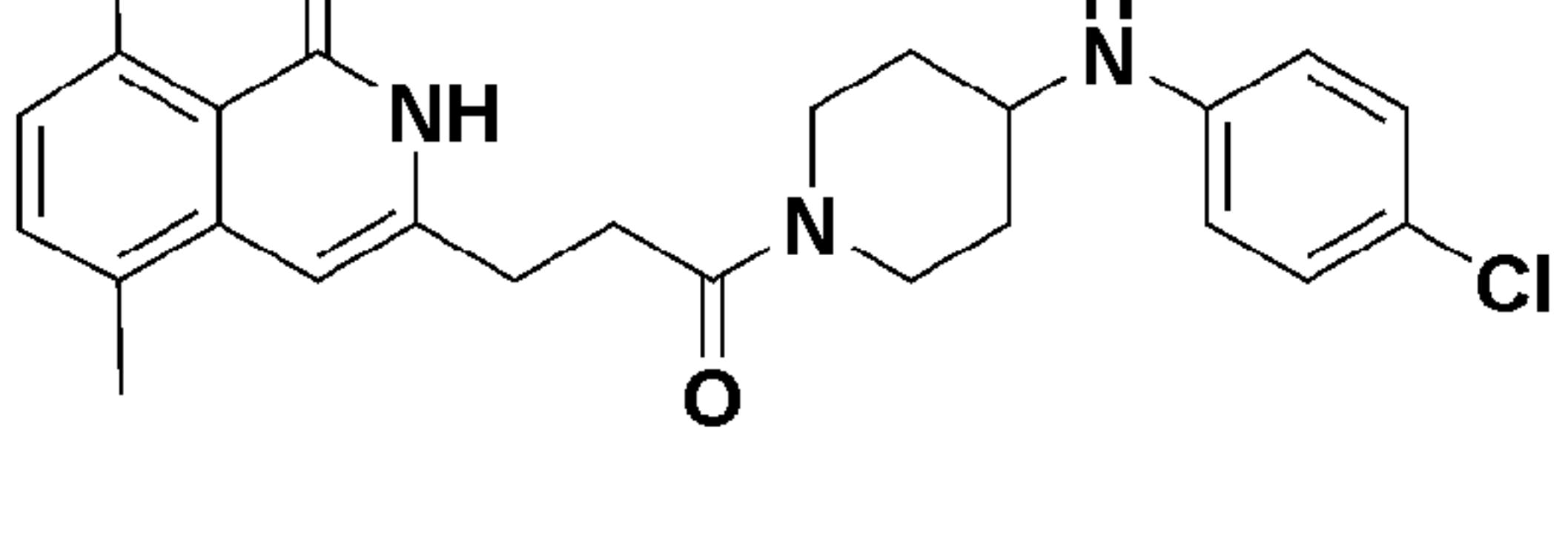
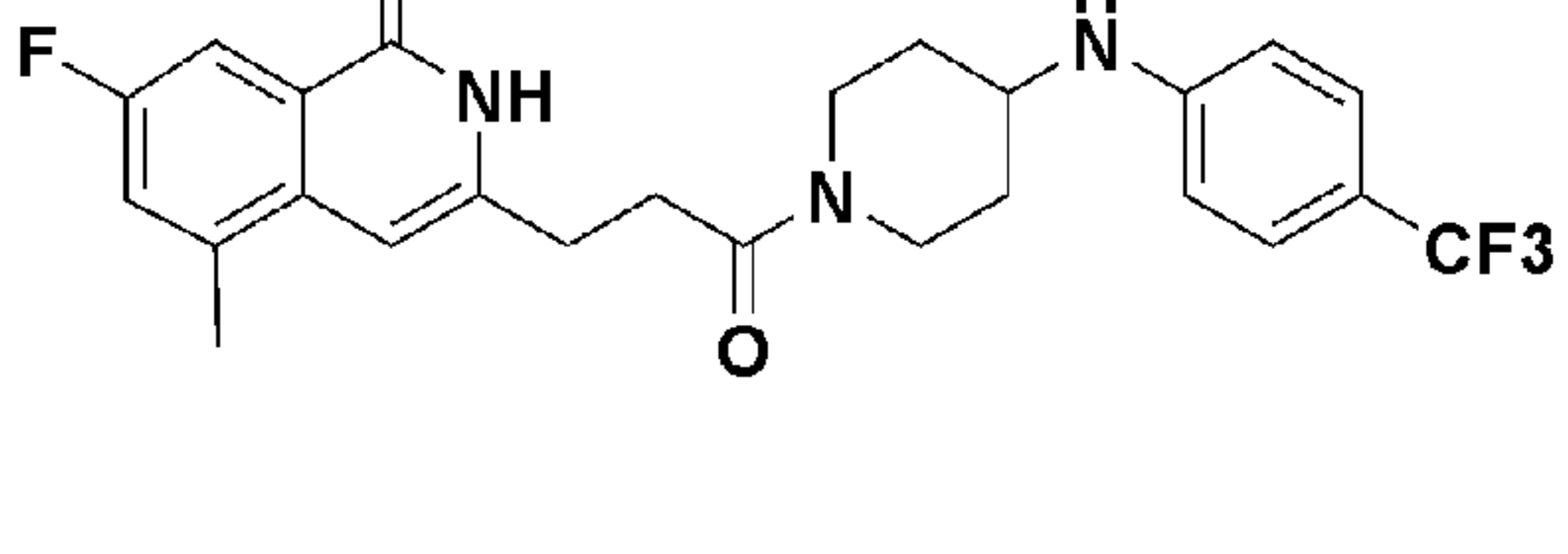
218		6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
219		7-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
220		6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
221		4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴
222		6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴
223		7-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
224		7-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
225		4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴

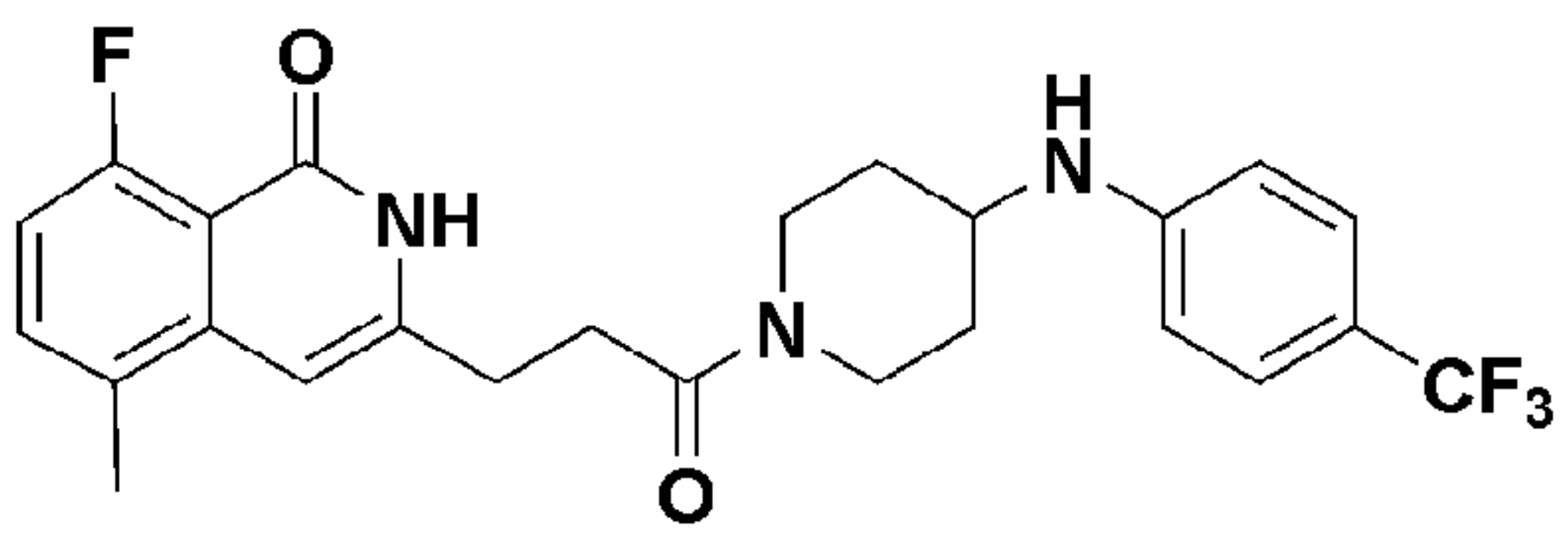
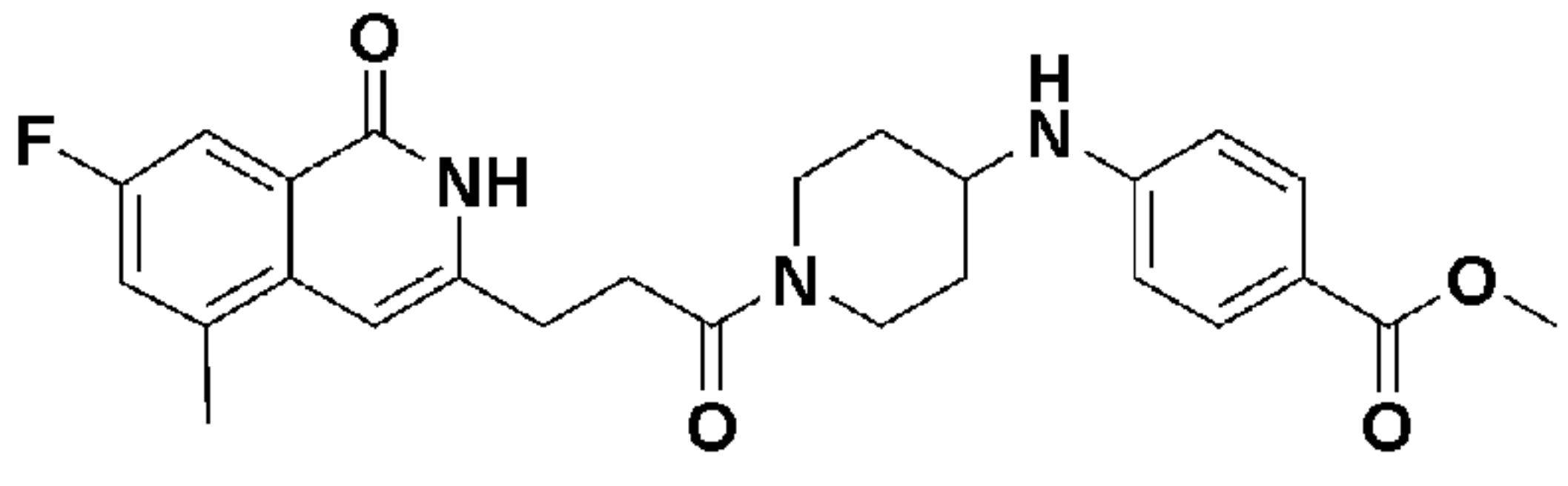
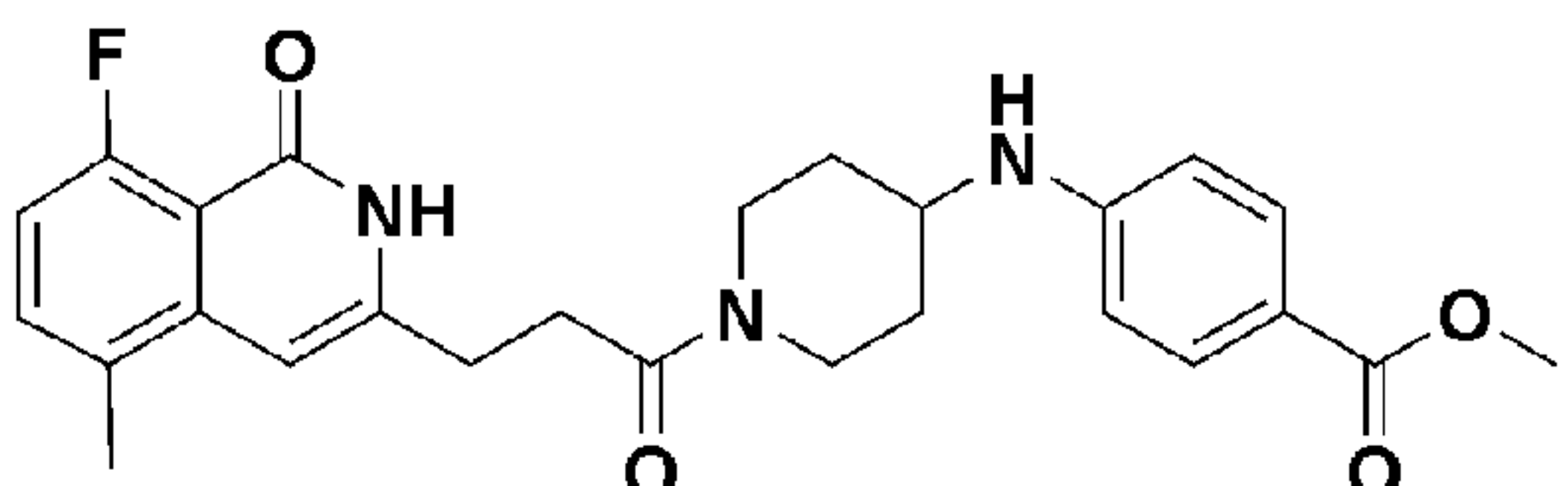
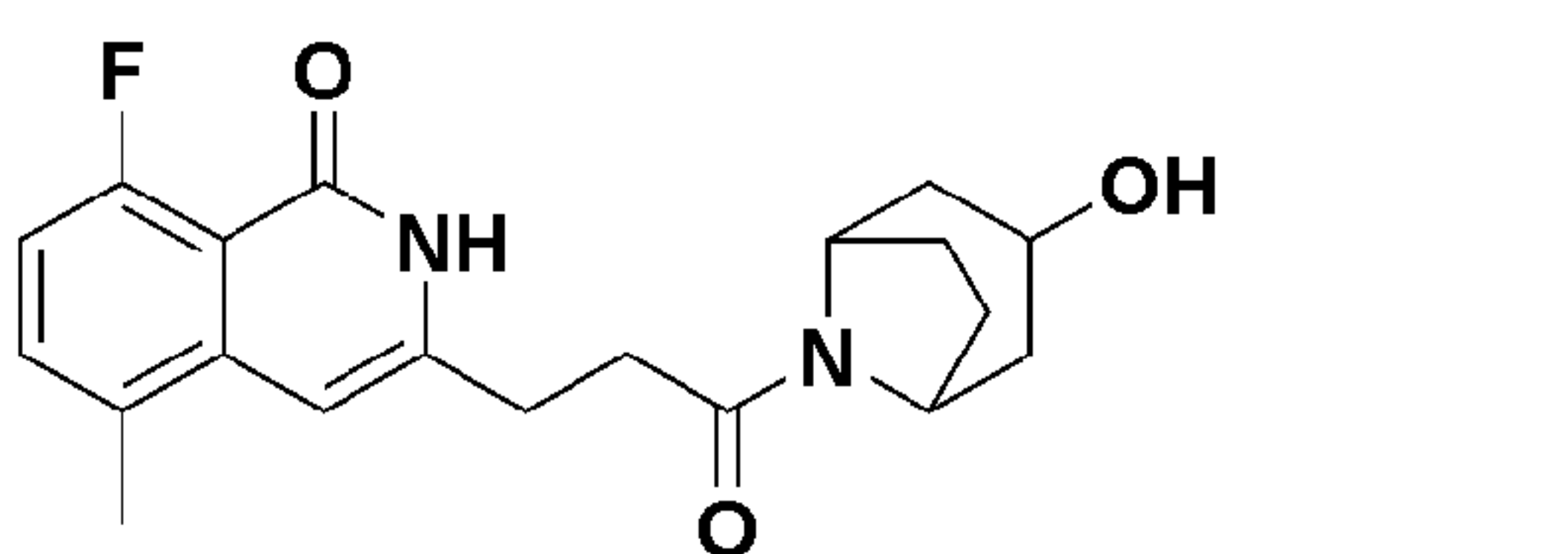
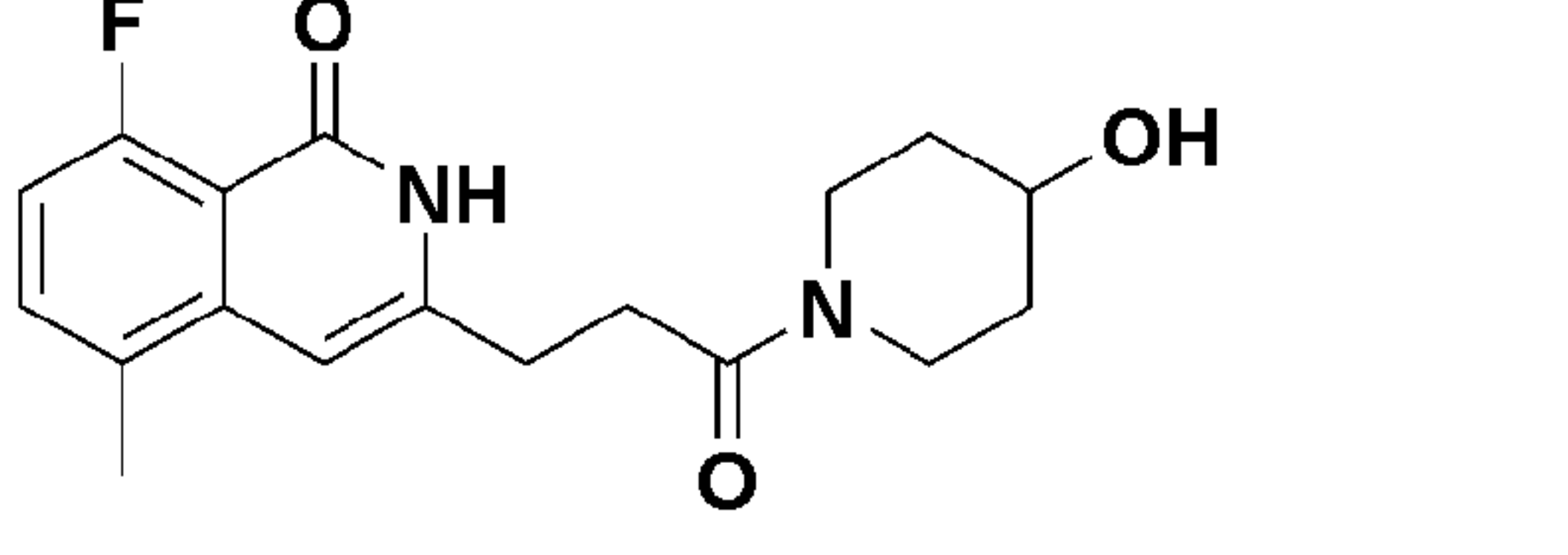
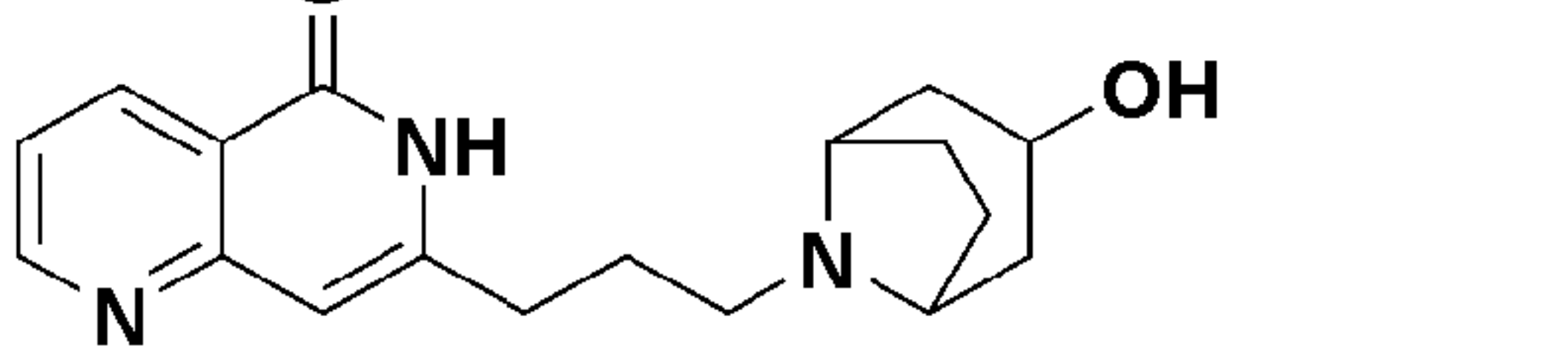
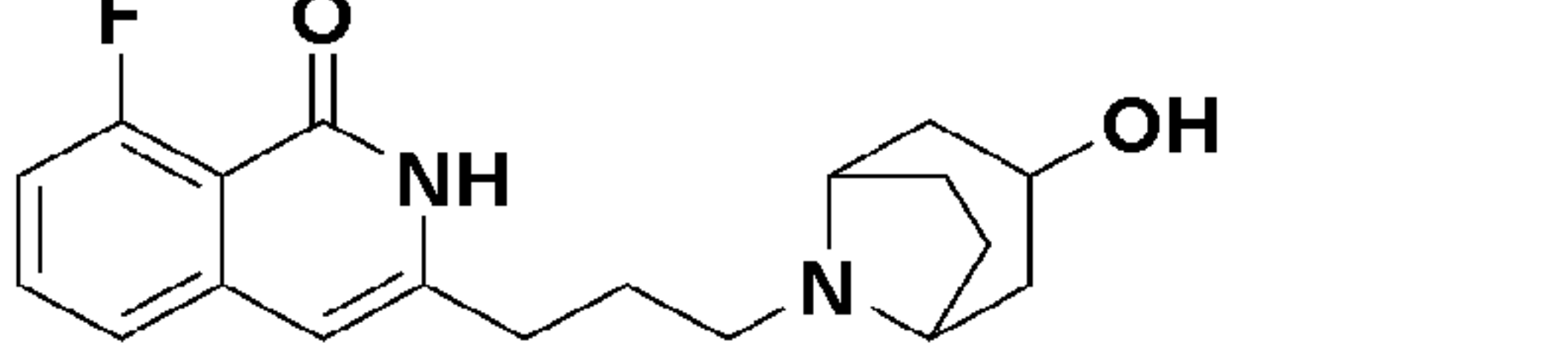
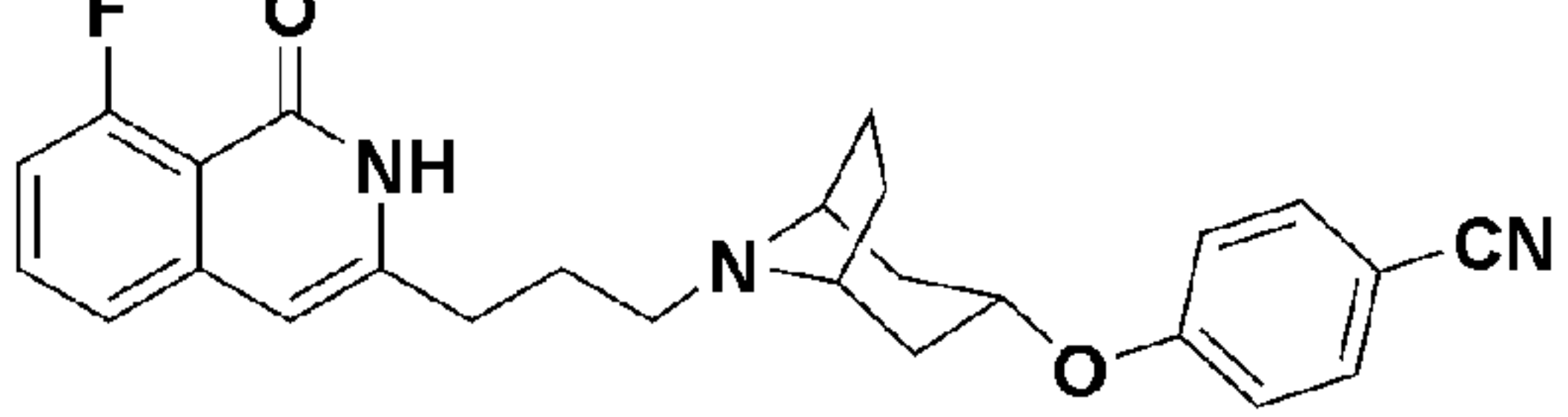
226		5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴
227		7-(3-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
228		7-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
229		5-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴
230		7-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
231		7-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
232		6-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴
233		7-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
234		1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-바이피리딘]-6-카보니트릴

