 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2010-0054856 <b>(43) 공개일자</b> 2010년05월25일
<p>(51) Int. Cl.  <i>C07D 217/12</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)  <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7007943            (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월11일            심사청구일자 2010년04월12일            (85) 번역문제출일자 2010년04월12일            (86) 국제출원번호 PCT/US2008/075981            (87) 국제공개번호 WO 2009/036144            국제공개일자 2009년03월19일            (30) 우선권주장            60/993,636 2007년09월12일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인  <b>와이어쓰 엘엘씨</b>            미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우            편번호 07940-0874)</p> <p>(72) 발명자  <b>조우 다후이</b>            미국 뉴저지주 08816 이스트 브런스윅 크리스찬            드라이브 27  <b>그로쓰 조나단 라이어드</b>            미국 뉴저지주 08512 크랜버리 워싱턴 드라이브            25  <b>로비차우드 알버트 잔</b>            미국 뉴저지주 08551 린고스 리버뷰 코트 3</p> <p>(74) 대리인  <b>김창세, 장성구</b></p>

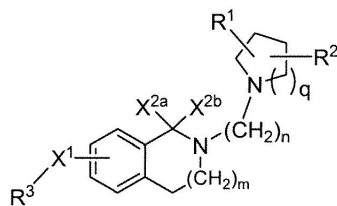
전체 청구항 수 : 총 21 항

#### (54) 히스타민-3 길항제로서의 이소퀴놀리닐 및 이소인돌리닐 유도체

#### (57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 히스타민-3 수용체와 관련된 또는 히스타민 3-수용체에 의해 영향을 받는 중추 신경계 질환의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

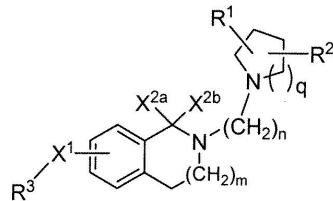
각 치환기의 정의는 본원에 정의된 바와 같다.

## 특허청구의 범위

## 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

$$X^1 \text{은 } (CR^4 R^5)_p, \text{ CO 또는 } 0 \text{이고;}$$

$X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 은 각각 H이거나, 또는 함께 =0를 형성하고;

$m$ 은 0, 1 또는 2이고;

$n$ 은 2, 3 또는 4이고;

$p$ 는 0, 1 또는 2이고;

$q$ 는 1, 2 또는 3이고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 할로알킬 기이고;

$R^3$ 은  $NR^6R^7$ 이거나, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헥테로아릴 기이되, 단  $X^1$ 가 0이면  $R^3$ 은  $NR^6R^7$  이외의 것이어야 하고,  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 함께 =0를 형성하고 p가 0이면,  $R^3$ 은 퀴녹살리닐-2(1H)-온 또는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸이 아니고;  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 H이고 p가 0이면,  $R^3$ 은 임의로 치환된 1,2,4-트리아졸-5(4H)-온이 아니고,

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>은 각각 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬 기이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로헥테로 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이거나, 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께, N, O 또는 S에서 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 고리, 또는 N, O 또는 S에서 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 융합 이환상 또는 삼환상 9- 내지 15-원 방향족 고리계를 형성할 수 있다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

$X^1$ 이  $(CR^4)^5_p$  또는 0인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 3

제 1 항에 있어서,

$X^1$ 이  $(CR^4)^5_p$ 이고  $p$ 가 0인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

$X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 각각 H인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

$X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 함께 =O를 형성하는, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 임의로 치환된 아미노카보닐페닐 또는 사이클로헥테로알킬카보닐페닐 기인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

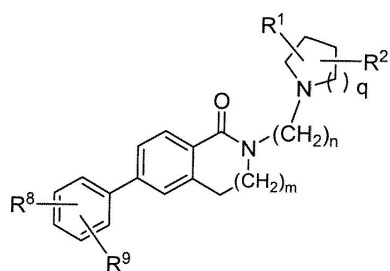
$R^3$ 이 페닐, 할로페닐, 디할로페닐, 퍼할로알콕시페닐, 시아노페닐, 퍼할로알킬페닐, 알콕시페닐, 알콕시카보닐페닐, 헤테로아릴, 사이클로헥테로알킬카보닐, 사이클로헥테로알킬카보닐페닐, 시아노헤테로아릴, 카복시페닐, 사이클로알킬아미노카보닐페닐, N,N-디알킬아미노카보닐페닐, 알킬아미노카보닐페닐, 알키사이클로헥테로알킬카보닐페닐, 아미노카보닐페닐, 알킬아미노카보닐헤테로아릴, 사이클로알킬카보닐페닐, 시아노페닐알콕시 및 디하이드로이소퀴놀리논으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 구조를 갖는, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 Ia



상기 식에서,

$R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, CONR<sup>10,11</sup>, OR<sup>12</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>12</sup>, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 할로알킬 또는 사이클로알킬 기이고;

$R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이거나, 또는  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합된 원자와 함께, N, O 또는 S에서 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로

원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있고;

$R^{12}$ 는 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서,

$R^8$ 이 H 또는 할로젠이고,  $R^9$ 이  $CONR^{10}R^{11}$ 인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

m이 0 또는 1인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 2 또는 3인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

q가 1 또는 2인, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 14

제 1 항에 있어서,

6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(3,5-디플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(2,4-디플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(2-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 3-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;  
 6-페닐-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(3-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;  
 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(4-메톡시페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 메틸 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트;  
 메틸 4-(2-{2-[2-(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트;

4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤조니트릴;  
 3-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)벤조니트릴;  
 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)벤조니트릴;  
 4-[1-옥소-2-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;  
 3-[1-옥소-2-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;  
 6-피리딘-4-일-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 1-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-1H-인돌-5-카보니트릴;  
 6-(피롤리딘-1-일카보닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(4-플루오로페닐)-2-{2-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(4-플루오로페닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-(2-{2-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조니트릴;  
 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조니트릴;  
 6-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}니코티노니트릴;  
 6-[(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)옥시]니코티노니트릴;  
 4-[(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)옥시]벤조니트릴;  
 4-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}벤조니트릴;  
 5-[(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)옥시]피리딘-2-카보니트릴;  
 5-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}피리딘-2-카보니트릴;  
 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-사이클로펜틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N,N-디메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-사이클로프로필-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-에틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-(사이클로프로필메틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-이소프로필-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N,N-디에틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-사이클로부틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 6-[4-(아제티딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N,N-디에틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-(2-플루오로에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;

N-(2-메톡시에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-(2-이소프로폭시에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-(2-페녹시에틸)벤즈아미드;  
 N-(2-에톡시에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-(사이클로프로필메틸)-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 N-사이클로부틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 N-에틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 N-사이클로프로필-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 N-이소프로필-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 N-메틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 6-[4-(피페리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-사이클로펜틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 6-(4-{[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]카보닐}페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(4-{[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]카보닐}페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-메틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드;  
 N-에틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드;  
 N-이소프로필-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-7-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N-메틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N-에틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N-이소프로필-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N,N-디메틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N,N-디에틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N-사이클로부틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페녹시]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-사이클로프로필-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 N-메틸-6-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}니코틴아미드;  
 N-메톡시-N-메틸-4-(1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 6-[4-(사이클로프로필카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;

6-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 5-(1H-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)이소인돌린-1-온;  
 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피페리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-[1-옥소-2-(3-피페리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;  
 2-(2-아제판-1-일에틸)-6-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-[[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조산;  
 4-[[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤조산;  
 (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소이소인돌린-5-일)벤조니트릴;  
 4-[[2-(2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}메틸]벤조니트릴;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-(2-티에닐메틸)벤즈아미드;  
 6-[4-(모폴린-4-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-(2-클로로에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-에틸-N-메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-(2-푸릴메틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에틸]-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 6-{4-[(3-메톡시피롤리딘-1-일)카보닐]페닐}-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(4-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]카보닐)페닐}-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-프로필벤즈아미드;  
 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-1,3-티아졸-2-일벤즈아미드;  
 6-[4-플루오로-3-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-플루오로-N,N-디메틸-5-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 3-플루오로-N,N-디메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 6-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-[3-클로로-4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페녹시]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-에틸-4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-메틸-4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 N,N-디메틸-4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;

6-[4-(피페리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 6-[4-(모폴린-4-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-메틸-4-[1-옥소-2-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 6-(4-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]카보닐)페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 6-(1H-피라졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(1H-인다졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온;  
 6-(아제판-1-일카보닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-사이클로부틸-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-(피페리딘-1-일카보닐)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 N-사이클로헥실-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드;  
 N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-N-피리딘-4-일-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드;  
 N-사이클로펜틸-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드;  
 6-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일카보닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-(피롤리딘-1-일카보닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일카보닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(4-플루오로페닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 6-(3-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피페리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 2-(2-아제판-1-일에틸)-6-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;  
 3-플루오로-N-메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 N-에틸-3-플루오로-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;  
 6-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-5-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-이소인돌린-1-온;  
 N-메틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)벤즈아미드;  
 6-[4-(메틸설포닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-피페리딘-1-일-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;



6-(피페리딘-1-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(피페리딘-1-일)-2-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 2-(2-(아제판-1-일)에틸)-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-(피롤리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-6-(아제판-1-일)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-2-메틸-2'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온;  
 2-메틸-2'-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온;  
 2-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-6-(4-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(이소인돌린-2-카보닐)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 6-(피페리딘-1-카보닐)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-N,N-디메틸-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 (R)-6-(4-(아제티딘-1-카보닐)페닐)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;  
 (R)-N-(2-메톡시에틸)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(2-이소프로폭시에틸)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 N-((S)-1-메톡시프로판-2-일)-4-(2-(2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(2-플루오로에틸)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;  
 6-(4-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카보닐)페닐)-2-(2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온; 및  
 (R)-N-에틸-N-메틸-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드

로 구성된 군에서 선택된, 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 15

히스타민-3(H<sub>3</sub>) 수용체와 관련된 또는 이의 영향을 받는 인지 장애의 치료에 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항의 화합물.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서,  
 상기 장애가 신경퇴화성 장애인 화합물.

#### 청구항 17

제 15 항에 있어서,  
 상기 장애가 경증 인지 장애(MCI), 치매, 정신 착란, 기억 상실 장애, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 헌팅톤

병(HD), 기억 장애, 우울증 관련 기억 손상, 정신분열증, 정신병적 장애, 편집증, 마노-우울증 질환(mano-depressive illness), 주의력 결핍 과다 행동 장애(ADHD), 난독증, 발달 장애, 다운 증후군, 취약 X 증후군, 실행 기능 상실, 학습 정보 상실, 혈관성 치매, 인지 기능 저하, 신경퇴화성 장애, HIV-유도성 치매, 두부 외상, 픽병(Pick's disease), 크로이츠펔트-야코프(Creutzfeldt-Jakob)병, 소체(Body) 치매, 혈관성 치매, 외과적 수술-유발 인지 기능 장애, 외상성 뇌 손상 또는 뇌졸중인 화합물.

#### 청구항 18

제 15 항에 있어서,

상기 장애가 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증, 파킨슨병, 전두극 측두엽성 치매 및 우울증으로 구성된 군에서 선택되는 것인 화합물.