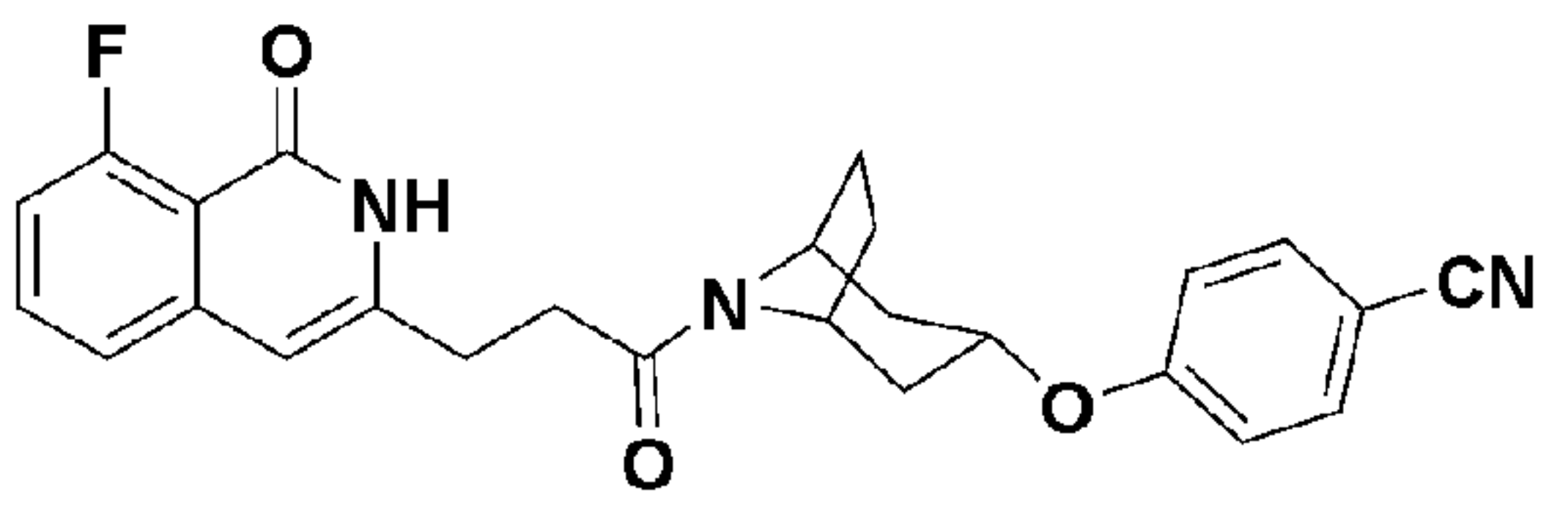
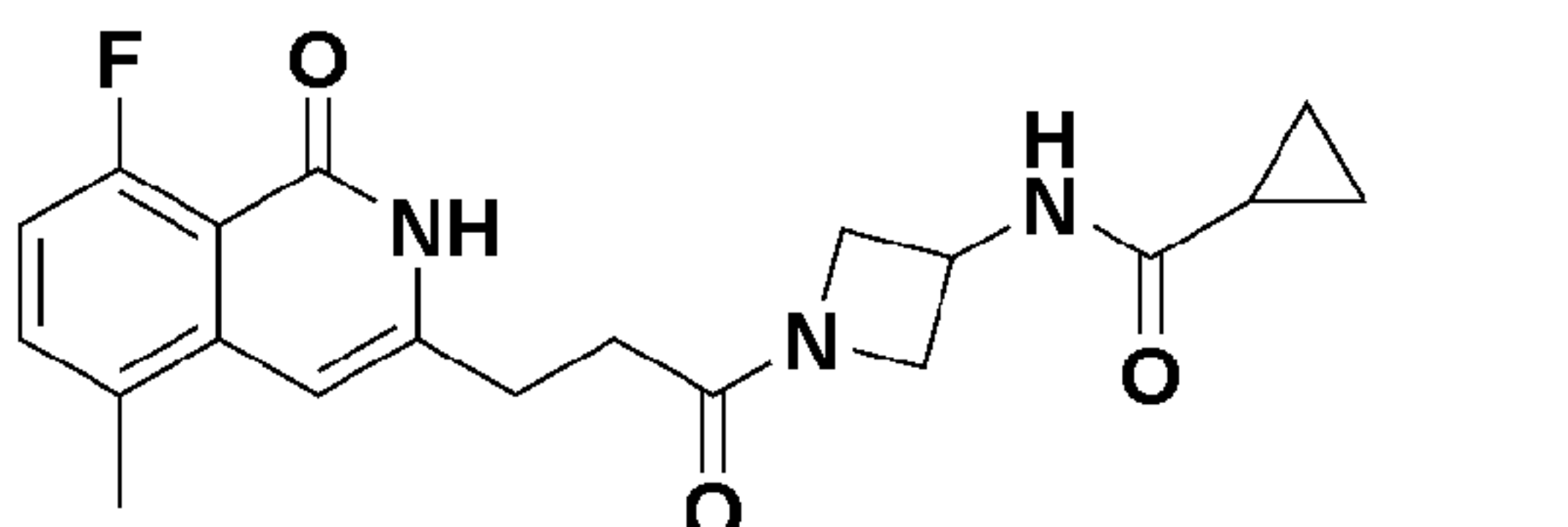
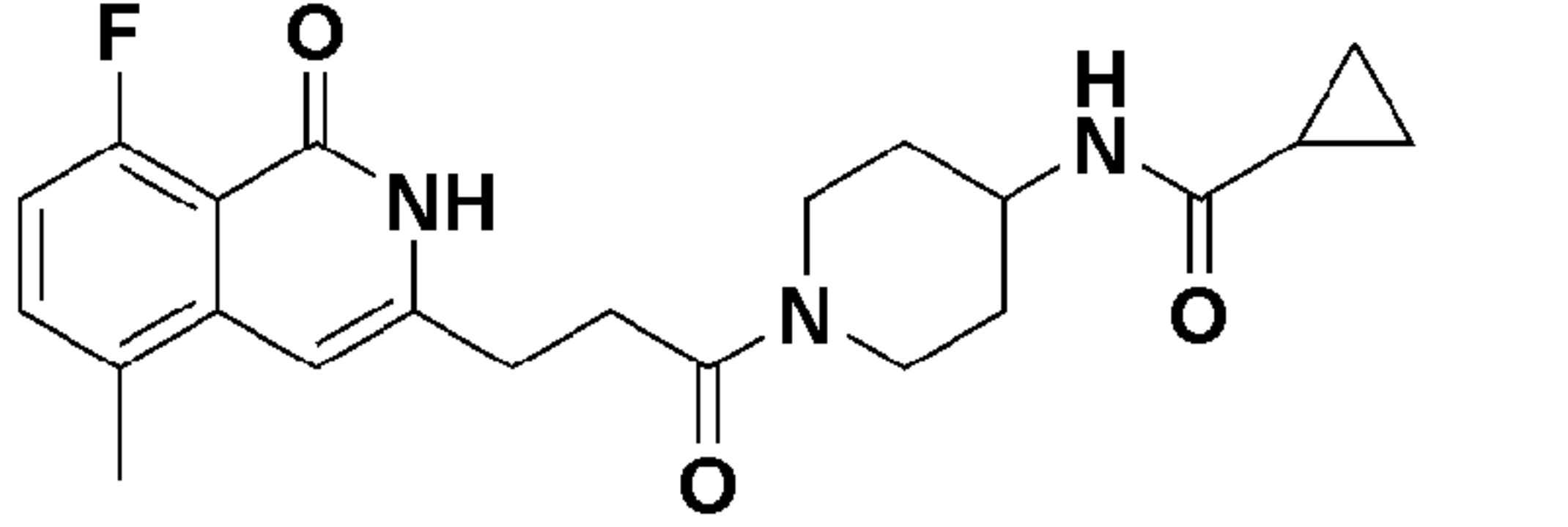
235		1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-바이피리딘]-5-카보니트릴
236		7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
237		7-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
238		7-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
239		4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일
240		7-(3-(3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
241		4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)벤조니트릴
242		6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)니코티노니트릴
243		5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴

244		7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
245		4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴
246		4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴
247		4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴
248		5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴
249		4-((1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴
250		4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴
251		5-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴

252		메틸 4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6- 나프틸리딘-7-일)프로필)피페리 딘-4-일)아미노)벤조에이트
253		7-(3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페 닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필) -1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
254		4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2- 디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴
255		4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2- 디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판 오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니 트릴
256		4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2- 디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판 오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조 니트릴
257		4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2- 디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판 오일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤조니트릴
258		5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2- 디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판 오일)피페리딘-4-일)아미노)피콜 리노니트릴

259		4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴
260		4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴
261		4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴
262		4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴
263		3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
264		3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
265		7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온

266		8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
267		메틸 4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트
268		메틸 4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트
269		8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
270		8-플루오로-3-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온
271		7-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온
272		8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온
273		4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴

274		4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴
275		N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)아제티딘-3-일)시클로프로판카복사미드
276		N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)시클로프로판카복사미드

[2136]

[2137] <실험예 1> PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 억제능

[2138] 본 발명에 따른 화합물의 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 억제능을 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[2139]

[2140] 구체적으로, 본 발명에 따른 실시예 1 내지 276의 화합물로 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 억제능을 평가하기 위해, trivigen사에서 구입한 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 활성 조사 키트(catalog number: 4677-096-K)를 사용하여 다음과 같이 조사하였다. 히스톤이 코팅되어 있는 96웰 플레이트(96well plate)에 각각의 웰당 1×PARP buffer(trivigen사 키트에서 제공됨) 50 μ l씩 분주한 후, 30분간 재수화(rehydrate) 반응시켰다. 웰에 존재하는 1×PARP buffer를 제거한 후, PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소(0.5 unit /well)와 1 μ M 농도 혹은 다양한 농도의 실시예 1-83 화합물을 첨가하여 상온에서 10분간 반응시켰다. 그 후 각각의 웰에 1×PARP cocktail(biotylated NAD, activated DNA, trivigen사 키트에서 제공됨)을 25 μ l씩 처리한 후 상온에서 1시간 반응시켰다. 반응이 끝난 웰은 0.1% 트리톤(triton) X-100이 포함된 PBS(7.5 mM Na₂HPO₄, 2.5 mM NaH₂PO₄, 145 mM NaCl)로 두 번 세척하고, PBS로 두 번 세척하였다. 그 후 strep-HRP(streptavidin-linked peroxidase) 50 μ l를 넣고 상온에서 1시간 반응한 후, 0.1% 트리톤(triton) X-100이 포함된 PBS로 두 번 세척하고, PBS로 두 번 세척하였다. 모든 PBS를 제거한 뒤 기질인 TACS-sapphire 50 μ l를 넣고 빛을 차단하여 상온에서 15분간 반응시켰다. 각 웰에 5% 인산(phosphoric acid) 50 μ l씩 처리하여 반응을 종결시킨 후, Perkin elmer사의 마이크로플레이트 판독기 빅터3(microplate reader victor3)를 사용하여 450 nM에서 흡광도를 측정하여 그 수치를 정량화하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[2141]

[2142] [표2]

실시예	1 nM에서 PARP-1억제능	실시예	1 nM에서 PARP-1억제능	실시예	1 nM에서 PARP-1억제능
1	**	93	*	185	*
2	*	94	*	186	*
3	*	95	*	187	*
4	*	96	*	188	*
5	*	97	*	189	*
6	**	98	*	190	*
7	*	99	*	191	*
8	**	100	*	192	*
9	*	101	*	193	*
10	**	102	*	194	*
11	*	103	*	195	*
12	-	104	*	196	*
13	*	105	*	197	*
14	-	106	*	198	*
15	-	107	*	199	*
16	*	108	*	200	**
17	*	109	*	201	*
18	*	110	*	202	*
19	*	111	*	203	*
20	*	112	*	204	**
21	*	113	*	205	**
22	*	114	*	206	*
23	*	115	*	207	*
24	*	116	*	208	*
25	*	117	*	209	*
26	**	118	*	210	*
27	*	119	*	211	*

28	*	120	*	212	*
29	*	121	*	213	*
30	*	122	*	214	*
31	*	123	*	215	*
32	*	124	*	216	*
33	*	125	*	217	*
34	*	126	*	218	*
35	*	127	*	219	*
36	**	128	*	220	*
37	*	129	*	221	**
38	*	130	*	222	*
39	*	131	*	223	*
40	**	132	*	224	*
41	**	133	*	225	***
42	**	134	*	226	*
43	*	135	*	227	*
44	*	136	*	228	**
45	**	137	*	229	*
46	**	138	*	230	*
47	***	139	*	231	*
48	*	140	*	232	*
49	*	141	*	233	**
50	*	142	*	234	*
51	-	143	*	235	*
52	*	144	*	236	*
53	*	145	*	237	*
54	*	146	*	238	*
55	**	147	*	239	**
56	*	148	*	240	*
57	**	149	*	241	**
58	**	150	*	242	*

59	*	151	*	243	*
60	*	152	*	244	*
61	-	153	*	245	*
62	*	154	*	246	*
63	*	155	*	247	**
64	*	156	*	248	*
65	*	157	*	249	*
66	*	158	*	250	*
67	*	159	*	251	*
68	*	160	*	252	*
69	*	161	*	253	*
70	*	162	*	254	*
71	*	163	*	255	*
72	*	164	*	256	*
73	*	165	*	257	*
74	*	166	*	258	*
75	*	167	*	259	*
76	*	168	*	260	*
77	*	169	-	261	*
78	*	170	*	262	*
79	*	171	*	263	*
80	*	172	*	264	*
81	*	173	*	265	*
82	*	174	*	266	*
83	*	175	*	267	*
84	*	176	*	268	*
85	*	177	*	269	*
86	*	178	*	270	*
87	*	179	*	271	*
88	*	180	*	272	**
89	*	181	*	273	*

90	*	182	*	274	*
91	-	183	*	275	*
92	*	184	*	276	*

[2143] <1 nM에서 PARP-1 억제능은 50% 미만: *, 50~80%: **, 80% 초과: ***로 표기. 상기 표에서 수치가 기재되지 않은 경우는 측정 값이 없음.>

[2144]

[2145] 표 2를 살펴보면, 본 발명에 따른 실시예 화합물들은 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 억제 활성을 나타내는 것으로 확인되었다. 특히, 실시예 화합물 47은 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 활성을 80% 이상 억제하였다.

[2146]

[2147] 상기 표 2의 실시예 중, 일부 화합물에 대하여 IC₅₀값을 측정하였고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[2148] [표3]

실시예	IC ₅₀ (nM)	실시예	IC ₅₀ (nM)	실시예	IC ₅₀ (nM)
1	2.30	49	3.58	128	1.38
6	0.41	50	1.88	151	4.05
8	0.72	54	1.42	152	0.85
15	4.01	55	1.77	183	14.73
21	1.09	57	0.91	200	1.24
22	1.20	58	1.76	241	4.92
23	0.76	68	1.90	242	3.18
46	1.66	99	1.05	268	8.59
48	1.32	103	0.91	272	3.27

[2149] 표 3을 살펴보면, 실시예 화합물 1, 6, 8, 15, 21, 22, 23, 46, 48, 49, 50, 54, 55, 57, 58, 68, 99, 103, 128, 151, 152, 183, 200, 241, 242, 268 및 272는 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 효소 활성 50% 억제 농도(IC₅₀)가 20 nM 이하로, 낮은 농도에서 효과적으로 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 활성을 억제할 수 있는 것으로 확인되었다.

[2150]

[2151] 따라서, 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체는 신규한 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 억제제로 유용하게 사용될 수 있고, 이를 유효성분으로 함유하는 PARP-1(Poly [ADP-ribose] polymerase 1) 관련 질환, 예를 들어, 신경성 장애, 신경퇴화 질병, 혈관 스트로크, 심혈관 장애, 황반 퇴화, AIDS,

관절염, 아테롬성 동맥경화증, 암, 당뇨병, 뇌종양, 염증성 장 장애, 근 이영양증, 골관절염, 골다공증, 만성 통증, 급성 통증, 신경성 통증, 신경 발작, 말초신경 손상, 신장 질환, 망막 허혈, 패혈병성 쇼크 및 피부 노화로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[2152]

[2153] <실험예 2> 망막색소 상피세포주 보호 평가

[2154] 본 발명에 따른 화합물의 건성 황반변성 모사 세포사멸 유도 조건 하에서 망막색소상피세포주 보호 효과를 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[2155]

[2156] 구체적으로, 사람 망막색소상피세포주인 ARPE-19(retinal pigment epithelium) 세포를 10% 소태아혈청(FBS: fetal bovine serum), 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 DMEM:F12(Dulbeccos Modified Eagles Medium:Ham's nutrient mixture F-12) 배지에서 배양하였다. 96 웰 플레이트에 세포수가 웰당 1×10^4 이 되도록 분주하고, 37°C CO_2 배양기에 12시간 동안 배양하였다. H_2O_2 0.5 mM이 혼합된 배지에 DMSO(0.1%)만을 처리하거나(대조군), 본 발명에 따른 실시예 1 내지 276 화합물을 다양한 농도에서 처리한 후(실험군), 37°C CO_2 배양기에 추가로 6시간 동안 배양하여 세포사멸을 유도하였다.

[2157] 세포사멸 정도를 promega사

MTS(3-(4,5-디메틸싸이아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨) 활성조사 방법으로 측정하였으며, 정상배지 조건에서의 세포 MTS 활성 수치를 100%로 하고, H_2O_2 0.5 Mm 처리 조건의 대조군의 MTS 활성 수치를 기준으로 하여 상대적 세포 보호 정도를 환산하여 나타냈다.

[2158] MTS 활성조사 평가방법은 세포 내 미토콘드리아의 NADH 탈수소효소의 활성을 측정하는 방법으로, NADH 탈수소효소에 의해 MTS가 환원되어 색상을 갖는 포르마잔(formazan)의 형성을 사용하는 것이다. 이를 통해 살아있는 세포를 정량하고 세포증식 및 세포사멸을 수치화할 수 있다. 상기 언급된 손상자극을 망막색소 상피세포주에 처리한 후 promega사의 MTS 활성조사 키트를 각각의 웰에 15 μL 씩 넣은 뒤 37°C CO_2 배양기에 2시간 반응시켰다. 반응된 웰은 Perkin elmer사의 마이크로플레이트 판독기 빅터3를 사용하여 450 nM에서 흡광도를 측정하여 그 수치를 정량화하였고, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[2159] [표4]

실시예	EC ₅₀ (nM)	실시예	EC ₅₀ (nM)	실시예	EC ₅₀ (nM)
1	4.7	57	4.4	200	0.9
6	0.02	58	1.1	204	48.04
8	6.9	68	14.3	228	144.1
21	9.8	88	628.8	237	69.7
22	8.9	99	1.9	241	2.6
23	1.0	103	4.4	242	3.8
46	19.6	128	16.3	247	69.4
50	45.8	151	1.0	268	8.6
54	9.8	152	3.0	272	16.98
55	4.0	165	107.9		

[2160] 표 4를 살펴보면, 실시예 화합물 1, 6, 8, 21, 22, 23, 46, 50, 54, 55, 57, 58, 68, 99, 103, 128, 151, 152, 165, 200, 204, 228, 237, 241, 242, 247, 268 및 272는 H₂O₂로 유도된 사람 망막색소상피세포주 50% EC₅₀)가 150 nM 미만으로 매우 우수한 망막세포 보호효과가 있음을 확인하였다.

[2161]

[2162] 따라서, 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체는 건성 황반변성 모사 세포사멸을 나노몰의 농도 단위에서 효과적으로 억제하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물로 사용되어, 안과 질환 또는 장애, 예를 들어 노인성 황반 변성, 스타가르트 황반 이양증, 망막 박리, 출혈 망막병증, 색소성 망막염, 추체간체 이영양증, 소르비 안저 이상증, 시각 신경병증, 염증성 망막 질환, 당뇨 망막병증, 당뇨 황반병증, 망막 혈관 폐쇄, 미숙 망막병증, 또는 허혈 재관류 관련 망막 손상, 증식 유리체망막병증, 망막 이영양증, 선천성 시각 신경병증, 포도막염, 망막 손상, 알츠하이머 질환 관련 망막 장애, 다발성경화증 관련 망막 장애, 파킨슨 질환 관련 망막 장애, 바이러스성 감염 관련 망막 장애, 광 과다노출 관련 망막 장애, 근시 또는 AIDS 관련 망막 장애에서 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[2163]

[2164] <실험예 3> 건성 황반변성 모사 세포 생쥐의 망막층 보호 평가

[2165] 본 발명에 따른 화합물의 건성 황반변성 모사 세포 생쥐를 대상으로 망막층 두께 감소에 대한 억제 효과(보호 효과)를 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[2166]

[2167] 구체적으로, 8주령 쥐(rat)에 요오드산 나트륨(sodium iodate, SI) 50 mg/kg을

복강 주사하여 망막색소 상피와 광수용세포층을 퇴화시켜 건성 황반변성 모사 동물모델을 제작하였다. 망막의 퇴화는 SI 투여 후 1주일 뒤에 관찰하였다.

[2168] 상기 건성황반변성 모델 쥐에 실시예 46 또는 실시예 1을 15 mg/kg 농도로 단회 복강 주사한 후, 생쥐의 망막층 두께감소에 대한 억제 효과(보호 효과)를 평가하였다.