#### 청구항 19

히스타민-3(H<sub>3</sub>) 수용체와 관련된 또는 이의 영향을 받는 인지 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

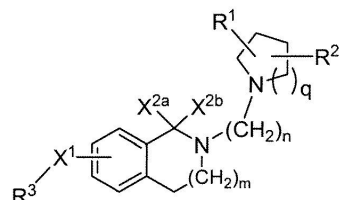
#### 청구항 20

약학적으로 허용가능한 담체 및 유효량의 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

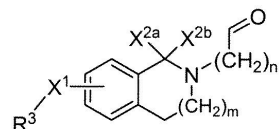
#### 청구항 21

NaBH<sub>3</sub>CN의 존재 하에, 그리고 임의로 산의 존재 및 임의로 용매의 존재 하에, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 피롤리딘과 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

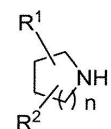
화학식 I



화학식 II



화학식 III



상기 식에서,

X¹은 (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>, CO 또는 O이고;

X<sup>2a</sup> 및 X<sup>2b</sup>은 각각 H이거나, 또는 함께 =O를 형성하고;

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 1, 2 또는 3이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 할로알킬 기이고;

$R^3$ 은  $NR^6R^7$ 이거나, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이되, 단  $X^1$ 가 0이면  $R^3$ 은  $NR^6R^7$  이외의 것이어야 하고,  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 함께 =O를 형성하고 p가 0이면,  $R^3$ 은 퀴놀살리닐-2(1H)-온 또는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸이 아니고;  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 H이고 p가 0이면,  $R^3$ 은 임의로 치환된 1,2,4-트리아졸-5(4H)-온이 아니고,

$R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬 기이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이거나, 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께, N, O 또는 S에서 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 고리, 또는 N, O 또는 S에서 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 융합 이환상 또는 삼환상 9- 내지 15-원 방향족 고리계를 형성할 수 있다.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 이소퀴놀리닐 및 이소인돌리닐 화합물, 이들의 히스타민-3( $H_3$ ) 수용체의 조절에서의 용도, 및  $H_3$  수용체와 관련된 또는 이의 영향을 받는 다양한 중추 신경계 질환의 치료에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 아미노알킬아졸 화합물의 합성 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물을 제공한다.

### 배경 기술

[0002] 히스타민-3( $H_3$ ) 수용체는 모두 G-단백질-커플링된 수용체(GPCR) 상과에 속하는 4종의 히스타민 수용체 서브타입( $H_1$ - $H_4$ ) 중 하나이다.  $H_3$  수용체는 중추 신경계에서 주로 발현된다. 뇌에서, 이것은 대뇌 피질, 해마 및 선조체와 같은 학습 및 기억과 관련된 영역에 편재된다.

[0003]  $H_3$  수용체는 히스타민 및 다른 신경 전달 물질의 방출을 조절하는 자가수용체 및 이종수용체 둘 다로서 작용한다. 피질 내에서,  $H_3$  수용체는 피질의 개재뉴런(interneuron)으로부터의 GABA 방출을 직접 조절하는 것으로 보인다.  $H_3$  수용체의 길항 작용은 GABA 방출 및 피질 콜린 시스템의 탈억제를 감소시켜, 아세틸콜린 수준을 증가시킨다(Bacciottini, L. et al, Behavioral Brain Research, 124, 2001, 183-194). 콜린성 신경 전달의 직접적인 조절 외에,  $H_3$  수용체는 도파민, 세로토닌 및 노르에피네프린의 방출을 조절하는 것으로 나타났다(Leurs, R., et al, Trends in Pharmacological Sciences, 19, 1998, 177-183). 따라서,  $H_3$  수용체 차단은 히스타민, 아세틸콜린, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 및 글루타메이트를 포함하는 다수의 신경 전달 물질의 농도를 증가시킬 수 있으므로 종종 다중 신경 전달 물질 시스템의 통합에 의존하는 인지 과정을 표적으로 하는 수단을 제공한다.

[0004]  $H_3$  작용제는 물체 인식, 수동적 회피(Blandina, P., et al, British Journal of Pharmacology, 119(8), 1996, 1656-1664) 및 사회적 후각 기억(Prast, H., et al, 734, 1996, 316-318)과 같은 각종 과업에서 기억을 손상시킨다고 보고된 반면,  $H_3$  길항제는 약리학적 또는 유전적으로 발생하는 손상을 복구하는 것으로 보고되었다(Miyazaki, S., et al, Life Sciences, 61, 1997, 355-361; Meguro, K., et al, Pharmacology, Biochemistry

and Behavior, 50, 1995, 321-325; Fox, G. B., et. al, Behavioral Brain Research, 131, 2002, 151-161; 및 Komater, V. A., et al, Psychopharmacology, 167, 2003, 363-372).

[0005] H<sub>3</sub> 수용체는 수면-각성 주기를 조절하는 뇌 영역에서 히스타민성 뉴런과 같은 장소에 배치되어 히스타민 방출 및 CNS에서의 수준을 조절하므로 자극 및 각성의 제어를 위한 그리고 수면 장애의 치료를 위한 표적이다(Passani et al. Trends Pharmacol. Sci. 25, 618-25, 2004). R- $\alpha$ -메틸히스타민과 같은 선택적 H<sub>3</sub> 수용체 작용제의 투여는 고양이 및 설치류에서 수면시간 및 서파 수면을 증가시키고 기니아 피그에서 진정 효과를 발생시키는 반면, 티오퍼아미드와 같은 H<sub>3</sub> 길항제는 고양이 및 래트에서 각성 상태를 증가시키고 래트에서 서파 수면 및 REM 수면을 감소시킨다(Monti et al. Eur. J. Pharmacol. 205, 283-287, 1991 및 Esbenshade et al. Molecular Interventions 6:77-88, 2006).

[0006] 특히 AD 및 치매에서 많은 기억 통합 및 공간 기억 손상에 관한 연구는 H<sub>3</sub> 길항제인 티오퍼아미드가 조기 노화 마우스 모델 및 자발적 고혈압 래트에서 기억을 개선시키며, 스코폴라민 유도성 건망증을 예방함을 밝혔다(Meguro et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 50, 321-325, 1995 및 Hancock et al. Expert Opin. Investig. Drugs 13, 1237-1248, 2004). 또한, H<sub>3</sub> 수용체 녹아웃 마우스는 억제적 회피 패러다임에서 스코폴라민의 효과에 대하여 비감각성이어서, 기억 획득에서 콜린 작용의 H<sub>3</sub> 수용체 조절 역할을 뒷받침한다(Toyota et al. Mol. Pharmacol. 62, 389-397, 2002).

[0007] 사회적 인지 기억의 손상은 AD에서 뚜렷하지만, 또한 정신분열증 및 ADHD에서의 사회적 인지 장애와 관련될 수도 있다(Esbenshade et al. Molecular Interventions 6:77-88, 2006). 사회적 인지 테스트는 선택적 히스타민성 작용제의 투여가 사회적 기억을 증대시키는 반면 히스타민 합성의 억제에 의하여 기억이 분열됨을 보이는 데 사용되었다(Prast et al. Brain Res. 734, 316-318, 1996). 특히, 티오퍼아미드 및 몇가지 다른 H<sub>3</sub> 수용체 길항제는 사전 인지 효과를 갖는 것으로 생각되었다(Prast et al. Brain Res. 734, 316-318, 1996). AD, ADHD 및 정신분열증에서 혼란 작업 기억 손상에서, 티오퍼아미드는 스코폴라민으로 유발된 손상을 반전시킨다(Barbier et al. Br. J. Pharmacol. 143, 649-661, 2004 및 Fox et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 305, 897-908, 2003). 모두 H<sub>3</sub> 길항제인 티오퍼아미드, 시프록시판 및 GT-2331은 또한 자발성 고혈압 래트 새끼에서 ADHD와 관련된 충동성의 치료에 효과적이다(Fox et al. Behav. Brain Res. 131, 151-161, 2002).

[0008] H<sub>3</sub> 수용체는 또한 파킨슨병의 잘 특성화된 모델인 6-OHDA(6-하이드록시도파민) 손상된 래트의 뇌에서의 병리학 적 과정에 관련된다. 증가된 H<sub>3</sub> 수용체 mRNA 발현 및 결합은, 예를 들면, 도파민 결핍 선조체에서 GABA성 뉴런 활성을 조절한다(Anichtchik et al., European Journal of Neuroscience, 12(11), 3823-3832 2000).

[0009] 정신병에 대한 거동 관련 모델인 메트암페타민-유도성 과다 활동 활성은 마우스에서 시프록시판에 의하여(Morisset et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 300, 621-628, 2002), 그리고 항정신병성 약물인 리스페리돈 및 H<sub>3</sub> 수용체 길항제 ABT-239에 의하여 약화될 수 있다[Fox et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 313, 176-190(2005)]. 티오퍼아미드와 같은 H<sub>3</sub> 길항제는 또한 누적적 식품 소비, 체중 증가를 감소시키는 것으로 보여지며 항우울 활성을 갖는 것으로 시사된다(Esbenshade et al. Molecular Interventions 6:77-88, 2006 및 Perez-Garcia et al. Psychopharmacologia, 142(2) 215-220. 1999).

[0010] 따라서, 신경 퇴화, 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 치매, 정신 이상, 우울증, 주의력 결핍 장애(ADD)/주의력 결핍 과다 행동 장애(ADHD), 편집증, 비만 및 수면 장애와 같은 질병 상태에서 인지 기능을 개선시키기 위한 H<sub>3</sub> 수용체 길항제의 용도를 뒷받침하는 중요한 신경해부학적, 신경화학적, 약리학적 및 거동학적 데이터가 존재한다.

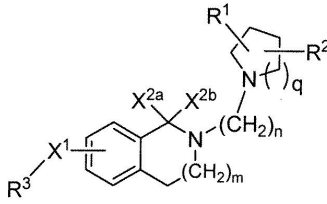
[0011] 따라서, H<sub>3</sub> 수용체의 억제제인 화합물은 H<sub>3</sub> 수용체와 관련된 또는 H<sub>3</sub> 수용체의 영향을 받는 각종 중추 신경계 질환의 치료에서 강력한 치료제로서의 용도를 갖는다.

### 발명의 내용

[0012] 본 발명은 하기 화학식 I의 이소퀴놀리닐 또는 이소인돌리닐 화합물, 그의 입체이성체 또는 그의 약학적으로 허

용가능한 염을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

$X^1$ 은  $(CR^4R^5)_p$ , CO 또는 O이고;

$X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 은 각각 H이거나, 또는 함께 =O를 형성하고;

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 1, 2 또는 3이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 할로알킬 기이고;

$R^3$ 은  $NR^6R^7$ 이거나, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이되, 단  $X^1$ 가 O이면  $R^3$ 은  $NR^6R^7$  이외의 것이어야 하고,  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 함께 =O를 형성하고 p가 0이면,  $R^3$ 은 퀴놀살리닐-2(1H)-온 또는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸이 아니고;  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 H이고 p가 0이면,  $R^3$ 은 임의로 치환된 1,2,4-트리아졸-5(4H)-온이 아니고,

$R^4$  및  $R^5$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬 기이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이거나, 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께, N, O 또는 S에서 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 고리, 또는 N, O 또는 S에서 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 융합 이환상 또는 삼환상 9- 내지 15-원 방향족 고리계를 형성할 수 있다.

본 발명은 또한 히스타민-3-수용체와 관련된 또는 이의 영향을 받는 중추 신경계 질환의 요법적 치료에 유용한 방법 및 조성물을 제공한다.