[2169] 망막 두께 감소를 정량하기 위하여 상기 생쥐에서 적출한 안구를 4% 그루타알데히드(glutaraldehyde) 용액에 3시간 고정 시킨 후 파라핀으로 포매하였다. 5 μ m 두께의 조직 절편을 제작하여 헤마톡실린-에오신(H&E) 용액으로 염색한 후, 광학 현미경으로 사진을 찍어 망막 외과립층(ONL, outer nuclear layer) 두께를 측정하여, 정상군의 망막 외과립층 두께(μ m)를 100%로 계산하여 나타내었다(n=3회). 관찰한 현미경은 “Olympus CX31” 및 “motic BA 600”을 사용하였고 카메라는 “moticam 1500”을 사용하여 촬영하였으며, 측정 프로그램은 “image J”를 사용하여 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[2170]

[2171] 도 1은 8주령 쥐(rat)에 실시예 46 또는 실시예 1(각 15 mg/kg 단회 복강 주사)을 처리한 후, “1500”을 사용하여 촬영한, 쥐(rat)의 망막층 두께 변화를 나타낸 사진이다.

[2172]

[2173] 도 1를 살펴보면, 망막 외과립층을 비교해 본 결과, 대조군에 비해 vehicle 처리군에서는 망막이 퇴화되었지만, 실시예 46 또는 실시예 1을 처리한 경우는 망막이 보호되었음이 확인되었다. 따라서, 상기 실시예 화합물은 망막 퇴화에 대한 보호능이 우수한 것으로 판단할 수 있다.

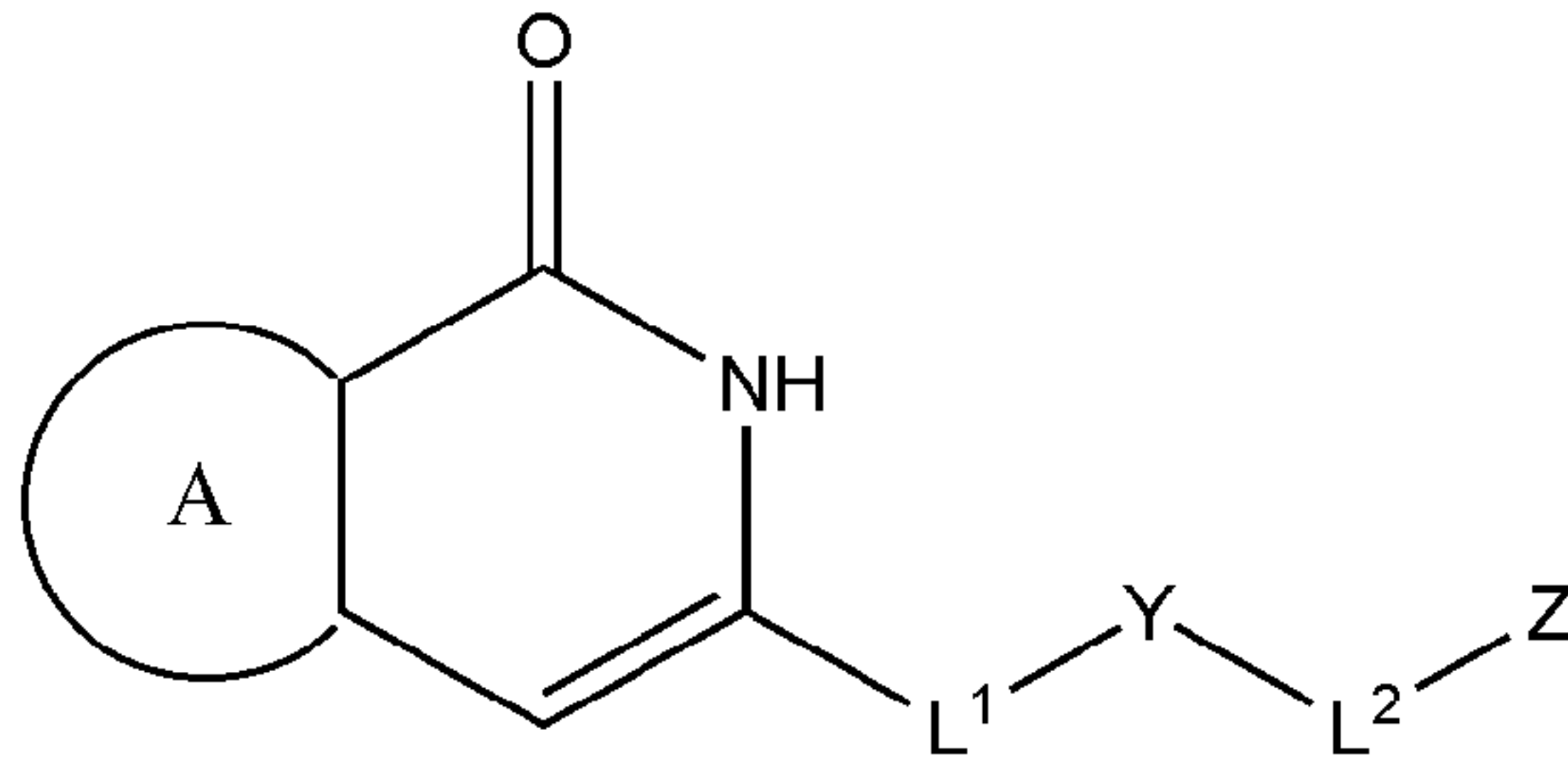
[2174]

[2175] 따라서, 본 발명에 따른 이소퀴놀리논 유도체는, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물로 사용되어, 안과 질환 또는 장애, 예를 들어 노인성 황반 변성, 스타가르트 황반 이양증, 망막 박리, 출혈 망막병증, 색소성 망막염, 추체간체 이영양증, 소르비 안저 이상증, 시각 신경병증, 염증성 망막 질환, 당뇨 망막병증, 당뇨 황반병증, 망막 혈관 폐쇄, 미숙 망막병증, 또는 허혈 재관류 관련 망막 손상, 증식 유리체망막병증, 망막 이영양증, 선천성 시각 신경병증, 포도막염, 망막 손상, 알츠하이머 질환 관련 망막 장애, 다발성경화증 관련 망막 장애, 파킨슨 질환 관련 망막 장애, 바이러스성 감염 관련 망막 장애, 광 과다노출 관련 망막 장애, 근시 또는 AIDS 관련 망막 장애에서 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

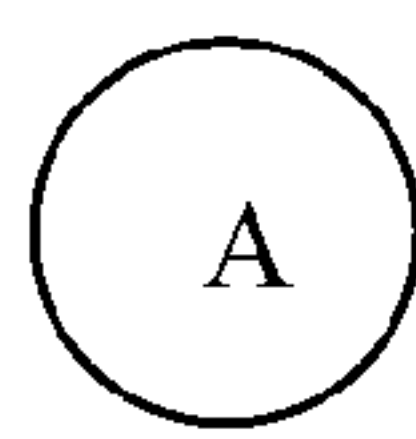
청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,



는 페닐 또는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의

헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 6 원자의 헤테로아릴이고, 이 때, 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환 또는 할로젠이나 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있고;

L^1 은 비치환 또는 옥소로 치환된 C_{1-3} 알킬렌이고;

Y 는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 4 내지 8 원자의 단일 또는 다중고리

헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알케닐렌이고;

L^2 는 단일결합, $-NR^2$ -, $-O$ -, 또는 옥소 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 알킬렌이고, R^2 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

Z 는 $-H$, C_{3-8} 시클로알킬, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의

헤테로시클로알킬, 페닐 또는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는

하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의

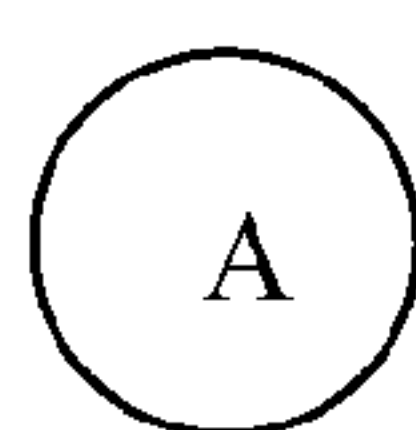
헤테로아릴이고, 여기서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 및

헤테로아릴은 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 할로젠, 시아노,

니트로, 비치환된 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬, 비치환된 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시, $-CO_2H$, C_{1-6} 알콕시카보닐 및 C_{1-6} 알킬카보닐아미노로 이루어진

군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

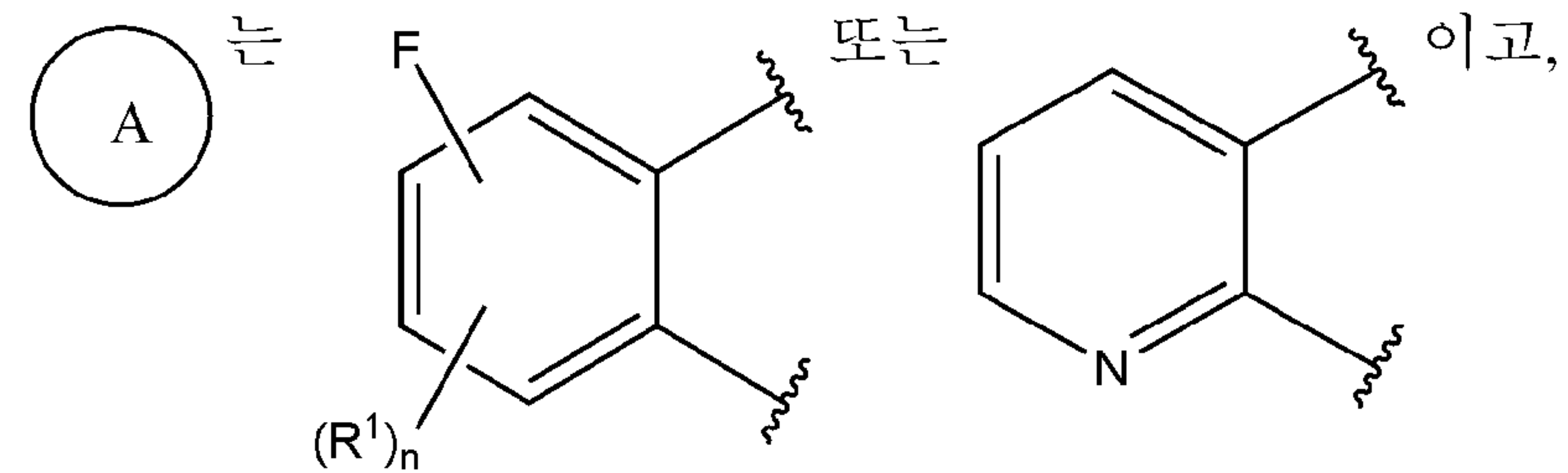
[청구항 2] 제1항에 있어서,



는 페닐 또는 피리딘이고,

이 때, 페닐 또는 피리딘은 비치환 또는 할로젠 및 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬이 하나 이상 치환되는,
화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

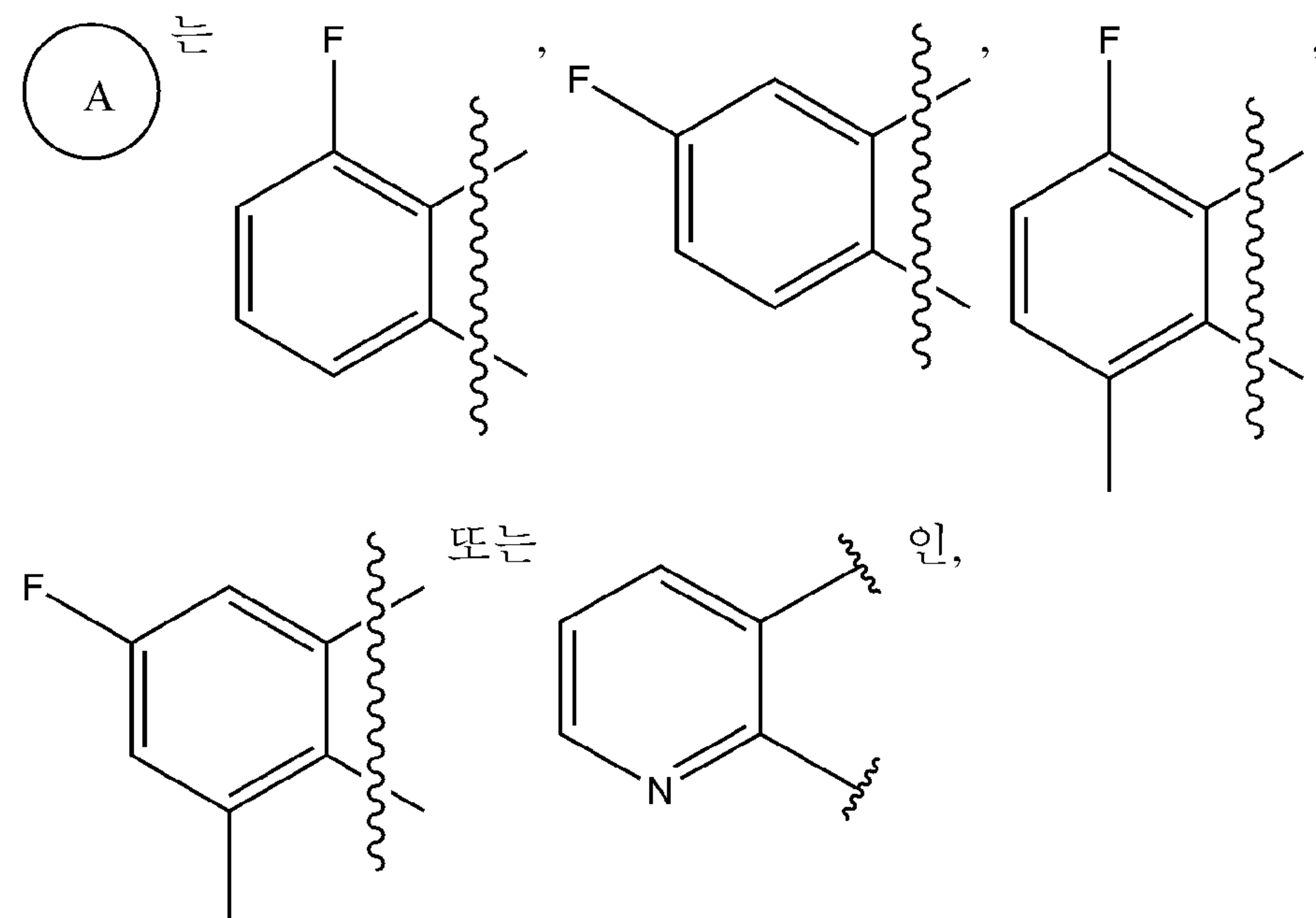
[청구항 3]



R^1 은 메틸이고, n 은 0 또는 1인,

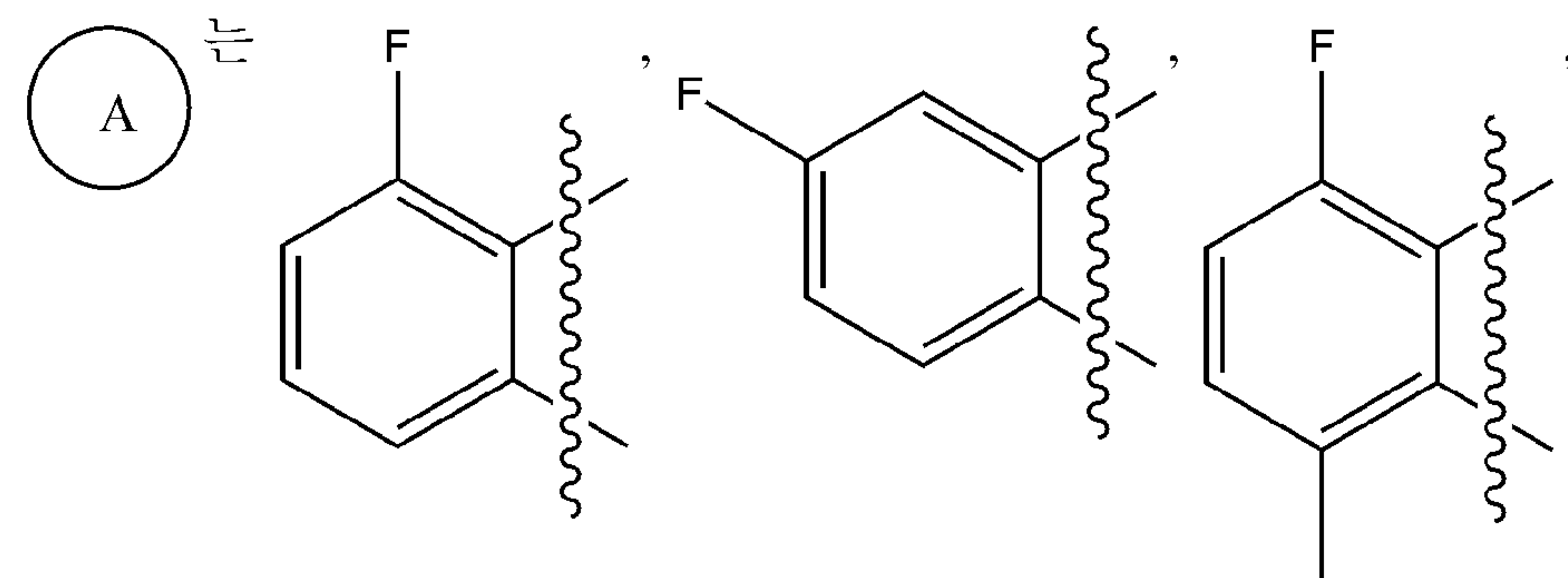
화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

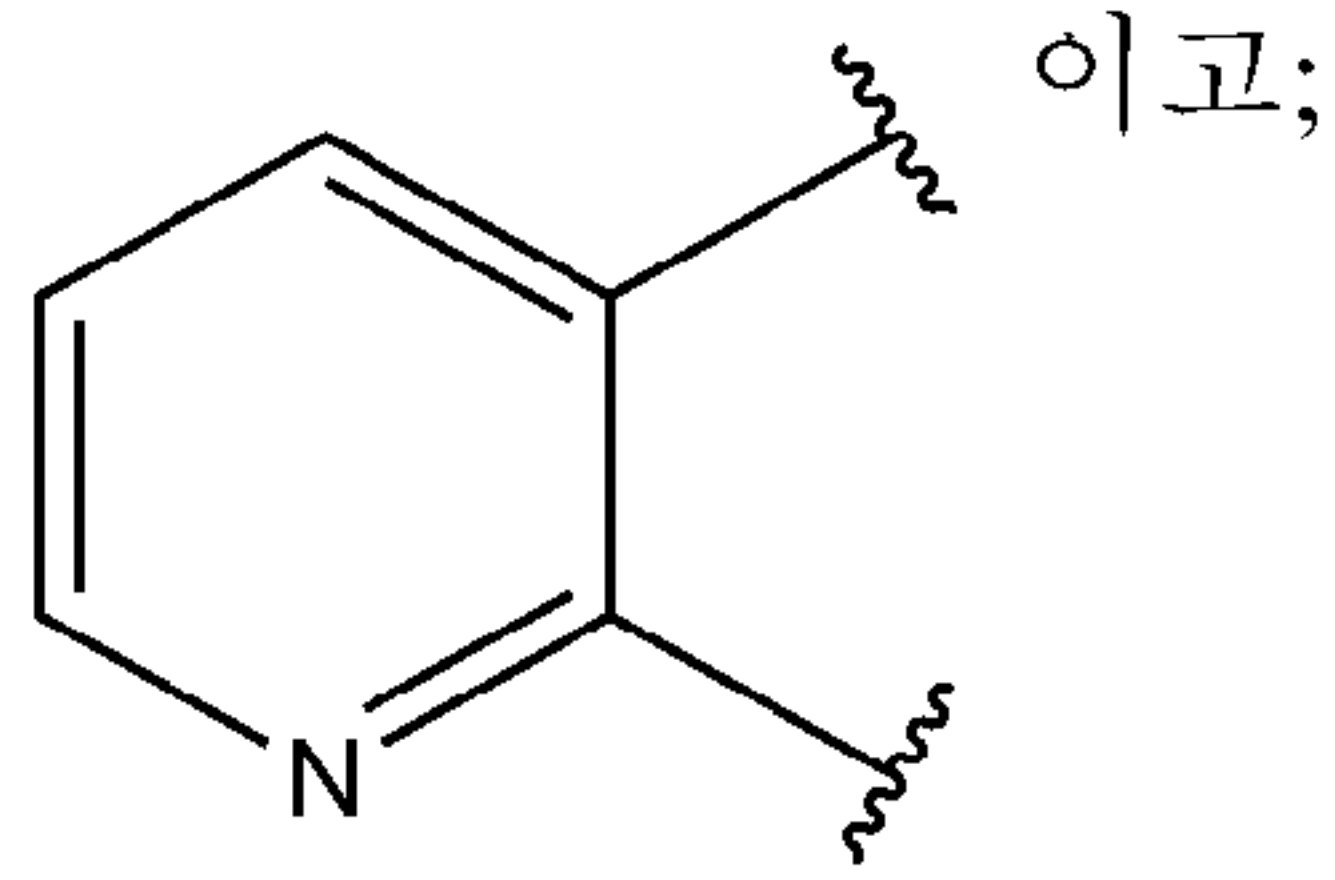
[청구항 4]



화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]





L¹은 비치환 또는 하나 이상의 옥소로 치환된 C₃알킬렌이고;

Y는 질소를 하나 또는 둘 포함하는 6 내지 8 원자의 단일 또는 이중고리 헤테로시클로알킬렌 또는 질소를 하나 포함하는 6 원자의 단일고리 헤테로시클로알케닐렌이고;

L²는 단일결합, -NR²-, -O-, 또는 옥소 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알킬렌이고, R²는 수소 또는 메틸이고;

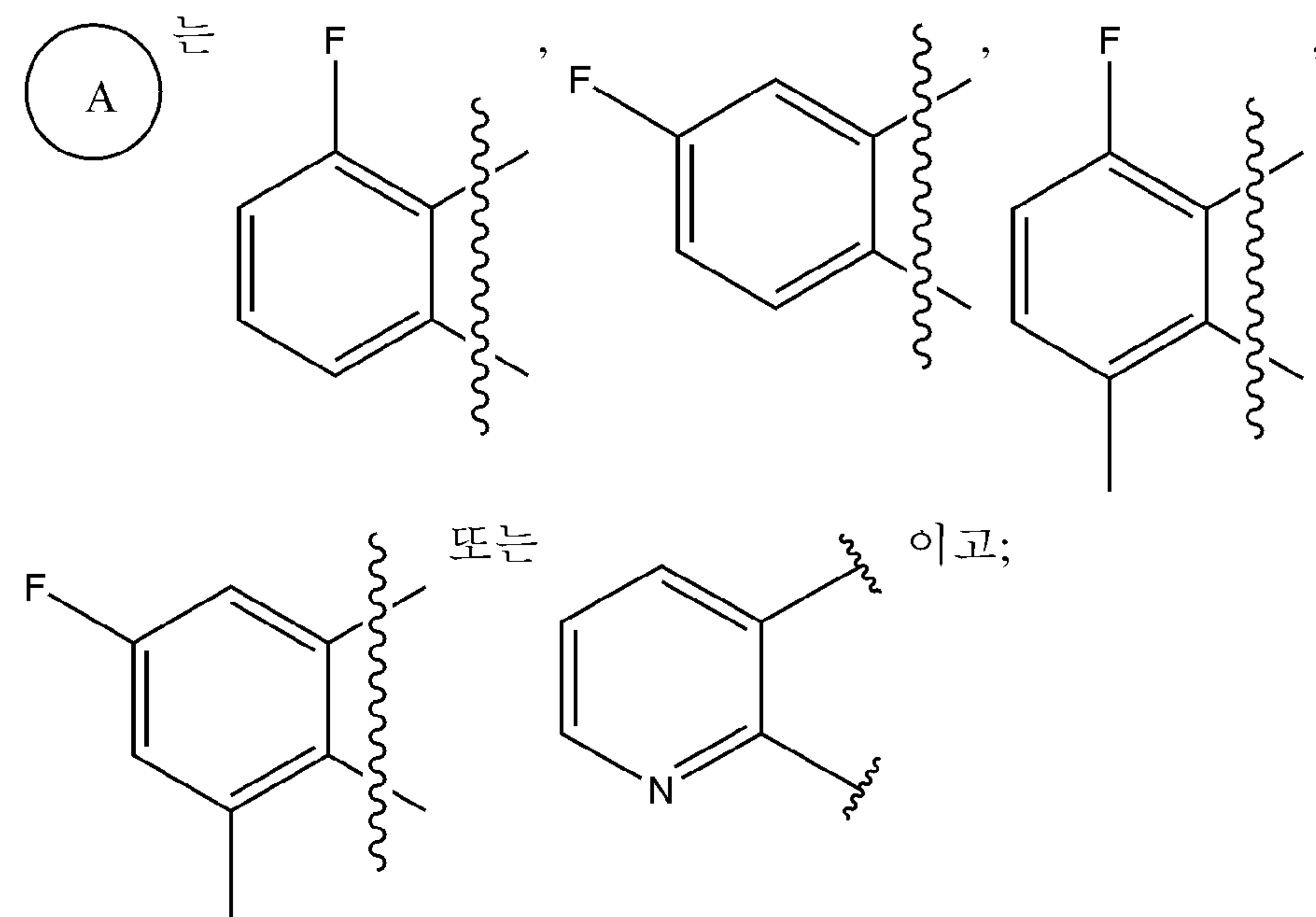
Z는 -H, C₃₋₆시클로알킬, N 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 N 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 8 원자의 헤테로아릴이고,