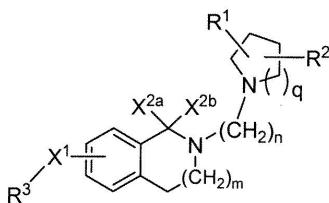
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

알츠하이머병(AD)은 기억 및 인지 기능의 점진적인 손상을 특징으로 하며 노인에서 치매의 가장 보편적인 원인이다. AD는 세계적으로 약 천오백만 내지 이천만의 인구가 걸리는 것으로 여겨진다. AD 치료의 목적은, 병의 진행을 반전시키는 것에 추가하여, 기억 및 인지 손상을 개선시키거나 또는 적어도 늦추는 것 그리고 경증 질환 내지 중급 질환을 갖는 환자에서 독립적인 기능을 유지하는 것이다. AD는 신경 전달 물질 기능의 많은 결손을 특징으로 하며(Moeller, H-J., European Neuropsychopharmacology, 9, 1999, S53-S59), 나아가 인간에서의 부검 연구는 뇌의 히스타민 수준의 감소가 직접적으로 또는 콜린 시스템을 통하여 AD와 관련된 인지 기능 저하에 기여할 수 있음을 시사한다(Panula, P., et al, Neuroscience, 82, 1998, 993-997). 히스타민-3( $H_3$ ) 수용체 길항제는 약리학적으로 또는 유전적으로 발생하는 손상을 복구하는 것으로 보고되었다(Miyazaki, S., et al, Life Sciences, 61, 1997, 355-361; Meguro, K., et al, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 50,

1995, 321-325; Fox, G. B., et. al, Behavioral Brain Research, 131, 2002, 151-161; 및 Komater, V. A., et al, Psychopharmacology, 167, 2003, 363-372). 신경해부학적, 신경화학적, 약리학적 및 거동학적 데이터는 H<sub>3</sub> 수용체 길항제가 경증 인지 장애 및 알츠하이머병과 같은 질병 상태에서 인지 기능을 개선시킬 수 있고, 주의력 결핍 장애(ADD)/주의력 결핍 과다 행동 장애(ADHD), 정신분열증, 특히 정신분열증에서의 인지 기능 부전, 치매, 정신병, 우울증, 파킨슨병, 비만, 섭취 장애, 수면 장애 및 신경병증성 통증의 치료에서 치료적 가치를 가질 수 있다는 믿음을 뒷받침한다. 이러한 목적에서, H<sub>3</sub> 수용체를 억제하고 H<sub>3</sub> 길항제로서 작용하는 화합물이 절실히 모색된다.

[0028] 놀랍게도, 화학식 I의 이소퀴놀린 및 이소퀴놀린 화합물이 유의적인 아형 선택성과 더불어 H<sub>3</sub> 친화성을 나타내고 H<sub>3</sub> 길항제로서 작용하는 것으로 밝혀졌다. 유리하게도, 상기 화학식 I 화합물은 H<sub>3</sub> 수용체와 관련된 또는 이에 의한 영향을 받는 중추 신경계(CNS) 질환의 치료에 효과적인 치료제이다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 이소퀴놀린 또는 이소인돌린 화합물, 그의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0029] 화학식 I



[0030]

상기 식에서,

[0031]

X<sup>1</sup>은 (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>, CO 또는 O이고;

[0032]

X<sup>2a</sup> 및 X<sup>2b</sup>은 각각 H이거나, 또는 함께 =O를 형성하고;

[0033]

m은 0, 1 또는 2이고;

[0034]

n은 2, 3 또는 4이고;

[0035]

p는 0, 1 또는 2이고;

[0036]

q는 1, 2 또는 3이고;

[0037]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 할로알킬 기이고;

[0038]

R<sup>3</sup>은 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이거나, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이되, 단 X<sup>1</sup>가 O이면 R<sup>3</sup>은 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 이외의 것이어야 하고, X<sup>2a</sup> 및 X<sup>2b</sup>가 함께 =O를 형성하고 p가 0이면, R<sup>3</sup>은 퀴놀살리닐-2(1H)-온 또는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸이 아니고; X<sup>2a</sup> 및 X<sup>2b</sup>가 H이고 p가 0이면, R<sup>3</sup>은 임의로 치환된 1,2,4-트리아졸-5(4H)-온이 아니고,

[0039]

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>은 각각 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬 기이고;

[0040]

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 독립적으로 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이거나, 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합된 원자와 함께, N, O 또는 S에서 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 고리, 또는 N, O 또는 S에서 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 융합 이환상 또는 삼환상 9- 내지 15-원 방향족 고리계를 형성할 수 있다.

[0041]

특허청구범위는 모든 가능한 입체이성질체 및 전구약물을 포함하는 것으로 이해된다.

[0042]

본 발명의 또다른 양태는, 히스타민-3(H<sub>3</sub>) 수용체와 관련된 또는 이에 의해 영향을 받는 인지 장애의 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 본원에 개시된 이의 임의의 다른 실시양태의 치료 유효량을 제공하는 것

[0043]

을 포함하는 상기 환자에서 상기 질환의 치료 방법을 제공한다. 보다 특정한 실시양태에서, 상기 장애는 신경 퇴화성 장애이다. 보다 더 구체적으로, 상기 질환은 경증 인지 장애(MCI), 치매, 정신 착란, 기억 상실 장애, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 헌팅톤병(HD), 기억 장애, 우울증 관련 기억 손상, 정신분열증, 정신병적 장애, 편집증, 마노-우울증 질환(mano-depressive illness), 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다 행동 장애(ADHD), 난독증, 발달 장애, 다운 증후군, 취약성 X 염색체 증후군, 실행 기능 손실, 학습 정보 손실, 혈관성 치매, 인지 기능 저하, 신경퇴화성 장애, HIV-유도성 치매, 두부 외상, 픽병, 크로이츠펔트-야코프병, 소체(Body) 치매, 혈관성 치매, 외과적 수술-유발 인지 기능 장애, 외상성 뇌 손상 또는 뇌졸중이다. 또다른 더 특정한 실시양태에서, 상기 장애는 알츠하이머병, 주의력 결핍 장애, 정신분열증, 파킨슨병, 전두골 측두엽성 치매 또는 우울증으로 구성된 군에서 선택된다.

[0044] 본 발명의 또다른 양태는,  $H_3$  수용체를 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 본원에 개시된 이의 임의의 다른 실시양태와 접촉시키는 것을 포함하는 상기 수용체의 억제 방법을 제공한다.

[0045] 본 발명의 추가의 양태는, 약학적으로 허용가능한 담체 및 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 본원에 개시된 이의 임의의 다른 실시양태를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0046] 대상에서 질환을 "치료" 또는 "치료하는 것"은 질환을 억제하거나 또는 질환의 진행을 정지시키는 것, 또는 질환의 증상을 개선시키거나 또는 질환의 퇴화를 야기하는 것을 의미한다.

[0047] 또한, 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 질환의 예방에도 이용될 수 있다.

[0048] "인지 장애", "인지 기능 부전", 또는 "인지-관련 장애"는 기억, 주의, 지각, 행동, 문제 해결 및 정신적 형상화와 같은 정신 과정에 영향을 주는 질환 또는 장애이다. 인지 기능 부전은 일반적으로 중추 신경계에서 유래하며 신경 퇴화의 영향을 받거나 이로부터 유발될 수 있다. 구체적인 인지 관련 질환(예를 들면, 인지 기능 부전)은 경증 인지 장애(MCI), 치매, 정신 착란, 기억 상실 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 우울증 관련 기억 손상을 포함하는 기억 장애, 노인성 치매, 알츠하이머병 치매, 예를 들면, 파킨슨병(PD), 헌팅톤병(HD), 알츠하이머병, 우울증 및 정신분열증(및 편집증 및 마노-우울증 질환과 같은 기타 정신병적 장애)을 포함하는 신경적 병태와 관련된 인지적 결손 또는 인지 기능 부전; 정신분열증에서의 인지 기능 부전, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다 행동 장애(ADHD) 및 난독증과 같은 주의력 및 학습 장애, 다운 증후군 및 취약성 X 염색체 증후군과 같은 발달 장애와 관련된 인지 기능 부전, 실행 기능 손실, 학습 정보 손실, 혈관성 치매, 정신분열증, 인지 기능 저하, 신경퇴화성 장애, 및 예를 들면 HIV 질환, 두부 외상, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병, 크로이츠펔트-야코프병 또는 다양한 병인에 의한 기타 치매를 포함하지만 이로 한정되지는 않는다. 인지 관련 장애는 또한 MCI 및 루이 소체(Lewy Body) 치매, 혈관성 치매 및 뇌졸중후 치매와 같은 치매와 관련된 인지 기능 부전을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 외과적 수술 관련 인지 기능 부전, 외상적 뇌 손상 또는 뇌졸중도 또한 본원에 개시된 실시양태에 따라 치료될 수 있다.

[0049] 본원에서 이용되는 용어 " $H_3$  길항제" 또는 " $H_3$  억제제"는  $H_3$  수용체의 활성을 감소시키는 조성물을 의미한다. 본원에 개시된  $H_3$  길항제는 작용제 상호작용에 독립적인 구성적  $H_3$  활성을 감소시키거나(즉, 역 작용제로서 작용), 또는  $H_3$  작용제-매개된 활성을 감소시킬 수 있다.

[0050] 임의로 치환된 잔기는 동일하거나 상이한 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 임의로 존재하는 치환기는 약학적 화합물의 개발 또는 이러한 화합물의 구조/활성, 내성, 흡수, 안정성 또는 기타 유리한 특성에 영향을 주는 이러한 화합물의 개질에 통상적으로 사용되는 것들 중 하나 이상일 수 있다. 이러한 치환기의 구체적인 예에는 할로젠 원자, 니트로, 시아노, 티오시아네이트, 시아네이트, 하이드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 포르밀, 알콕시카보닐, 카복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설폰닐, 카바모일, 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 기, 바람직하게는 할로젠 원자 또는 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기가 포함된다. 임의로 치환된 기의 추가 예는 (3-페닐프로필티오)메틸 및 2-(2-페녹시에틸아미노)에틸을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 전형적으로, 0 내지 4 개, 0 내지 3개, 0 내지 2개 또는 0 내지 1개의 치환기가 존재할 수 있다. 임의로 치환된 기는 그들 자체가 3 개 이하의 치환 수준까지 치환될 수 있다.

[0051] 바람직하게는, "임의로 치환된"이란  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $C_2$ - $C_6$  알케닐,  $C_2$ - $C_6$  알키닐, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 3-10원 헤테로사이클릴 고리, 5-10원 헤테로아릴 고리,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^b$ ,



$-OR^c$  및  $-S(O)_pR^d$  [여기서, 각  $R^a$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬,  $-CHO$ ,  $-C(O)(C_1-C_4$  알킬) 또는  $-CO_2(C_1-C_4$  알킬)이고; 각  $R^b$ 는 독립적으로 H,  $-OH$ ,  $-O(C_1-C_4)$ ,  $C_1-C_4$  알킬,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4$  알킬) 또는  $-N(C_1-C_4$  알킬) $_2$ 이며; 각  $R^c$ 는 독립적으로 H, 할로로 임의로 치환된  $C_1-C_4$  알킬,  $-CHO$  또는  $-C(O)(C_1-C_4$  알킬)이고; 각  $R^d$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $-OH$ 이며; p는 0, 1 또는 2임]에서 선택되는 0 내지 4개, 0 내지 3개, 0 내지 2개 또는 0 내지 1개의 기로 0 내지 4개, 0 내지 3개, 0 내지 2개 또는 0 내지 1개의 수소 원자를 치환함을 의미한다. 적합한 치환기는 CN, OH,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4$  알킬), 또는  $-N(C_1-C_4$  알킬) $_2$ ; 할로젠, 페닐, 카바모일, 카보닐, 알콕시 또는 아릴옥시이다.