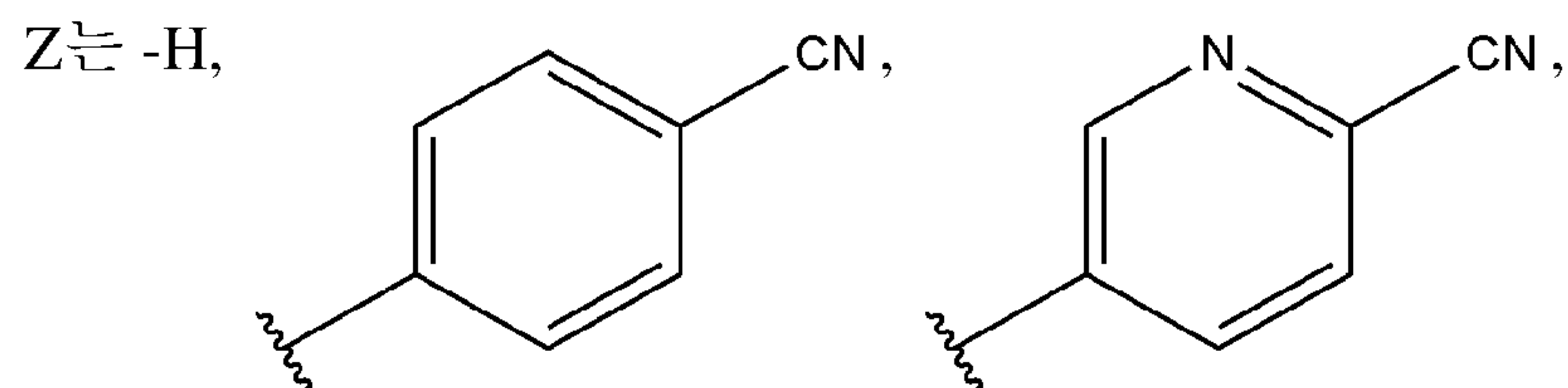
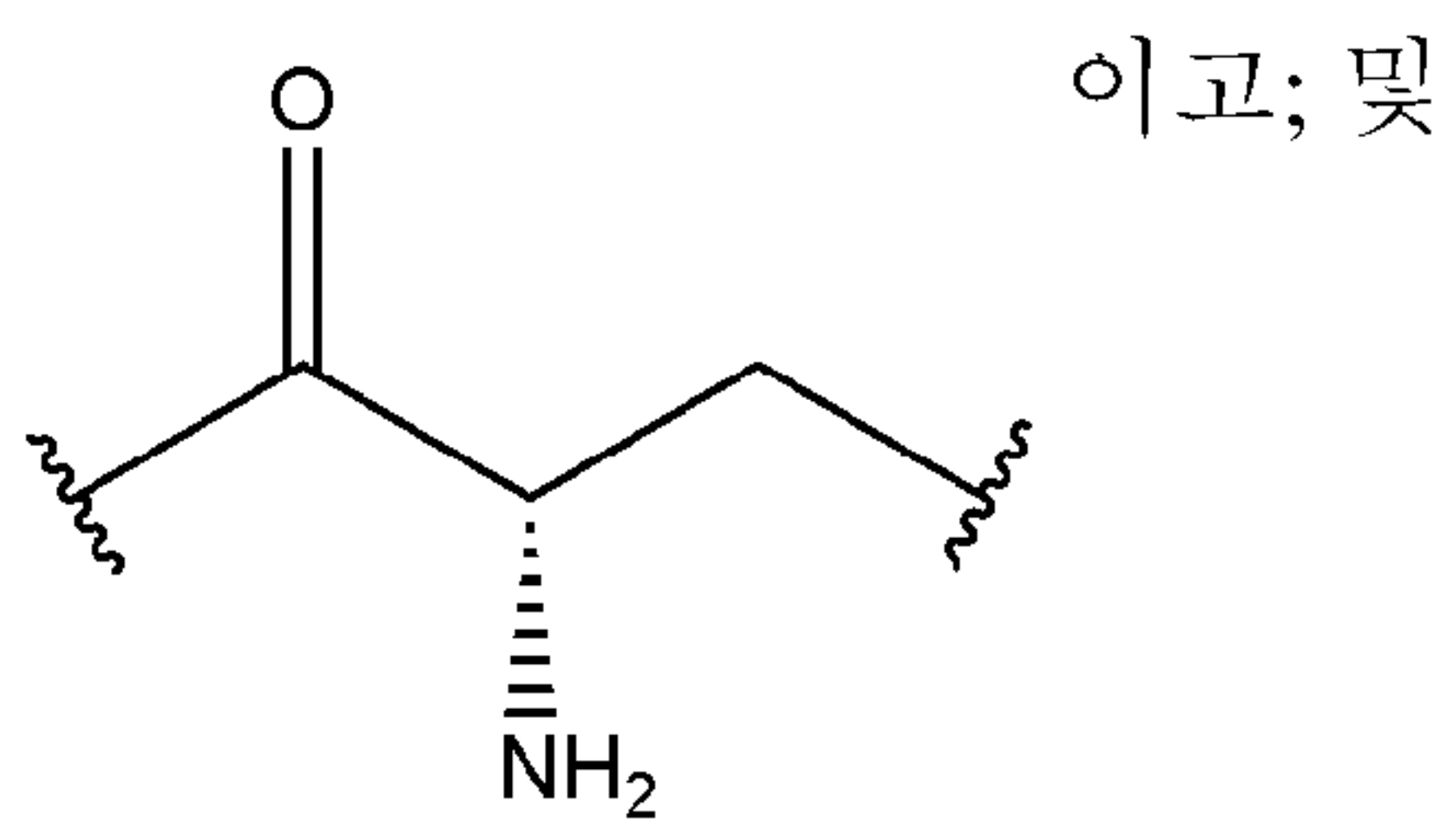
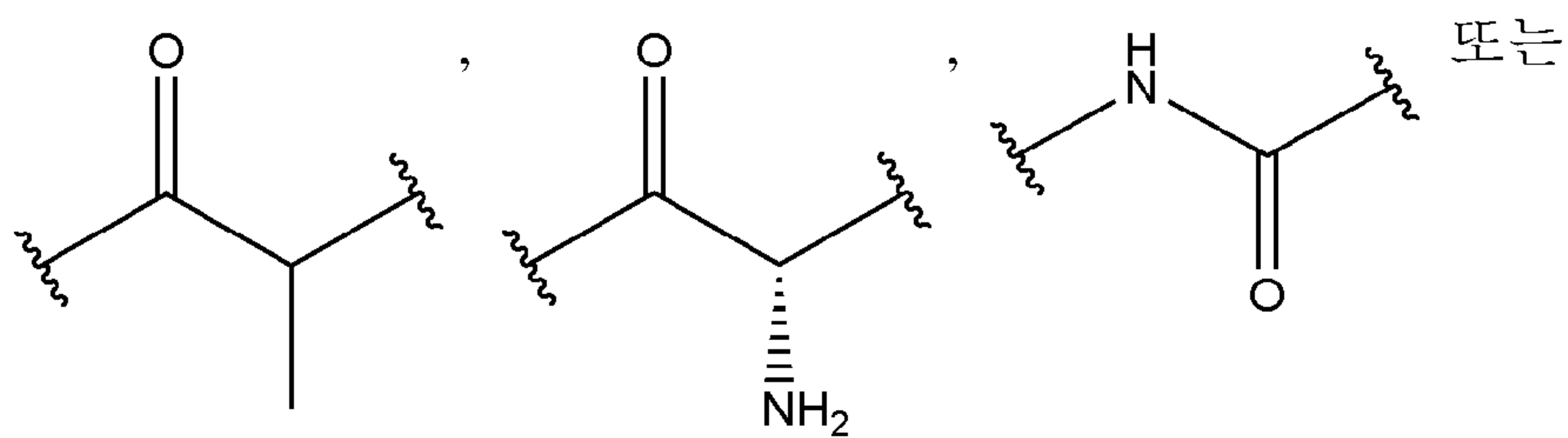
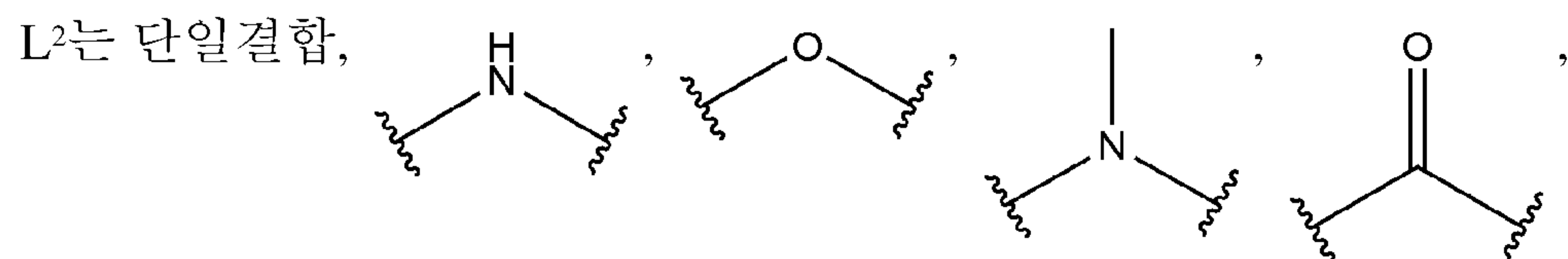
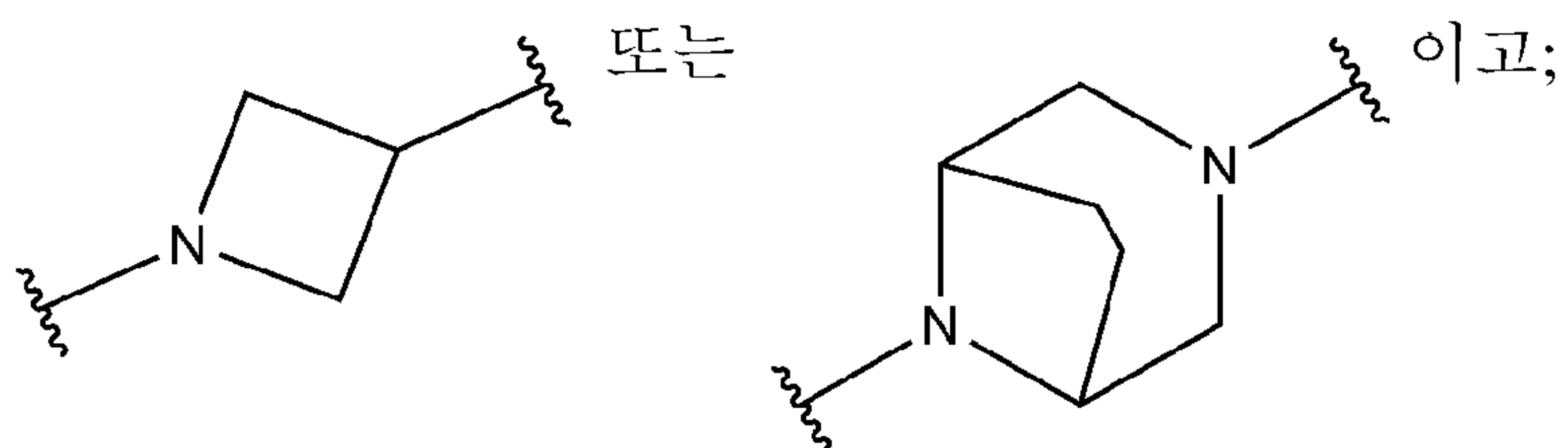
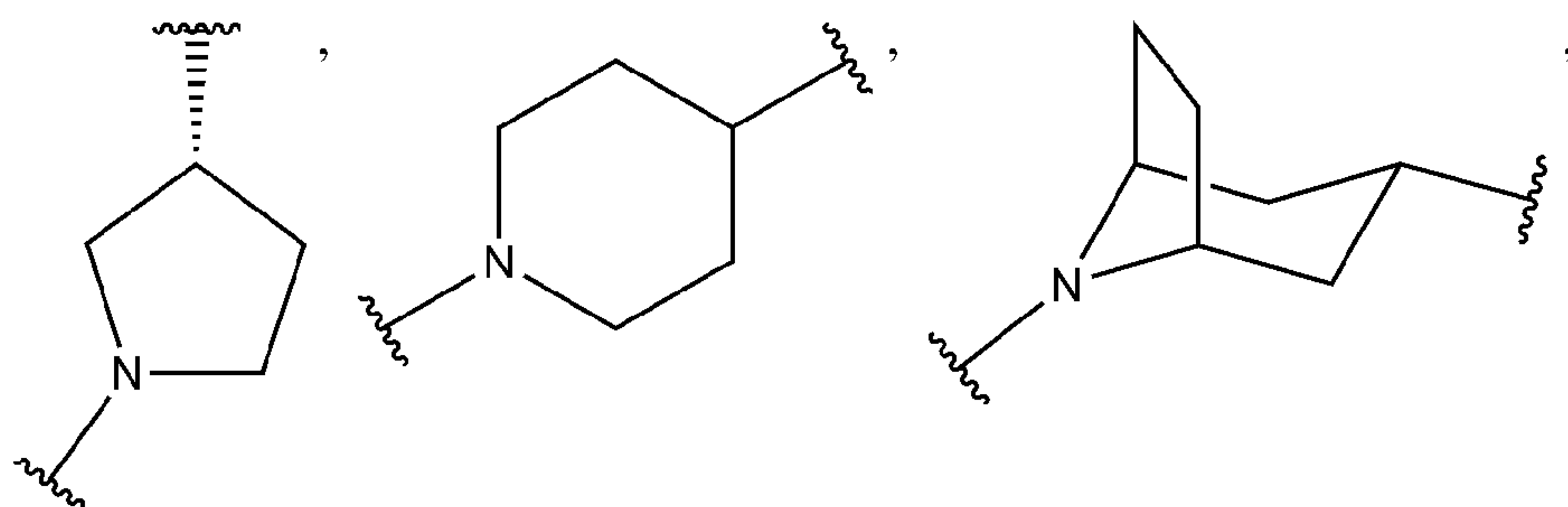
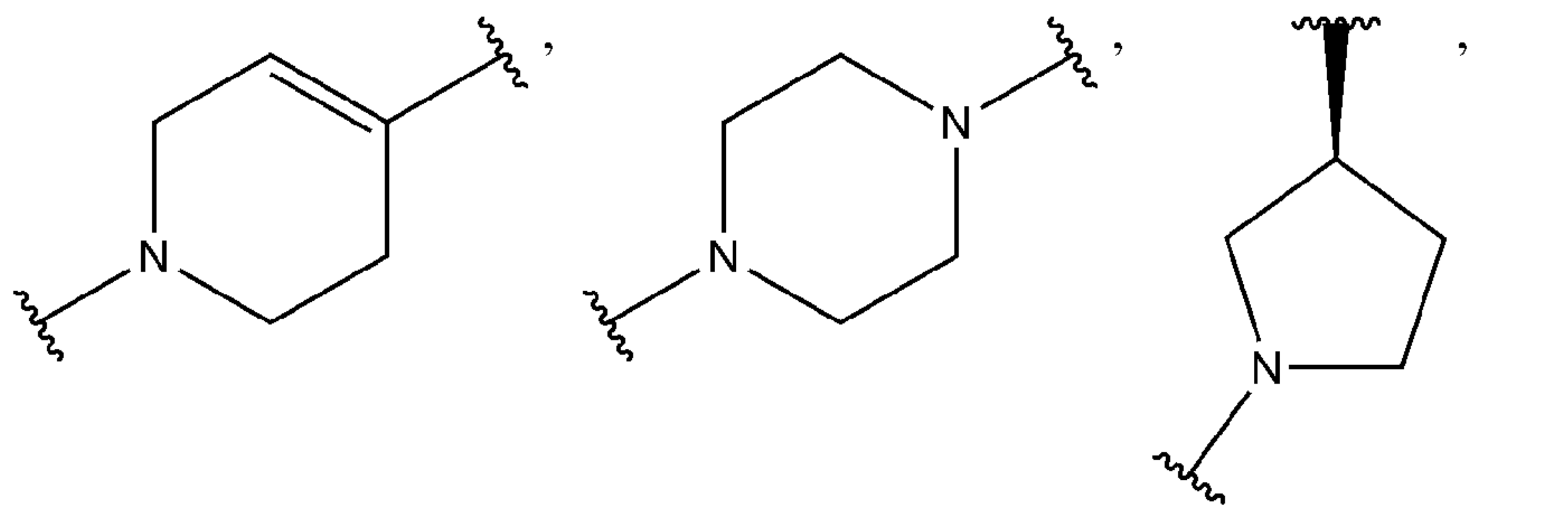
여기서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 비치환 또는 -F, -Cl, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 하나 이상의 불소가 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₃알킬, 비치환된 또는 하나 이상의 불소가 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₃알콕시, -CO₂H, C₁₋₃

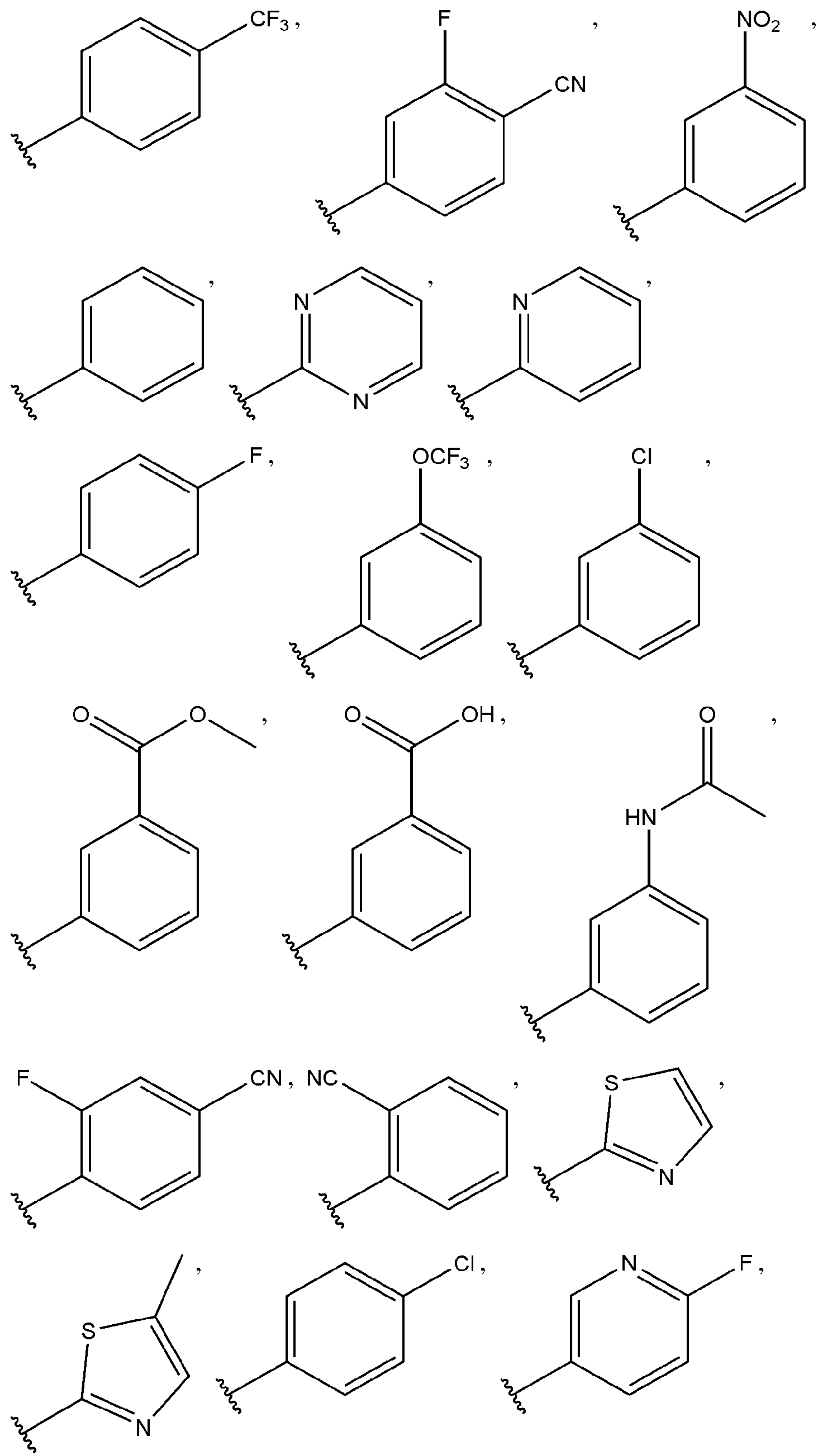
알콕시카보닐 및 C₁₋₃알킬카보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는,

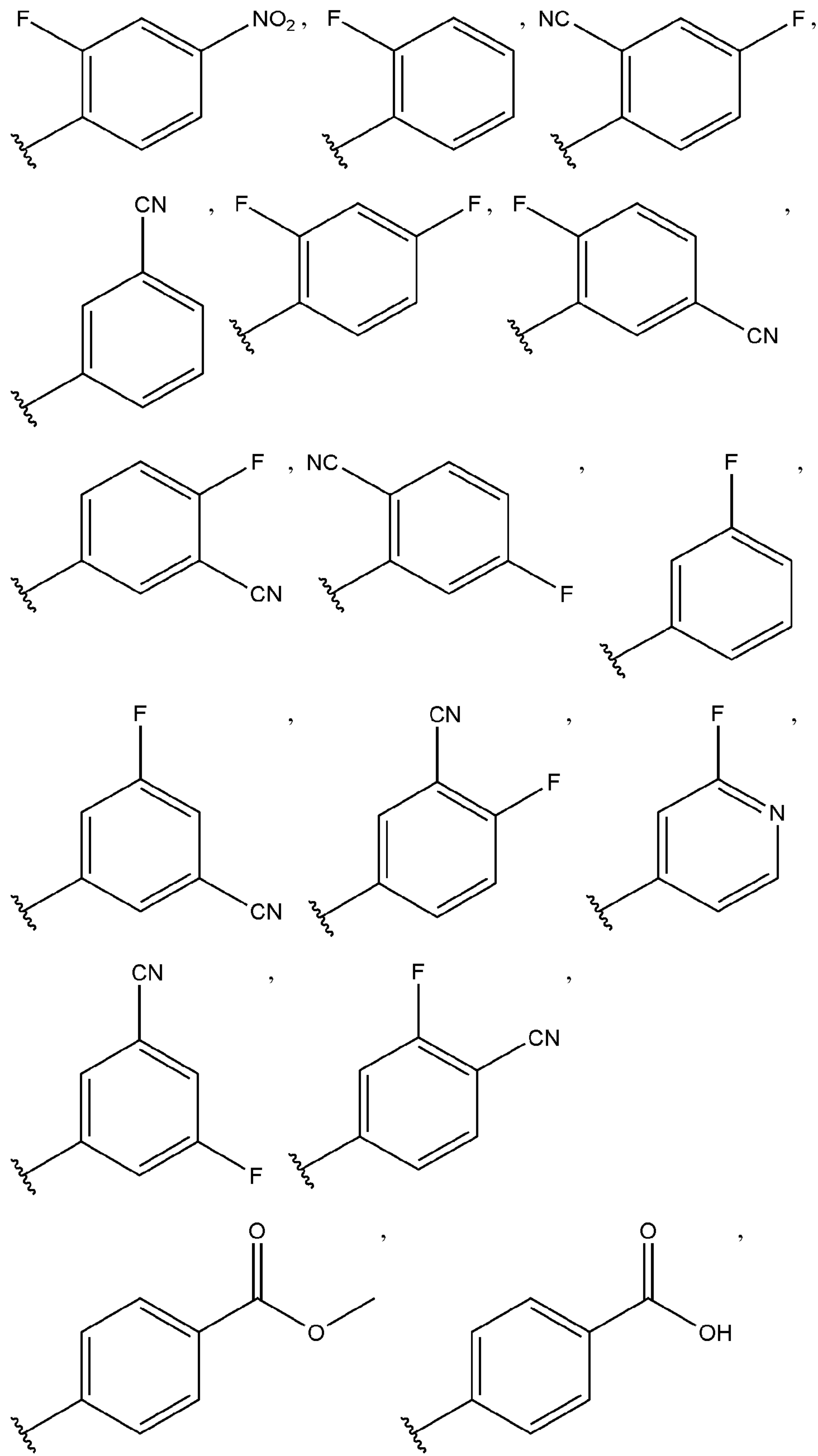
화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

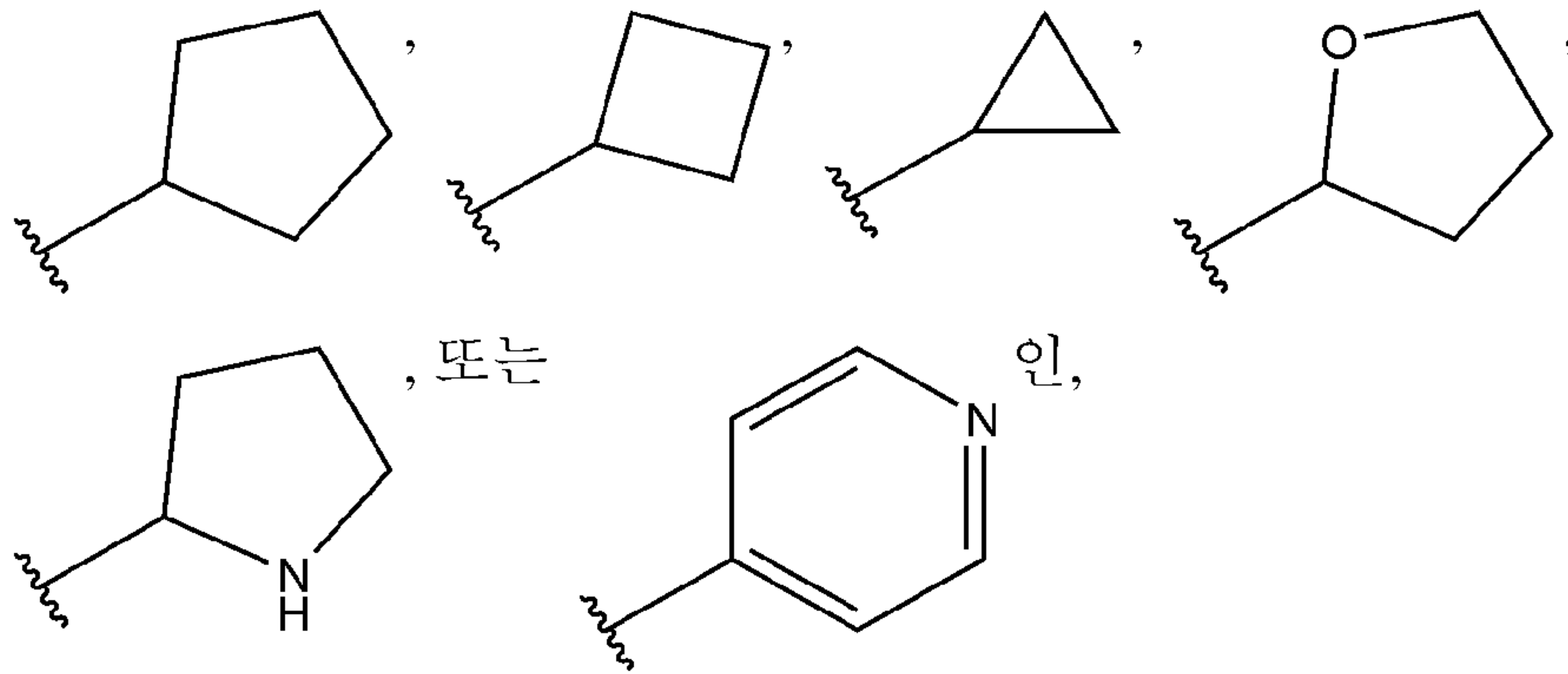
[청구항 6]











[청구항 8]

화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<1>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<2>

5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<3>

6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코니노니트릴;

<4>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<5>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<6>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드;

<7>

4-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

<8>

4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<9>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<10>

5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<11>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-니트로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<12> 7-플루오로-3-(3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<13>

7-플루오로-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<14>

7-플루오로-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<15>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<16>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<17>

3-(3-(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<18> 메틸

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조에이트;

<19>

3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조익엑시드;

<20>

N-(3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)페닐)아세트아미드;

<21>

5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<22>

6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)

피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<23>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<24>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<25>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<26>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<27>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<28>

2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<29>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<30>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(5-메틸티아졸-2-일)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<31>

(R)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<32>

(S)-8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<33>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<34>

4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<35>

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<36>

6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<37>

3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<38>

2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<39>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<40>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<41>

4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<42>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<43>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<44>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<45>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<46>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<47>

4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<48>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<49>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<50>

1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<51>

7-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<52>

2-플루오로-4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<53>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<54>

4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<55>

2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<56>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<57>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<58>

4-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<59>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<60>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',

2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<61>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-1',
2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴;

<62>

7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<63>

7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<64>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<65>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<66>

3-(3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<67>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로벤조일)피페라진-1-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<68>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<69>

4-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<70>

5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<71>

6-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<72>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴

<73>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<74>

2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<75>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<76>

5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<77>

3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<78>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<79>

4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<80>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<81>

4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<82>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<83>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<84>

3-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<85>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<86>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<87>

2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<88>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<89>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<90>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<91>

4-(4-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴 히드로클로라이드;

<92>

8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<93>

1'-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴;

<94>

4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<95>

4-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<96>

1'-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<97>

5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<98>

2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피

페라진-1-일)벤조니트릴;

<99>

6-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<100>

3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<101>

2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<102>

7-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<103>

7-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2'H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<104>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<105>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<106>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<107>

4-플루오로-3-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<108>

4-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<109>

2-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<110>

5-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<111>

4-플루오로-3-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<112>

5-플루오로-2-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<113>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<114>

3-플루오로-5-(1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<115>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<116>

(R)-7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<117>

(S)-7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<118>

7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<119>

3-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<120>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<121>

7-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<122>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<123>

6-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<124>

5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<125>

8-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<126>

2-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<127>

2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<128>

3-플루오로-4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<129>

8-플루오로-3-(3-(6-플루오로-3',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<130>

8-플루오로-3-(3-(5-플루오로-3',6'-디히드로-[2,4'-비피리딘]-1'(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<131>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<132>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<133>

4-플루오로-3-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<134>

4-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<135>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<136>

5-플루오로-2-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-

일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<137>

4-플루오로-3-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<138>

8-플루오로-3-(3-(4-(2-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<139>

2-플루오로-5-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<140>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<141>

2-플루오로-4-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<142>

8-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<143>

2-플루오로-5-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<144>

8-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<145>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-비피리딘]-6-카보니트릴;

<146> 메틸

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조에이트;

<147>

4-(4-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조익엑시드;

<148>

4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥테인-3-일)벤조니트릴;

<149>

4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<150>

7-플루오로-3-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<151>

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<152>

6-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<153>

2-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<154>

3-플루오로-4-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<155>

3-(3-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<156>

4-플루오로-3-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<157>

4-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<158>

2-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<159>

5-플루오로-2-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<160>

4-플루오로-3-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<161>

5-플루오로-2-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<162>

3-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<163>

3-플루오로-5-(1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<164>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<165>

1'-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<166>

3-플루오로-5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<167>

7-플루오로-3-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<168>

7-플루오로-3-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-비피리딘]-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<169>

5-(4-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴 히드로클로라이드;

<170>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<171>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<172>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<173>

3-(3-(4-(시클로헥세인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<174>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로

이소퀴놀린-1(2H)-온;

<175>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<176>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<177>

3-(3-(4-(시클로펜테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<178>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<179>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<180>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<181>

3-(3-(4-(시클로부테인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<182>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<183>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<184>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로이소퀴놀린-1(2H)-온;

<185>

3-(3-(4-(시클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<186>

1'-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로파노일)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-비피리딘]-5-카보니트릴;

<187>

8-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<188>

7-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<189>

7-플루오로-3-(3-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<190>

8-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<191>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<192>

7-플루오로-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<193>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-(테트라히드로퓨란-2-카보닐)피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<194>

3-(3-(4-(L-알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온 히드로클로라이드;

<195>

3-(3-(4-(L-페닐알라닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<196>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-프로릴피페라진-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<197>

4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

<198>

8-플루오로-3-(3-(3-(4-플로오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<199>

6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<200>

5-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴;

<201>

3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<202>

8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<203>

6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<204>

6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<205>

6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<206>

6-(8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<207>

6-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<208>

8-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<209>

4-(8-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

<210>

3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<211>

8-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<212>

8-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]

옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<213>

4-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판
오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

<214>

6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판
오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<215>

7-플루오로-3-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-
일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<216>

3-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로
필)-7-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<217>

7-플루오로-3-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]
옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<218>

6-(8-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판
오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<219>

7-플루오로-3-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]
옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<220>

6-(8-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)3,8-
디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<221>

4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)
벤조니트릴;

<222>

6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)
니코티노니트릴;

<223>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<224>

7-(3-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<225>

4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이
시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

<226>

5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<227>

7-(3-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<228>

7-(3-(3-(4-클로로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<229>

5-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피콜리노니트릴;

<230>

7-(3-(3-(4-플루오로페닐)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<231>

7-(3-(3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<232>

6-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)니코티노니트릴;

<233>

7-(3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<234>

1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[3,4'-바이피리딘]-6-카보니트릴;

<235>

1'-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4'-바이피리딘]-5-카보니트릴;

<236>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<237>

7-(3-(2'-플루오로-3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<238>

7-(3-(4-(3-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프

틸리딘-5(6H)-온;

<239>

4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<240>

7-(3-(3,6-디히드로-[4,4'-바이피리딘]-1(2H)-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<241>

4-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)벤조니트릴;

<242>

6-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)니코티노니트릴;

<243>

5-(4-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)피페라진-1-일)피콜리노니트릴;

<244>

7-(3-(4-(4-플루오로페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-3-옥소프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<245>

4-(1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)벤조니트릴;

<246>

4-(8-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로판오일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조니트릴;

<247>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

<248>

5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴;

<249>

4-((1-(3-(7-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

<250>

4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

<251>

5-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴;

<252>

메틸

4-((1-(3-(5-옥소-5,6-디히드로-1,6-나프틸리딘-7-일)프로필)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트;

<253>

7-(3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<254>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;

<255>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;

<256>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

<257>

4-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)벤조니트릴;

<258>

5-((1-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)피콜리노니트릴;

<259>

4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

<260>

4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조니트릴;

<261>

4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;

<262>

4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)옥시)벤조니트릴;

<263>

3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-7-플루오로-

5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<264>

3-(3-(4-((4-클로로페닐)아미노)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-8-플루오로-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<265>

7-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<266>

8-플루오로-5-메틸-3-(3-옥소-3-(4-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<267>

메틸

4-((1-(3-(7-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트;

<268>

메틸

4-((1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)피페리딘-4-일)아미노)벤조에이트;

<269>

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<270>

8-플루오로-3-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-5-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온;

<271>

7-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)-1,6-나프틸리딘-5(6H)-온;

<272>

8-플루오로-3-(3-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)이소퀴놀린-1(2H)-온;

<273>

4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로필)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴;

<274>

4-((8-(3-(8-플루오로-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판오일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)벤조니트릴;

<275>

N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판

오일)아제티딘-3-일)시클로프로판카복사미드;

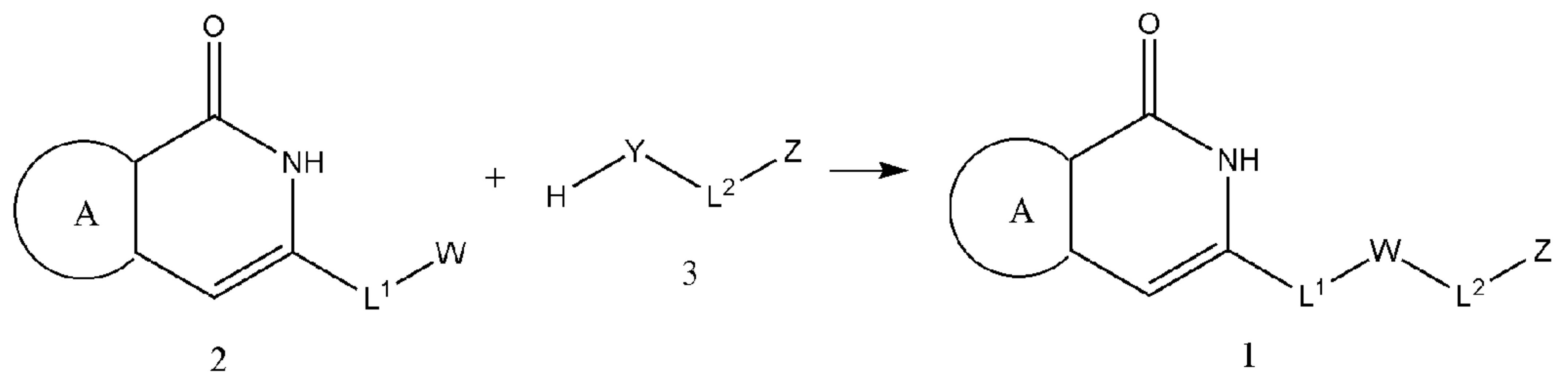
<276>

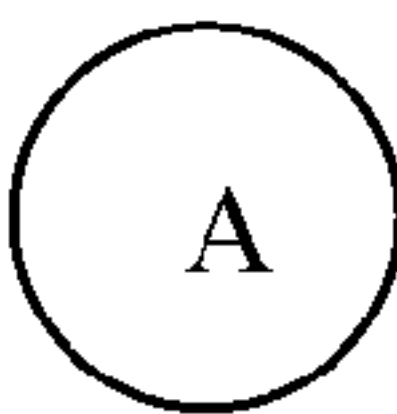
N-(1-(3-(8-플루오로-5-메틸-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-일)프로판
오일)피페리딘-4-일)시클로프로판카복사미드.