[0052] 본원에서 이용되는 용어 알킬은 탄소수 12 이하, 예를 들면 10 이하, 바람직하게는 6 이하, 보다 바람직하게는 4 이하의 선형 또는 분지형 알킬 잔기이다. 포화된 탄화수소 알킬 잔기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, sec-부틸과 같은 화학적 기; 고급 동족체, 예를 들면 n-펜틸, n-헥실 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지  $2n+1$ 의 할로젠 원자를 갖는  $C_nH_{2n+1}$  기를 나타낸다. 할로알킬기의 예에는  $CF_3$ ,  $CH_2Cl$ ,  $C_2H_3BrCl$ ,  $C_3H_5F_2$  등이 포함된다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

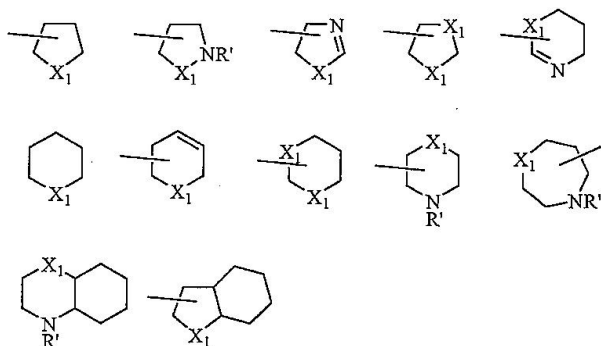
[0055] 본원에서 사용되는 용어 알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 ( $C_2-C_{10}$ ) 직쇄 또는 ( $C_3-C_{10}$ ) 분지쇄 1가 탄화수소 잔기를 의미한다. 알케닐은 적합하게는 ( $C_2-C_8$ ), ( $C_2-C_6$ ), ( $C_2-C_4$ ) 또는 ( $C_2-C_3$ ) 잔기이다. 이런 탄화수소 알케닐 잔기는 일포화 또는 다중포화될 수 있고, E 또는 Z 배위로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 모든 가능한 E 및 Z 배위를 포함하고자 한다. 일포화 또는 다중포화된 탄화수소 알케닐 잔기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 부타디에닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐) 및 이의 고급 동족체, 이성체 등과 같은 화학적 기를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

[0056] 본 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위에서 이용되는 용어 알키닐은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 ( $C_2-C_{10}$ ) 직쇄 또는 ( $C_3-C_{10}$ ) 분지쇄 1가 탄화수소 잔기를 의미한다. 알키닐은 적합하게는 ( $C_2-C_8$ ), ( $C_2-C_6$ ), ( $C_2-C_4$ ) 또는 ( $C_2-C_3$ ) 잔기이다. 이런 탄화수소 알키닐 잔기는 일포화 또는 다중포화될 수 있고, E 또는 Z 배위로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 모든 가능한 E 및 Z 배위를 포함하고자 한다. 일포화 또는 다중포화된 탄화수소 알키닐 잔기의 예는 프로피닐, 부티닐, 1,3-부타디이닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

[0057] 본원에서 이용되는 용어 사이클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자의 일환상, 이환상, 삼환상, 융합, 가교 또는 스피로 1가 포화 탄화수소 잔기를 의미한다. 사이클로알킬은 적합하게는 ( $C_3-C_8$ ) 또는 ( $C_3-C_6$ ) 잔기이다. 사이클로알킬 잔기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 노보닐, 아다만틸, 스피로[4.5]데카닐 등과 같은 화학적 기를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 사이클로헤테로알킬은 N, O 또는 S에서 선택되는 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 임의로 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 하나 이상의(하나 이상이면 융합된) 5 내지 7원 고리계를 의미한다. 본원에서 정의된 바와 같은 용어에 포함되는 사이클로헤테로알킬 고리계의 예는  $X^1$ 이  $NR'$ , O 또는 S이고,  $R'$ 이 H 또는 상기 정의된 바와 같은 임의적인 치환기인 하기 고리이다(2개의  $X^1$  기가 있는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다):





[0059]

[0060]

본원에서 이용되는 용어 아틸은 탄소수 20 이하의 방향족 카보사이클릭 잔기를 의미하고, 이는 단일 고리(일환상) 또는 서로 융합된 다중 고리(3개 이하의 고리)일 수 있다. 아틸 잔기의 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 안트릴 등과 같은 화학적 기를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다. 아틸은 또한 방향족 카보사이클릭 고리(예를 들면 1,3-벤조디옥솔-5-일)을 통해 매달려 있는 헤테로사이클릭 고리를 함유하는 다환상 고리를 포함한다.

[0061]

본원에서 이용되는 용어 헤테로아틸은 방향족 헤테로사이클릭 고리계를 의미하고, 이는 단일 고리(일환상) 또는 서로 융합된 다중 고리(3개 이하의 고리)일 수 있다. 고리는 질소, 산소 또는 황에서 선택되는 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유할 수 있고, 여기서 질소 또는 황 원자는 임의로 산화되거나, 또는 질소 원자가 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로아틸 잔기의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 아이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤즈아이속사졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 티안트렌, 디벤조푸란, 디벤조티오펜, 인돌, 인다졸, 아자인돌, 아자인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 퓨린 등을 포함하지만 이로 한정되지는 않는다.

[0062]

본원에서 이용되는 EDC는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드를 의미하고; HOBt는 1-하이드록시벤조트리아졸을 의미하고; DIPEA는 디이소프로필에틸아민을 의미하고; 버거스(Burgess) 시약은 (메톡시카보닐설파모일)-트리에틸암모늄 하이드록사이드, 분자내 염을 의미하고, DBU는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔을 의미한다.

[0063]

달리 언급하지 않는 한, 본원에 개시된 구조는 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, 및 이중 결합 주위의 기하 이성질체(E 및 Z)를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명 화합물의 단일 입체화학 이성질체 및 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 달리 언급하지 않는 한, 본원에 개시된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소가 풍부한 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하고자 한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 치환되거나 또는 탄소가  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -풍부 탄소로 치환된 것을 제외하고 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0064]

달리 지시되어 있지 않으면, 본원에 명확하게 정의되지 않은 치환기의 명명법은 작용기의 말단 부분에 이어서 결합점을 향한 인접한 작용기를 언급한다.

[0065]

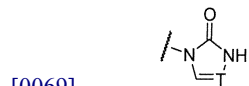
본 발명의 화합물은 당분야에 공지된 방법에 의하여 염, 특히 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 염기와의 적당한 염은, 예를 들면, 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염과 같은 금속염, 예를 들면, 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예를 들면, 모폴린, 티오모폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들면, 에틸-tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리하이드록시 저급 알킬아민, 예를 들면, 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민과의 염이다. 또한 분자내 염도 형성될 수 있다. 약학적 용도로 부적당하지만, 예를 들면, 유리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염도 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 프탈산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 캄포설폰산 및 본 발명의 화합물이 염기성 잔기를 갖는 경우 유사하게 공지된 허용가능한 산과 같은 유기산 및 무기산에서 유도된 염을 의미한다. 본 발명 화합물이 카복실레이트 또는 페놀 잔기 또는 염기 부가 염을 형성할 수 있는 유사한 잔기를 함유하는 경우, 염은 또한 유기 및 무기 염기로부터 형성될 수 있으며, 바람직하게는 알칼리 금속염, 예를 들면, 나트륨, 리튬 또는 칼륨일 수 있다.

다.

[0066] 본 발명의 화합물은 에스터, 카바메이트 또는 다른 종래의 전구약물 형태를 포함하며, 이것은 일반적으로 본 발명 화합물의 작용적 유도체이며 생체 내에서 본 발명 활성 부분으로 용이하게 전환된다. 따라서, 본 발명의 방법은 화학식 I의 화합물 또는 본원에 구체적으로 개시되지 않았으나 투여시 생체내에서 화학식 I의 화합물로 전환되는 화합물을 이용하여 상기 개시된 여러 병태의 치료를 포함한다. 또한, 생물학적 계에 이들 화합물의 도입시 생성되는 활성 종으로서 정의되는 본 발명 화합물의 대사 산물도 포함된다.

[0067] 본 발명의 바람직한 화합물은,  $X^1$ 이  $(CR^4R^5)_p$  또는 0인 화학식 I의 화합물이다. 다른 그룹의 바람직한 화합물은  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 다른 그룹의 바람직한 화합물은  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 각각 H인 화학식 I의 화합물이다. 다른 그룹의 바람직한 화합물은  $X^1$ 이  $(CR^4R^5)_p$ 이고 p가 0인 화학식 I의 화합물이다. 다른 그룹의 바람직한 화합물은  $X^{2a}$  및  $X^{2b}$ 가 함께 =O를 형성하는 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0068] 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 실시양태에서,  $R^3$ 은 2-((3-페닐프로필티오)메틸)-1,3,4-옥사디아졸 또는 1-(2-(2-페녹시에틸아미노)에틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온이 아니다. 다른 실시양태에서,  $R^3$ 은 하기 구조를 갖는 임의로 치환된 기가 아니다:



[0070] 상기 식에서

[0071] T는 N 또는 CH이다.

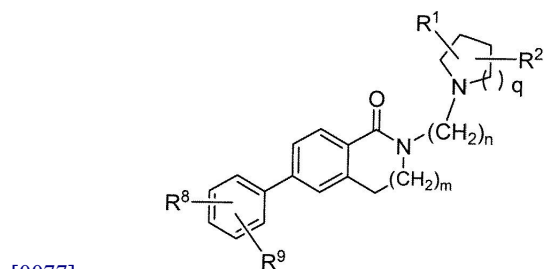
[0072] 다른 그룹의 바람직한 화합물은,  $R^3$ 이 임의로 치환된 아미노카보닐페닐 또는 사이클로헥테로알킬카보닐페닐 기인 화학식 I의 화합물이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 이 임의로 치환된 아미노카보닐페닐 기인 경우, 아미노 기에서의 임의적 치환기는 알킬 또는 사이클로알킬이며 페닐 기에서의 임의적 치환기는 할로이다.

[0073] 다른 그룹의 바람직한 화합물은,  $R^3$ 이 페닐, 할로페닐, 디할로페닐, 퍼할로알콕시페닐, 시아노페닐, 퍼할로알킬페닐, 알콕시페닐, 알콕시카보닐페닐, 헤테로아릴, 사이클로헥테로알킬카보닐, 사이클로헥테로알킬카보닐페닐, 시아노헥테로아릴, 카복시페닐, 사이클로알킬아미노카보닐페닐, N,N-디알킬아미노카보닐페닐, 알킬아미노카보닐페닐, 알키사이클로헥테로알킬카보닐페닐, 아미노카보닐페닐, 알킬아미노카보닐헥테로아릴, 사이클로알킬카보닐페닐, 시아노페닐알콕시 및 디하이드로이소퀴놀리논으로 구성된 군에서 선택되는 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성체, 호변체 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0074] 다른 그룹의 바람직한 화합물은 q가 1 또는 2인 화학식 I의 화합물이다.