[청구항 9]

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을
반응시켜, 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는
제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



상기 반응식 1에 있어서, , L¹, Y, L² 및 Z는 제1항에서 정의한 바와

같고,

W는 이탈기이다.

[청구항 10]

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의
약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는
폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환의 예방 또는 치료용
약학적 조성물.

[청구항 11]

제10항에 있어서,
상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로
허용 가능한 염은 세포 보호 효과로부터
폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환을 예방 또는
치료하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 12]

제10항에 있어서,
상기 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환은
폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1)의 과활성으로부터 세포 손상
또는 세포 사멸이 유도되어 발생하는 질환인 것을 특징으로 하는 약학적
조성물.

[청구항 13]

제10항에 있어서,
상기 폴리(ADP-리보스)폴리머라제-1(PARP-1) 관련 질환은 신경성 장애,
신경퇴화 질병, 혈관 스트로크, 심혈관 장애, 황반 퇴화, AIDS, 관절염,
아테롬성 동맥경화증, 암, 당뇨병, 뇌종양, 염증성 장 장애, 근 이영양증,

골관절염, 골다공증, 만성 통증, 급성 통증, 신경성 통증, 신경 발작, 말초신경 손상, 신장 질환, 망막 허혈, 패혈병성 쇼크 및 피부 노화로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

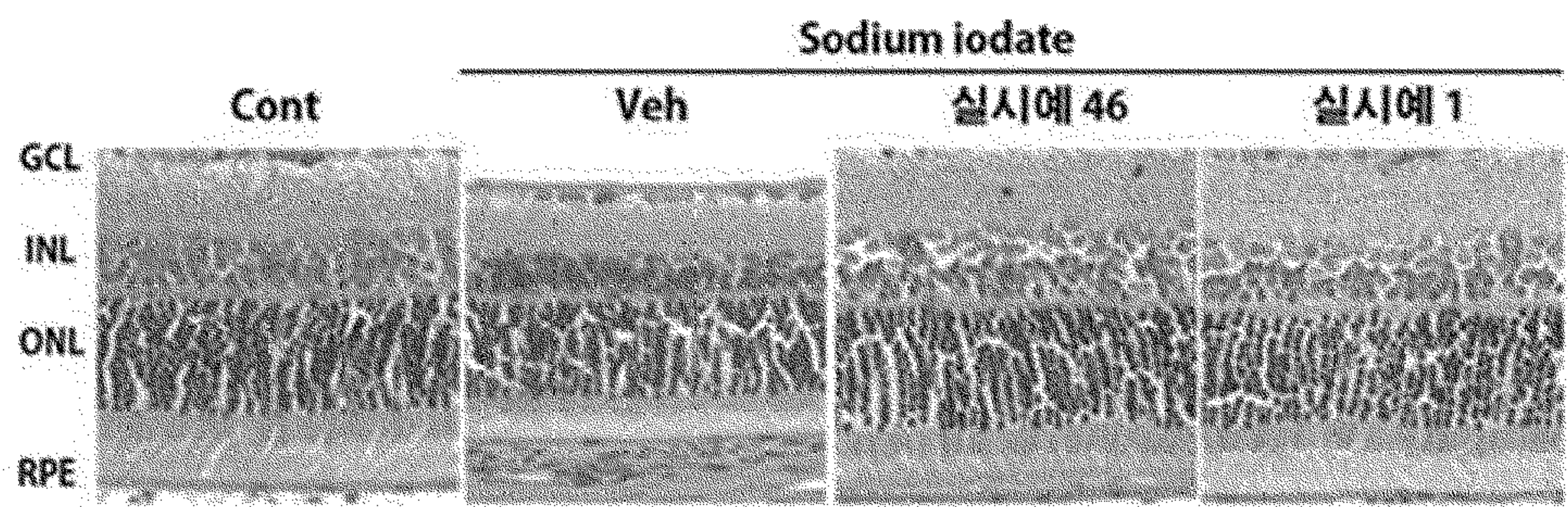
[청구항 14] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 15] 제14항에 있어서,
상기 안과 질환 또는 장애는 노인성 황반 변성, 스타가르트 황반 이양증, 망막 박리, 출혈 망막병증, 색소성 망막염, 추체간체 이영양증, 소르비 안저 이상증, 시각 신경병증, 염증성 망막 질환, 당뇨 망막병증, 당뇨 황반병증, 망막 혈관 폐쇄, 미숙 망막병증, 또는 허혈 재관류 관련 망막 손상, 증식 유리체망막병증, 망막 이영양증, 선천성 시각 신경병증, 포도막염, 망막 손상, 알츠하이머 질환 관련 망막 장애, 다발성경화증 관련 망막 장애, 파킨슨 질환 관련 망막 장애, 바이러스성 감염 관련 망막 장애, 광 과다노출 관련 망막 장애, 근시 또는 AIDS 관련 망막 장애에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 16] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 안과 질환 또는 장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

[청구항 17] 제16항에 있어서,
상기 안과 질환 또는 장애는 노인성 황반 변성, 스타가르트 황반 이양증, 망막 박리, 출혈 망막병증, 색소성 망막염, 추체간체 이영양증, 소르비 안저 이상증, 시각 신경병증, 염증성 망막 질환, 당뇨 망막병증, 당뇨 황반병증, 망막 혈관 폐쇄, 미숙 망막병증, 또는 허혈 재관류 관련 망막 손상, 증식 유리체망막병증, 망막 이영양증, 선천성 시각 신경병증, 포도막염, 망막 손상, 알츠하이머 질환 관련 망막 장애, 다발성경화증 관련 망막 장애, 파킨슨 질환 관련 망막 장애, 바이러스성 감염 관련 망막 장애, 광 과다노출 관련 망막 장애, 근시 또는 AIDS 관련 망막 장애에서 선택되는 1종 이상인 것인, 건강기능식품.

[도1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/014947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 217/24(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 217/24(2006.01); A61K 31/517(2006.01); C07D 239/74(2006.01); C07D 239/88(2006.01); C07D 265/12(2006.01); C07D 279/16(2006.01); C07D 401/04(2006.01); C07D 401/06(2006.01); C07D 401/14(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: PARP-1, 이소퀴놀린(isoquinoline), 망막 질환(retinal disorder)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004-0176361 A1 (FUJIO, M. et al.) 09 September 2004 (2004-09-09) See claim 1; paragraphs [0002], [0006], [0996] and [1004]; and page 6.	1-13
Y		14-17
Y	KR 10-2019-0098760 A (MITOBRIDGE, INC.) 22 August 2019 (2019-08-22) See claims 23-25.	14-17
X	KR 10-2018-0073681 A (MERCK PATENT GMBH) 02 July 2018 (2018-07-02) See claims 1-5; and paragraphs [0489] and [0490], compound C15.	1-13
Y		14-17
X	KR 10-2005-0070024 A (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 05 July 2005 (2005-07-05) See claims 1, 21 and 22; and page 37, compound 25.	1-8,10-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2021

Date of mailing of the international search report

17 February 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/014947

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-196973 A (SANTEN PHARMACEUT CO., LTD.) 03 September 2009 (2009-09-03) See entire document.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/014947

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2004-0176361	A1	09 September 2004	EP	1396488	A1	10 March 2004
				WO	02-094790	A1	28 November 2002
KR	10-2019-0098760	A	22 August 2019	AR	110706	A1	24 April 2019
				AU	2017-388376	A1	04 July 2019
				BR	112019011676	A2	15 October 2019
				CA	3047137	A1	05 July 2018
				CN	110167926	A	23 August 2019
				CO	2019007906	A2	21 October 2019
				EA	201991412	A1	29 November 2019
				EP	3562822	A1	06 November 2019
				JP	2020-512298	A	23 April 2020
				MX	2019007870	A	16 August 2019
				PH	12019501529	A1	14 September 2020
				TW	201834657	A	01 October 2018
				US	2020-0071299	A1	05 March 2020
				WO	2018-125961	A1	05 July 2018
				WO	2018-125961	A8	23 May 2019
KR	10-2018-0073681	A	02 July 2018	AU	2016-349148	A1	14 June 2018
				BR	112018007358	A2	23 October 2018
				CA	3003600	A1	11 May 2017
				CN	108137556	A	08 June 2018
				EP	3371166	A1	12 September 2018
				EP	3371166	B1	20 November 2019
				ES	2773511	T3	13 July 2020
				IL	258977	A	30 June 2020
				JP	2019-501954	A	24 January 2019
				MX	2018005515	A	01 August 2018
				RU	2018119935	A	04 December 2019
				SG	11201803584	A	30 May 2018
				US	10570116	B2	25 February 2020
				US	2019-0092751	A1	28 March 2019
				WO	2017-076484	A1	11 May 2017
KR	10-2005-0070024	A	05 July 2005	AT	552252	T	15 April 2012
				AU	2003-268724	A1	23 April 2004
				CA	2500888	A1	15 April 2004
				CA	2500888	C	13 July 2010
				CN	100390164	C	28 May 2008
				CN	1703410	A	30 November 2005
				DK	1557414	T3	29 May 2012
				EP	1557414	A1	27 July 2005
				EP	1557414	A4	31 October 2007
				EP	1557414	B1	04 April 2012
				ES	2380917	T3	21 May 2012
				JP	4520406	B2	04 August 2010
				PT	1557414	E	17 April 2012
				RU	2005113250	A	20 January 2006
				RU	2297411	C2	20 April 2007
				TW	200424188	A	16 November 2004
				TW	I338687	B	11 March 2011
				US	2004-0248931	A1	09 December 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2020/014947

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)	
					US	2007-0161620	A1	12 July 2007	
					US	2009-0076276	A1	19 March 2009	
					US	7220759	B2	22 May 2007	
					US	7459465	B2	02 December 2008	
					US	7812178	B2	12 October 2010	
					WO	2004-031171	A1	15 April 2004	
JP	2009-196973	A	03 September 2009		WO	2009-041566	A1	02 April 2009	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 217/24(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 217/24(2006.01); A61K 31/517(2006.01); C07D 239/74(2006.01); C07D 239/88(2006.01); C07D 265/12(2006.01); C07D 279/16(2006.01); C07D 401/04(2006.01); C07D 401/06(2006.01); C07D 401/14(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: PARP-1, 이소퀴놀린(isoquinoline), 망막 질환(retinal disorder)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2004-0176361 A1 (FUJIO, M. 등) 2004.09.09 청구항 1; 단락 [0002], [0006], [0996], [1004]; 페이지 6	1-13
Y		14-17
Y	KR 10-2019-0098760 A (미토브리지, 인크.) 2019.08.22 청구항 23-25	14-17
X	KR 10-2018-0073681 A (베르크 파텐트 게엠베하) 2018.07.02 청구항 1-5; 단락 [0489], [0490], 화합물 C15	1-13
Y		14-17
X	KR 10-2005-0070024 A (미쯔비시 웰 파마 가부시키가이샤) 2005.07.05 청구항 1, 21, 22; 페이지 37, 화합물 25	1-8,10-13
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년02월17일(17.02.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년02월17일(17.02.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호

PCT/KR2020/014947

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	JP 2009-196973 A (SANTEN PHARMACEUT CO., LTD.) 2009.09.03 전체 문헌	1-17

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2004-0176361 A1	2004/09/09	EP 1396488 A1	2004/03/10
		WO 02-094790 A1	2002/11/28
KR 10-2019-0098760 A	2019/08/22	AR 110706 A1	2019/04/24
		AU 2017-388376 A1	2019/07/04
		BR 112019011676 A2	2019/10/15
		CA 3047137 A1	2018/07/05
		CN 110167926 A	2019/08/23
		CO 2019007906 A2	2019/10/21
		EA 201991412 A1	2019/11/29
		EP 3562822 A1	2019/11/06
		JP 2020-512298 A	2020/04/23
		MX 2019007870 A	2019/08/16
		PH 12019501529 A1	2020/09/14
		TW 201834657 A	2018/10/01
		US 2020-0071299 A1	2020/03/05
		WO 2018-125961 A1	2018/07/05
		WO 2018-125961 A8	2019/05/23
KR 10-2018-0073681 A	2018/07/02	AU 2016-349148 A1	2018/06/14
		BR 112018007358 A2	2018/10/23
		CA 3003600 A1	2017/05/11
		CN 108137556 A	2018/06/08
		EP 3371166 A1	2018/09/12
		EP 3371166 B1	2019/11/20
		ES 2773511 T3	2020/07/13
		IL 258977 A	2020/06/30
		JP 2019-501954 A	2019/01/24
		MX 2018005515 A	2018/08/01
		RU 2018119935 A	2019/12/04
		SG 11201803584 A	2018/05/30
		US 10570116 B2	2020/02/25
		US 2019-0092751 A1	2019/03/28
		WO 2017-076484 A1	2017/05/11
KR 10-2005-0070024 A	2005/07/05	AT 552252 T	2012/04/15
		AU 2003-268724 A1	2004/04/23
		CA 2500888 A1	2004/04/15
		CA 2500888 C	2010/07/13
		CN 100390164 C	2008/05/28
		CN 1703410 A	2005/11/30
		DK 1557414 T3	2012/05/29
		EP 1557414 A1	2005/07/27
		EP 1557414 A4	2007/10/31
		EP 1557414 B1	2012/04/04
		ES 2380917 T3	2012/05/21
		JP 4520406 B2	2010/08/04
		PT 1557414 E	2012/04/17
		RU 2005113250 A	2006/01/20
		RU 2297411 C2	2007/04/20
		TW 200424188 A	2004/11/16
		TW I338687 B	2011/03/11
		US 2004-0248931 A1	2004/12/09

국제출원번호
PCT/KR2020/014947

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2007-0161620 A1	2007/07/12
		US 2009-0076276 A1	2009/03/19
		US 7220759 B2	2007/05/22
		US 7459465 B2	2008/12/02
		US 7812178 B2	2010/10/12
		WO 2004-031171 A1	2004/04/15
JP 2009-196973 A	2009/09/03	WO 2009-041566 A1	2009/04/02