[0075] 본 발명의 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0076] 화학식 Ia



[0078] 상기 식에서,

- [0079]  $R^1$ ,  $R^2$ , m, n 및 q는 화학식 I에서 기재된 바와 같고;
- [0080]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN,  $CONR^{10,11}$ ,  $OR^{12}$ ,  $CO_2R^{12}$ ,  $COR^{12}$ , 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 할로알킬 또는 사이클로알킬 기이고;
- [0081]  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기이거나, 또는  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합된 원자와 함께, N, O 또는 S에서 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있고;
- [0082]  $R^{12}$ 는 H, 또는 각각 임의로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.
- [0083] 본 발명의 보다 바람직한 화합물은, m이 0 또는 1이고, q가 1 또는 2이고,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 다른 그룹의 보다 바람직한 화합물은, n이 2 또는 3이고, q가 1 또는 2이고, m이 0 또는 1인 화학식 Ia의 화합물이다. 다른 그룹의 보다 바람직한 화합물은  $R^8$ 이 H 또는 할로젠이고,  $R^9$ 이  $CONR^{10,11}$ 인 화학식 Ia의 화합물이다.
- [0084] 그 중 본 발명의 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0085] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0086] 6-(3,5-디플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0087] 6-(2,4-디플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0088] 6-(2-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0089] 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0090] 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0091] 3-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;
- [0092] 6-페닐-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0093] 6-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0094] 6-(3-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0095] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;
- [0096] 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0097] 6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0098] 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0099] 6-(4-메톡시페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0100] 메틸 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트;
- [0101] 메틸 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트;
- [0102] 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤조니트릴;
- [0103] 3-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)벤조니트릴;
- [0104] 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)벤조니트릴;
- [0105] 4-[1-옥소-2-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;
- [0106] 3-[1-옥소-2-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;

- [0107] 6-피리딘-4-일-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0108] 1-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-1H-인돌-5-카보니트릴;
- [0109] 6-(피롤리딘-1-일카보닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0110] 6-(4-플루오로페닐)-2-{2-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0111] 6-(4-플루오로페닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0112] 4-(2-{2-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조니트릴;
- [0113] 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조니트릴;
- [0114] 6-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}니코티노니트릴;
- [0115] 6-[(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)옥시]니코티노니트릴;
- [0116] 4-[(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)옥시]벤조니트릴;
- [0117] 4-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}벤조니트릴;
- [0118] 5-[(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)옥시]피리딘-2-카보니트릴;
- [0119] 5-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}피리딘-2-카보니트릴;
- [0120] 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0121] N-사이클로펜틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0122] N,N-디메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0123] N-사이클로프로필-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0124] N-에틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0125] N-메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0126] N-(사이클로프로필메틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0127] N-이소프로필-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0128] N,N-디에틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0129] N-사이클로부틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0130] 6-[4-(아제티딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0131] N,N-디에틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0132] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0133] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0134] N-(2-플루오로에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0135] N-(2-메톡시에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0136] N-(2-이소프로폭시에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0137] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-(2-페톡시에틸)벤즈아미드;
- [0138] N-(2-에톡시에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;

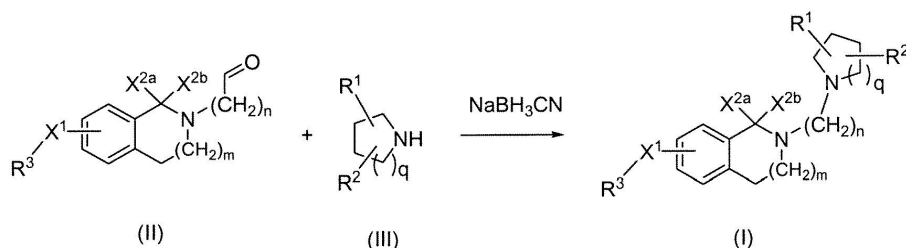
- [0139] N-(사이클로프로필메틸)-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0140] N-사이클로부틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0141] N-에틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0142] N-사이클로프로필-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0143] N-이소프로필-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0144] N-메틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0145] 6-[4-(피페리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0146] N-사이클로펜틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0147] 6-(4-{[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]카보닐}페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0148] 6-(4-{[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]카보닐}페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0149] N-메틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드;
- [0150] N-에틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드;
- [0151] N-이소프로필-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드;
- [0152] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-7-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0153] 4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0154] N-메틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0155] N-에틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0156] N-이소프로필-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0157] N,N-디메틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0158] N,N-디에틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0159] N-사이클로부틸-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드;
- [0160] 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페녹시]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0161] N-사이클로프로필-4-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}벤즈아미드
- [0162] N-메틸-6-{[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]옥시}니코틴아미드;
- [0163] N-메톡시-N-메틸-4-(1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0164] 6-[4-(사이클로프로필카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0165] 6-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0166] 5-(1H-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)이소인돌린-1-온;
- [0167] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피페리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0168] 4-[1-옥소-2-(3-피페리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴;
- [0169] 2-(2-아제판-1-일에틸)-6-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;



- [0170] 4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-5-일)벤조니트릴;
- [0171] 4-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}벤즈아미드;
- [0172] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조산;
- [0173] 4-{{1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시}벤조산;
- [0174] 4-{{(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}옥시)메틸}벤조니트릴;
- [0175] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-(2-티에닐메틸)벤즈아미드;
- [0176] 6-[4-(모폴린-4-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0177] N-(2-클로로에틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0178] N-에틸-N-메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0179] N-(2-푸릴메틸)-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0180] N-[(1S)-2-메톡시-1-메틸에틸]-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0181] 6-{4-[(3-메톡시피롤리딘-1-일)카보닐]페닐}-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0182] 6-(4-{{(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카보닐}페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0183] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-프로필벤즈아미드;
- [0184] 4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-N-1,3-티아졸-2-일벤즈아미드;
- [0185] 6-[4-플루오로-3-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0186] 2-플루오로-N,N-디메틸-5-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0187] 3-플루오로-N,N-디메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0188] 6-[2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0189] 6-[3-플루오로-4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0190] 6-[3-클로로-4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0191] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페녹시]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0192] N-에틸-4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0193] N-메틸-4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0194] 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0195] N,N-디메틸-4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0196] 6-[4-(피페리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0197] 6-[4-(모폴린-4-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0198] 4-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0199] N-메틸-4-[1-옥소-2-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0200] 6-(4-{{(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일}카보닐}페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;

- [0201] 6-(1H-피라졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0202] 6-(1H-인다졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0203] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온;
- [0204] 6-(아제판-1-일카보닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0205] N-사이클로부틸-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복스아미드;
- [0206] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-(피페리딘-1-일카보닐)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0207] N-사이클로헥실-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복스아미드;
- [0208] N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복스아미드;
- [0209] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-N-피리딘-4-일-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복스아미드;
- [0210] N-사이클로펜틸-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복스아미드;
- [0211] 6-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일카보닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0212] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-(피롤리딘-1-일카보닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0213] 6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일카보닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0214] 6-(4-플루오로페닐)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0215] 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-6-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0216] 6-(3-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0217] 6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0218] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피페리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0219] 2-(2-아제판-1-일에틸)-6-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;
- [0220] 3-플루오로-N-메틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0221] N-에틸-3-플루오로-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드;
- [0222] 6-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0223] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-5-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-이소인돌린-1-온;
- [0224] N-메틸-4-(2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)벤즈아미드;
- [0225] 6-[4-(메틸설포닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0226] 2-{2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸}-6-피페리딘-1-일-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0227] 6-(피페리딘-1-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0228] 6-(피페리딘-1-일)-2-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0229] 2-(2-(아제판-1-일)에틸)-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0230] (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-(피롤리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0231] (R)-6-(아제판-1-일)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;

- [0232] (R)-2-메틸-2'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온;
- [0233] 2-메틸-2'-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온;
- [0234] 2-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-6-(4-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0235] 6-(이소인돌린-2-카보닐)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0236] 6-(피페리딘-1-카보닐)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0237] (R)-N,N-디메틸-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0238] (R)-6-(4-(아제티딘-1-카보닐)페닐)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0239] (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0240] (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0241] (R)-N-(2-메톡시에틸)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0242] (R)-N-(2-이소프로폭시에틸)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0243] N-((S)-1-메톡시프로판-2-일)-4-(2-(2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0244] (R)-N-(2-플루오로에틸)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0245] 6-(4-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카보닐)페닐)-2-(2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0246] (R)-N-에틸-N-메틸-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드;
- [0247] 또는 이들의 입체이성체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0248] 유익하게는, 본 발명은  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 의 존재 하에, 그리고 임의로 산의 존재 및 임의로 용매의 존재 하에, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 피롤리딘과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 이 반응을 반응식 I에 도시한다.
- [0249] [반응식 I]

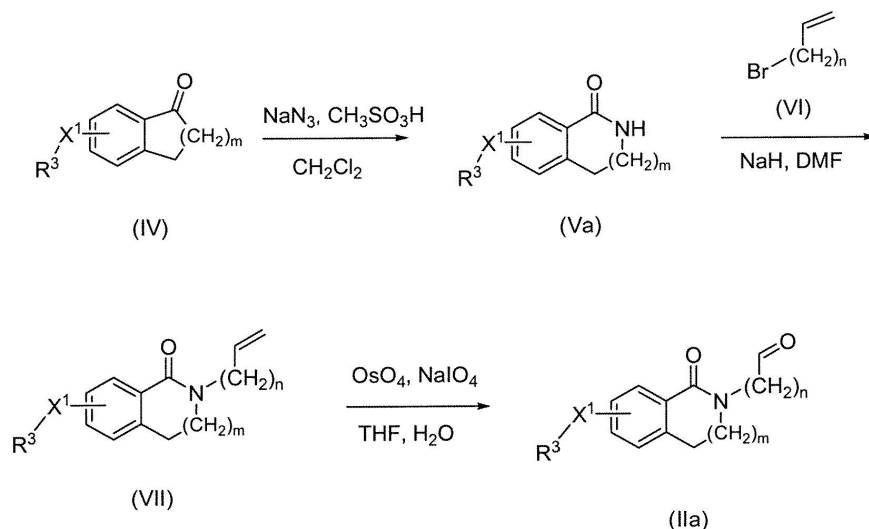


- [0250]
- [0251] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 산은 카복실산 예컨대 아세트산, 프로판산 등, 바람직하게는 아세트산을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 용매는 알콜, 예컨대 메탄올을 포함한다.
- [0252] 화학식 II의 화합물은, 화학식 IV의 화합물을 나트륨 아지드 및 메틸설포산과 반응시켜 화학식 V의 락탐을 수득하고; 상기 화학식 V의 락탐을 염기, 예컨대  $\text{NaH}$ 의 존재 하에 화학식 VI의 알케닐브로마이드와 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득하고; 상기 화학식 VII의 화합물을 산화제, 예컨대 오스뮴 테트라옥사이드 및 나트륨 페리odate이트로 산화시켜 목적하는 화학식 II의 알데히드를 수득함에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 이 반응을 반응



식 II에 도시한다.

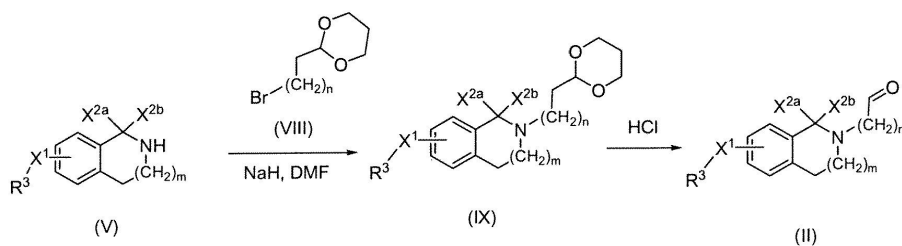
[0253] [반응식 II]



[0254]

[0255] 다르게는, 화학식 II의 화합물은, 염기 예컨대 NaH의 존재 하에 화학식 V의 락탐을 화학식 VIII의 브로모알킬-1,3-디옥산과 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 수득하고, 산성 조건을 이용하여 상기 화학식 IX의 화합물을 가수분해시켜 목적하는 화학식 II의 알데히드를 수득에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 III에 도시한다.

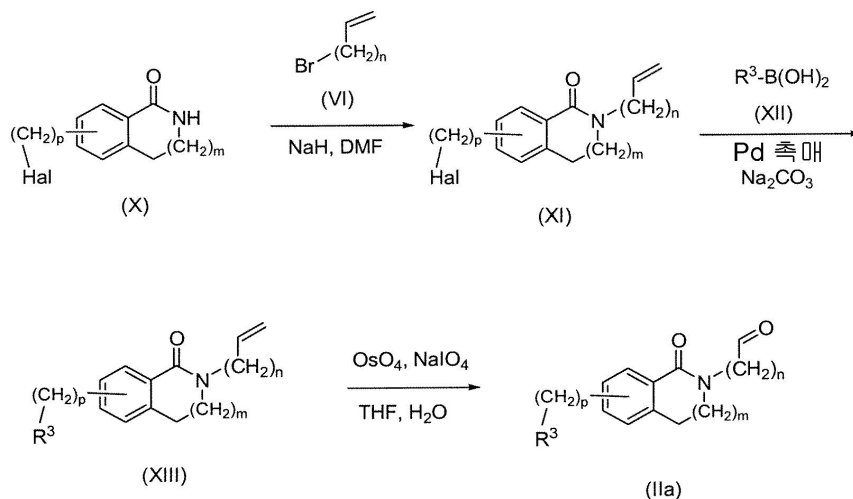
[0256] [반응식 III]



[0257]

[0258] X<sup>1</sup>이 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>이고 R<sup>3</sup>이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기인 화학식 II의 화합물(IIa)은, 반응식 II에 도시된 바와 같이 화학식 X의 락탐을 화학식 VI의 알케닐브로마이드와 반응시켜 화학식 XI의 화합물을 수득하고, 팔라듐 촉매 예컨대 디클로로비스(트리-*o*-톨릴포스핀)팔라듐 및 염기 예컨대 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재 하에 상기 화학식 XI의 화합물을 화학식 XII의 아릴 또는 헤테로아릴 보론산과 커플링시켜 화학식 XIII의 화합물을 수득하고; 상기 화학식 XIII의 화합물을 산화시켜 목적하는 화학식 IIa의 화합물을 수득함에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 IV에 도시하며, 여기서 Hal은 Cl, Br, I 또는 트리플레이트를 나타내고, R<sup>3</sup>은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

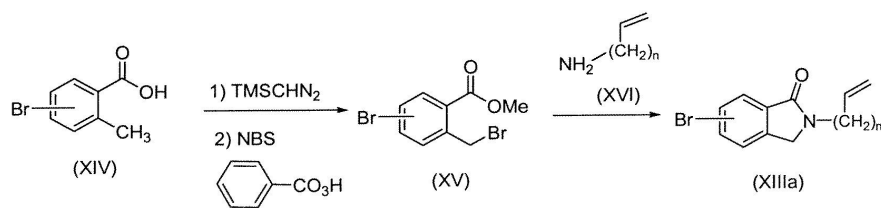
[0259] [반응식 IV]



[0260]

[0261] 다르게는, m 및 p가 0인 화학식 XIII의 화합물(XIIIa)은 화학식 XIV의 2-메틸벤조산을 트리메틸실릴디아조메탄( $\text{TMSCHN}_2$ )과 반응시켜 상응하는 메틸 에스터를 수득하고; 상기 에스터를 N-브로모숙신이미드(NBS) 및 벤조일퍼옥시드와 반응시켜 화학식 XV의 화합물을 수득하고; 화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 알케닐-아민과 반응시켜 목적하는 화학식 XIIIa의 화합물을 수득함에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 V에 도시한다.

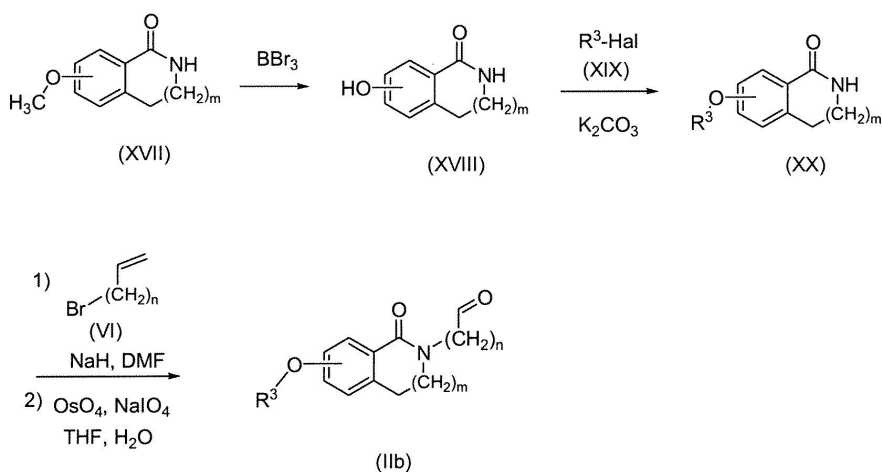
[0262] [반응식 V]



[0263]

[0264] X가 0인 화학식 II의 화합물(IIb)은, 화학식 XVII의 락탐을 삼불화 붕소와 반응시켜 상응하는 화학식 XVIII의 하이드록시 화합물을 수득하고; 염기 예컨대  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 의 존재 하에 상기 화학식 XVIII 화합물을 화학식 XIX의 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 반응시켜 화학식 XX의 화합물을 수득하고; 반응식 II에 도시된 바와 같이 상기 화학식 XX의 화합물을 화학식 VI의 알케닐브로마이드와 반응시키고, 이어서  $\text{OsO}_4$  및  $\text{NaIO}_4$ 로 산화시켜 목적하는 화학식 IIb의 화합물을 수득함에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 VI에 도시하며, 여기서 Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0265] [반응식 VI]

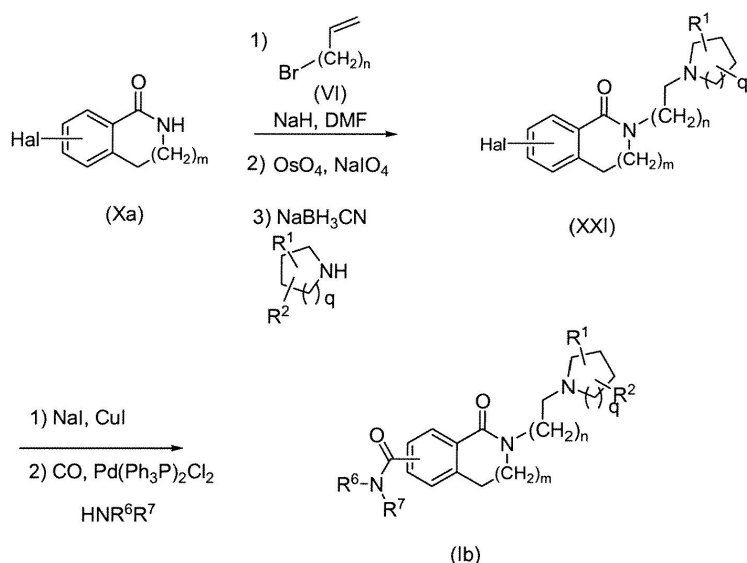


[0266]

[0267] 화학식 IIa 및 IIb의 화합물을 반응식 I에 도시된 바와 같이 상응하는 화학식 I의 화합물로 전환할 수 있다.

[0268] 또한, 먼저 적합한 락탐 기재 상에 목적하는 사이클로아민-1-일알킬 측쇄를 형성한 후 목적하는  $X-R^3$  치환기를 형성함으로써 화합물 Ib의 화합물을 제조할 수 있다. 예컨대 X가 CO이고  $R^3$ 이  $NR^6R^7$ 인 화학식 I의 화합물(Ib)은, p가 0인 화학식 X의 락탐을 화학식 VI의 알케닐브로마이드와 반응시킨 후, 반응식 I 및 II에 도시된 바와 같이 화학식 III 및  $NaBH_3CN$ 으로 산화 및 환원적 아민화시켜 화학식 XXI의 화합물을 수득하고; 상기 화학식 XXI의 화합물을 CuI 및 NaI와 반응시켜 상응하는 요오다이드 화합물을 수득하고(여기서 Hal은 Cl, Br 또는 I이거나, 이탈기 예컨대 트리플레이트이다); 상기 요오다이드 화합물을 아민,  $HNR^6R^7$ , 일산화 탄소, 팔라듐 공급원 예컨대 디클로로비스(트리-페닐포스핀)팔라듐(II) 및 염기 예컨대 트리에틸아민과 반응시켜 목적하는 화학식 Ib의 화합물을 수득함에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 VII에 도시하며, 여기서 Hal은 F, Cl, Br 또는 I이거나, 이탈기 예컨대 트리플레이트이다.

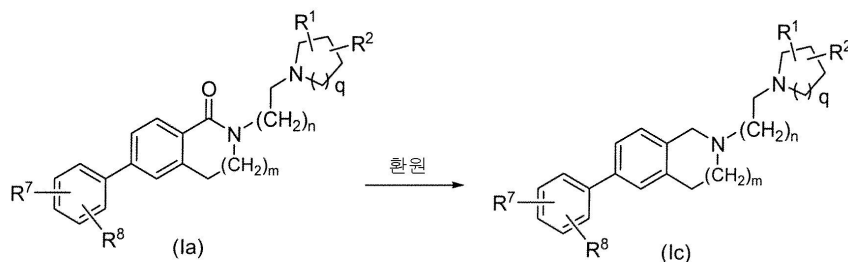
[0269] [반응식 VII]



[0270]

[0271] 또한, 화학식 Ic의 화합물은, 테트라하이드로푸란 중 리튬 알루미늄 하이드라이드의 존재 하에 화학식 Ia의 화합물로부터 환원시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 VIII에 도시한다.

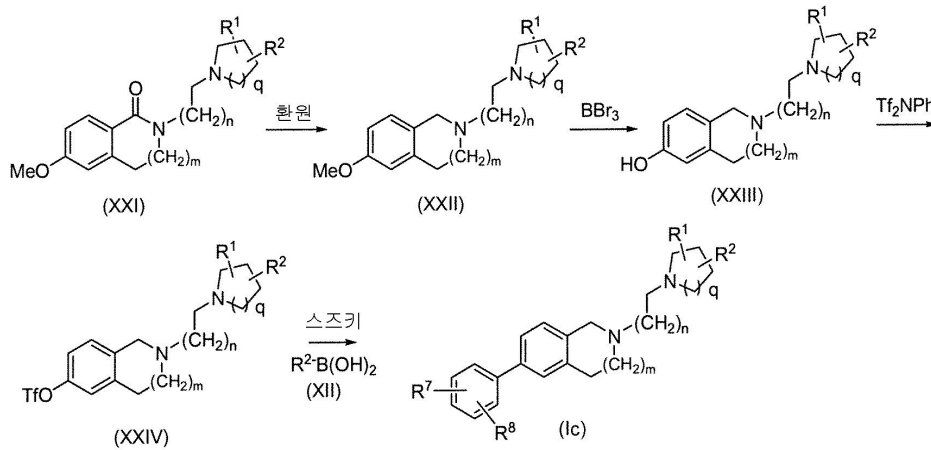
[0272] [반응식 VIII]



[0273]

[0274] 또한, 화학식 Ic의 화합물은, 테트라하이드로푸란 중 리튬 알루미늄 하이드라이드의 존재 하에 화학식 XXI의 화합물을 환원시키고; 상기 화학식 XXI의 화합물을 삼불화 붕소와 반응시켜 화학식 XXIII의 화합물을 수득하고; 상기 화학식 XXIII의 화합물을 트리플레이트 시약 예컨대  $Tf_2NPh$  및 염기 예컨대 트리에틸아민과 반응시켜 화학식 XXIV의 화합물을 생성하고, 팔라듐 촉매 예컨대 디클로로비스(트리-o-톨릴포스핀)-팔라듐(II) 및 염기 예컨대  $K_2CO_3$ 의 존재 하에 상기 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XII의 보론산과 반응시켜 화학식 Ic의 화합물을 수득함에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 IX에 도시한다.

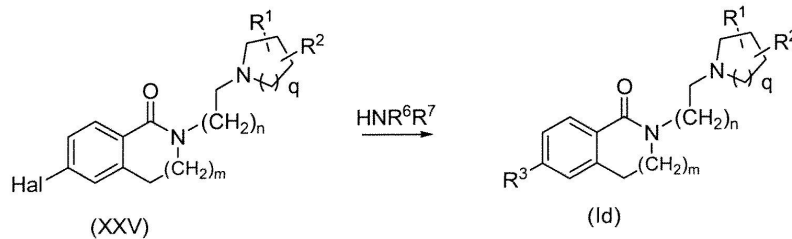
[0275] [반응식 IX]



[0276]

[0277]  $R^3$ 이  $NR^6R^7$ 이고 Hal이 불소인 화학식 Id의 화합물은, 염기 예컨대  $K_2CO_3$ 의 존재 하에 화학식 XXV의 화합물을 식  $HNR^6R^7$ 의 아민과 반응시켜 화학식 Id의 화합물을 수득함에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 X에 도시한다.

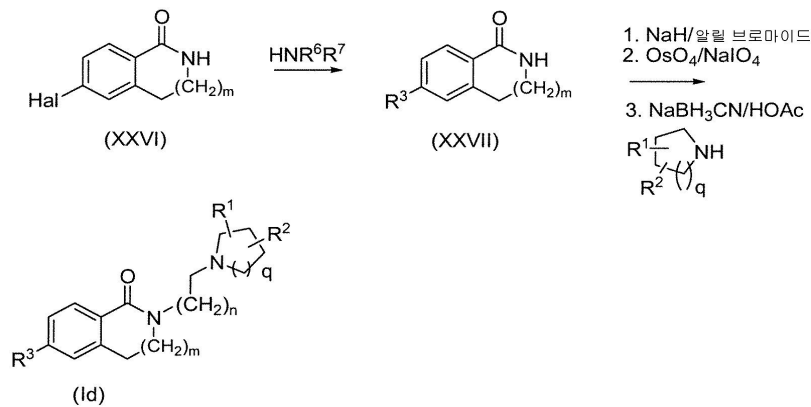
[0278] [반응식 X]



[0279]

[0280] 다르게는,  $R^3$ 이  $NR^6R^7$ 이고 Hal이 불소인 화학식 Id의 화합물은, 염기 예컨대  $K_2CO_3$ 의 존재 하에 화학식 XXVI의 화합물을 식  $HNR^6R^7$ 의 아민과 반응시켜 화학식 XXVII의 화합물을 수득하고; 반응식 II 및 I에 도시된 바와 같이 상기 화학식 XXVII의 화합물을 알케닐브로마이드와 반응시키고, 이어서  $OsO_4/NaIO_4$ 로 산화시키고 환원적 아민화시켜 목적하는 화학식 Id의 화합물을 수득함에 의해 제조될 수 있다. 이 반응을 반응식 XI에 도시한다.

[0281] [반응식 XI]



[0282]

[0283] 유리하게는, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 인지 장애, 예를 들면, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 주의력 결핍 과다 행동 장애, 정신분열증, 기억 상실, 비만, 수면 장애, 섭취 장애, 신경병증성 통증 등을 포함하는 히스타민-3 수용체와 관련된 또는 이에 의한 영향을 받는 CNS 질환의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 히스타민-3 수용체와 관련된 또는 이에 의한 영향을 받는 중추 신경계 질환의 치료가 필요한 환자에게 상기 개시된 바

와 같은 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 제공하는 것을 포함하는 상기 환자에서 상기 질환의 치료 방법을 제공한다. 화합물은 경구 투여에 의하여 또는 비경구 투여에 의하여 또는 이러한 치료가 필요한 환자에게 효과적인 치료제 투여라고 공지된 임의의 통상의 방식으로 제공될 수 있다.

- [0284] 본 발명에 포함되는 화합물 또는 물질을 제공하는 것과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "제공하는"은 이러한 화합물 또는 물질을 직접 투여하거나 또는 체내에서 증가량의 화합물 또는 물질을 형성하는 전구약물, 유도체 또는 유사체를 투여함을 의미한다.
- [0285] 본 발명은 정신분열증의 치료 방법, 기억력, 인지력 또는 학습력 결핍과 관련된 장애 또는 알츠하이머병 또는 주의력 결핍 과다 행동 장애와 같은 인지 장애의 치료 방법; 경증 인지 장애의 치료 방법, 정신분열증과 같은 발달 장애의 치료 방법; 수면 장애의 치료 방법, 섭취 장애의 치료 방법, 신경병증성 통증의 치료 방법; 또는 H<sub>2</sub> 수용체와 연관 또는 관련된 임의의 다른 CNS 질환 또는 장애의 치료 방법을 포함한다.
- [0286] 한 실시양태에서, 본 발명은 어린이 및 성인에서 주의력 결핍 과다 행동 장애(ADHD, 주의력 결핍 장애 또는 ADD로도 공지됨)의 치료 방법을 제공한다. 따라서, 이 실시양태에서, 본 발명은 소아 환자에서 주의력 결핍 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0287] 본 발명은 환자, 바람직하게는 인간에서 상기 열거한 각 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 개시된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 상기 환자에게 제공하는 것을 포함한다. 화합물은 경구 투여에 의하여 또는 비경구 투여에 의하여 또는 이러한 치료가 필요한 환자에게 효과적인 치료제 투여라고 공지된 임의의 통상의 방식으로 제공될 수 있다.
- [0288] 특정 CNS 질환의 치료에 제공되는 치료 유효량은 치료할 구체적 병태(들), 환자의 체격, 연령 및 반응 패턴, 질환의 증증도, 담당의의 판단 등에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 1일 경구 투여에 효과적인 양은 약 0.01 내지 1,000 mg/kg, 바람직하게는 약 0.5 내지 500 mg/kg이고, 비경구 투여에 효과적인 양은 약 0.1 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.5 내지 50 mg/kg일 수 있다.
- [0289] 실제 실시에서, 본 발명의 화합물은 고체 또는 액체 형태의 순수하거나 또는 하나 이상의 종래 약학 담체 또는 부형제와 조합된 화합물 또는 이의 전구체의 투여에 의하여 제공된다. 따라서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 상기 개시된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0290] 한 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 중추 신경계의 질병 상태 또는 병태의 치료 또는 조절을 위한 약학 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 혼합물을 포함한다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 허용가능한 제약 절차에 따라 제조된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 제제 중의 다른 성분과 상용성이고 생물학적으로 허용가능한 담체이다.
- [0292] 화학식 I의 화합물은 순수하게 또는 종래의 약학 담체와 조합되어 경구 투여 또는 비경구 투여될 수 있다. 적용 가능한 고체 담체는 향미제, 윤활제, 안정화제, 현탁제, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 결합제, 정제-붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 분말에서, 담체는 미분 활성 성분과 혼합된 미분 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 압축 특성을 갖는 담체와 적당한 비율로 혼합되고 소정의 형상 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 바람직하게는 99% 이하의 활성 성분을 함유한다. 적당한 고체 담체는, 예를 들면, 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토즈, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 소아 투여에 적당한 붕해 정제 제제로 제공된다.
- [0294] 액체 담체는 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽 및 엘릭시르의 제조에 사용될 수 있다. 활성 성분은 물, 유기 용매, 이 둘의 혼합물 또는 약학적으로 허용가능한 오일 또는 지방과 같은 약학적으로 허용가능한 액체 담체에 용해 또는 현탁될 수 있다. 액체 담체는, 예를 들면, 용해제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 향미제, 현탁제, 증점제, 컬러, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제와 같은 다른 적당한 약학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 투여 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적당한 예는 물(특히 상기와 같은 첨가제, 예를 들면, 셀룰로즈 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 용액을 함유함), 알콜(일가 알콜 및 다가 알콜, 예를 들면,

글리콜을 포함함) 및 이들의 유도체 및 오일(예를 들면, 분별증류된 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구 투여의 경우, 담체는 또한 에틸 올리에이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 유성 에스테릴 수 있다. 무균 액체 담체는 비경구 투여를 위한 무균 액체형 조성물에 사용된다. 가압 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약학적으로 허용가능한 추진제일 수 있다.

[0295] 일부 실시양태에서는, 소아 투여에 적당한 액체 약학 조성물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 시럽 또는 현탁액이다.

[0296] 무균 용액 또는 현탁액인 액체 약학 조성물은, 예를 들면, 근내 주입, 복강내 주입 또는 피하 주입에 의하여 투여될 수 있다. 무균 용액은 또한 정맥내 투여될 수도 있다. 경구 투여용 조성물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

[0297] 화학식 I의 화합물은 종래의 좌약의 형태로 직장내 투여 또는 질내 투여될 수 있다. 비내 또는 기관지내 흡인 또는 흡입 투여를 위하여, 화학식 I의 화합물은 추후 에어로졸 형태로 사용될 수 있는 수용액 또는 부분 수용액으로 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 활성 성분 및 활성 성분에 대하여 불활성이고 피부에 비독성이며 제제를 피부를 통해 혈류로 전신 흡수 전달할 수 있는 담체를 함유하는 경피 패치의 사용에 의하여 경피 투여될 수도 있다. 담체는 크림 및 연고, 페이스트, 젤 및 폐색 장치와 같은 임의의 수의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 수중유형 또는 유중수형의 점성 액체 또는 반고체 에멀션일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말을 포함하는 페이스트도 또한 적당할 수 있다. 활성 성분을 혈류로 방출하기 위한 각종 폐색 장치, 예를 들면 활성 성분을 함유하는 매트릭스, 또는 담체를 포함하거나 포함하지 않으면서 활성 성분을 함유하는 저장소를 커버하는 반투과성 막을 사용할 수 있다. 다른 폐색 장치는 문헌에 공지되어 있다.

[0298] 바람직하게는 약학 조성물은, 예를 들면, 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 에멀션, 과립 또는 좌약과 같은 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 조성물은 적절한 분량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 나뉘고; 단위 투여 형태는 포장된 조성물, 예를 들면, 포장된 분말, 바이알, 앰플, 미리 충전된 주사기 또는 액체를 함유하는 사세일 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들면, 캡슐 또는 정제 자체이거나 또는 포장 형태의 적절한 수의 임의의 이러한 조성물일 수 있다.

[0299] 환자에게 제공되는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물은 투여되는 물질, 예방 또는 치료와 같은 투여의 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라진다. 치료적 용도에서, 화학식 I의 화합물은 질환을 앓고 있는 환자에게 질환 및 그 합병증의 증상을 치료 또는 적어도 부분적으로 치료하는 데 충분한 양으로 제공된다. 이를 달성하기에 적당한 양이 본원에서 앞서 기재된 바와 같은 "치료 유효량"이다. 특정 증례의 치료에 사용되는 투약량은 대상별로 담당의가 결정하여야 한다. 관련되는 변수는 구체적인 질환 및 환자의 체격, 연령 및 반응 패턴을 포함한다. 일반적으로, 출발 투여량은 매일 약 5 mg이며 환자에서 소정 투여량 수준을 제공하기 위하여 1일 용량을 매일 약 150 mg까지 점차로 증가시킨다.

[0300] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 전구약물에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 대사 수단(예를 들면 가수분해)에 의하여 생체내에서 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다., 예를 들면, 문헌[Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier(1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press(1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191(1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq.(1988); 및 Higuchi and Stella(eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society(1975)]에서 논의된 것과 같은 여러 형태의 전구약물이 공지되어 있다.

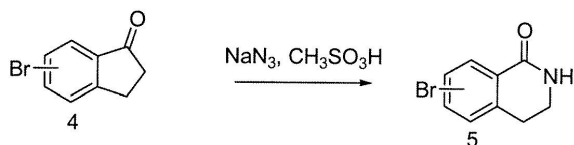
[0301] 더 명확한 이해를 위하여, 그리고 본 발명을 더 명확히 예시하기 위하여, 이의 특정 실시예를 이하에 개시한다. 이하의 실시예는 단지 예시적이며 어떤 식으로든 본 발명의 범위 및 기본 원리를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 용어 HPLC 및 NMR은 각각 고성능 액체 크로마토그래피 및 양성자 핵 자기 공명을 나타낸다. 용어 MS는 질량 분석을 나타내고, (+)는 포지티브 방식을 의미하는데 이것은 일반적으로 M+1(또는 M+H)(여기서, M = 분자량) 흡수를 나타낸다. 모든 화합물은 적어도 MS 및 NMR에 의하여 분석된다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 부는 중량부이다.

[0302] [실시예]



**실시예 1**

**브로모-치환된 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



**6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1a).**

0℃에서 메틸렌 클로라이드 : 메탄설폰산(2 : 1)(45 mL) 중 5-브로모-1-인단온(1.08 g, 5.1 mmol)의 용액을 나트륨 아지드(0.5 g, 7.7 mmol)로 천천히 처리하고, 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하고, 메틸렌 클로라이드와 수성 수산화 나트륨(50 mL, 1.0 N) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 유기 층을 순차적으로 물 및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 0.45 g(39%), mp 137-139℃; MS(ES) m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  226.0.

**7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1b).**

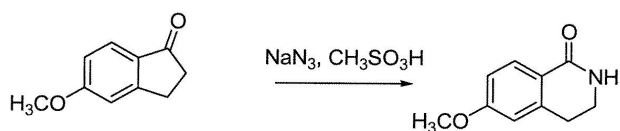
1a에서 기재된 절차에 따르면 6-브로모-1-인단온(4.0 g, 19 mmol)을 사용하여, 2.64 g(47%)의 7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 백색 고체로서 수득하였다. mp 100-102℃. MS(ES) m/z 225.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**5-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1c).**

1a에서 기재된 절차에 따르면 4-브로모-1-인단온(2.0 g, 9.5 mmol)을 사용하여, 1.60 g(75%)의 5-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ES) m/z 226.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**실시예 2**

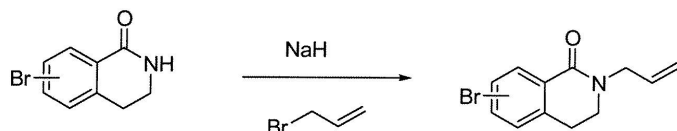
**6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 1에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 5-메톡시-1-인단온(4.98 g, 31 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 4.5 g(82%), mp 98-100℃; MS(ES) m/z 178.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**실시예 3**

**브로모 치환된 2-알릴-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



**2-알릴-6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3a).**

0℃에서 질소 하에 *N,N*-디메틸포름아미드 중 나트륨 하이드라이드(광유 중 60% 분산액, 0.17 g, 4.4 mmol)의 현탁액을 *N,N*-디메틸포름아미드 중 6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.5 g, 2.2 mmol)의 용액으로 15분에 걸쳐 적가 처리하고, 0℃에서 추가 20분간 교반하고, 0℃에서 알릴 브로마이드(0.29 mL, 3.3 mmol)로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하고, 물과 메틸렌 클로라이드 사이에 분배시켰다. 수성 층을 메틸렌 클

로라이드로 추출하였다. 합친 추출물 및 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다. 0.55 g(93%), MS(ES)  $m/z$  266.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0321] **2-알릴-7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3b).**

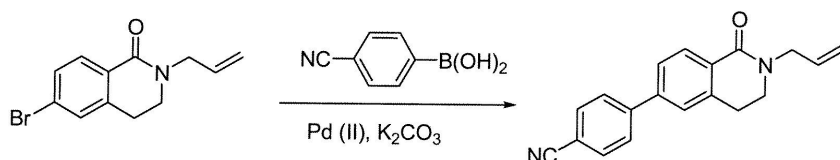
[0322] 3a에서 기재된 절차에 따르고 7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(2.84 g, 12 mmol)으로부터 출발하여, 2.2 g(63%)의 2-알릴-7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 연황색 오일로서 수득하였다. MS(ES)  $m/z$  266.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0323] **2-알릴-5-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3c).**

[0324] 3a에서 기재된 절차에 따르고 5-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.6 g, 7.0 mmol)로부터 출발하여, 0.97(51%)의 2-알릴-5-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 연황색 오일로서 수득하였다. MS(ES)  $m/z$  266.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0325] **실시예 4**

[0326] **4-(2-알릴-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조니트릴의 제조**

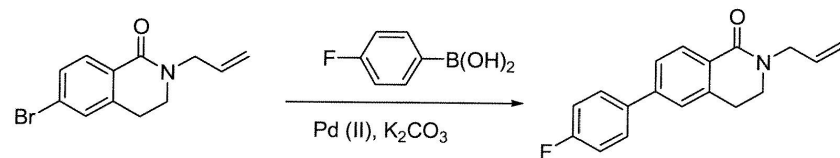


[0327]

[0328] 90℃에서 디옥산 중 2-알릴-6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.22 g, 4.6 mmol) 및 4-시아노벤젠 브롬산(2.7 g, 18 mmol)의 용액을 디클로로비스(트리-*o*-톨릴포스핀)팔라듐(II)(0.18 g, 0.23 mmol), 탄산 칼륨(1.6 g, 11.5 mmol) 및 물로 처리하고, 90℃에서 0.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 수성 수산화 나트륨과 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 수성 상을 분리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합친 유기 상을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 1.04 g(79%), MS(ES)  $m/z$  289.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0329] **실시예 5**

[0330] **2-알릴-6-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



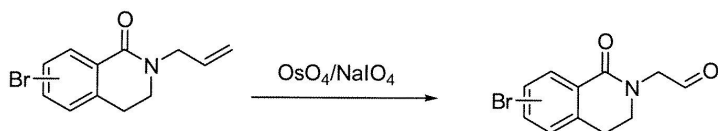
[0331]

[0332] 실시예 4에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-알릴-6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.23 g, 4.6 mmol) 및 4-플루오로벤젠 브롬산(2.6 g, 18 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 1.06 g(81%), MS(ES)  $m/z$  282.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0333] **실시예 6**



[0334] 2-(6-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드의 제조



[0335]

[0336] 2-(6-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(6a)

[0337] 0℃에서 테트라하이드로푸란 및 물 중 2-알릴-6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3.11 g, 12 mmol)의 용액을 나트륨 페리오데이트(7.5 g, 36 mmol)로 처리하고, 0℃에서 10분간 교반하고, 0℃에서 오스뮴(VIII) 테트라옥시드(수 중 4 중량% 용액, 1.5 mL)로 처리하고, 0℃에서 8시간 동안 교반하고, 물에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 40-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 2.74 g(87%), HRMS(ES) m/z 267.9966 [M + H]<sup>+</sup>.

[0338] 2-(7-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(6b)

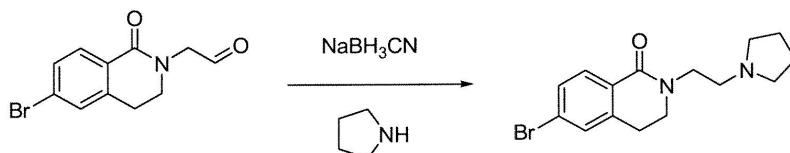
[0339] 6a에서 기재된 절차에 따르고 2-알릴-7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(2.2 g, 7.8 mmol)으로부터 출발하여, 1.17 g(56%)의 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. mp 95-96℃. MS(ES) m/z 266.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0340] 2-(5-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(6c)

[0341] 6a에서 기재된 절차에 따르고 2-알릴-5-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.97 g, 3.4 mmol)으로부터 출발하여, 0.74 g(80%)의 2-(5-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드를 연황색 오일로서 수득하였다. MS(ES) m/z 268.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0342] 실시예 7

[0343] 6-브로모-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

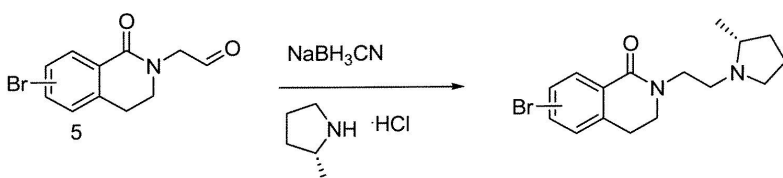


[0344]

[0345] 메탄올(40 mL) 중 2-(6-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(2.7 g, 11 mmol) 및 피롤리딘(1.24 mL, 16.5 mmol)의 교반 용액을 NaBH<sub>3</sub>CN(0.95 g, 16.5 mmol) 및 아세트산(1.44 mL, 27.5 mmol)로 실온에서 처리하고, 밤새 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 2.40 g(74%), MS(ES) m/z 323.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0346] 실시예 8

[0347] (R)-브로모 치환된-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



[0348]

[0349] (R)-6-브로모-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(8a).

[0350] 실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(6-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(2.60 g, 9.7 mmol), (R)-2-메틸피롤리딘 하이드로클로라이드(1.4 g, 11.6 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.0 mL, 11.6 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 2.70 g(83%),  $[\alpha]_D^{25} = -59.8^\circ$  (c = 메탄올 중 1.00); MS(ES) m/z 337.1  $[M + H]^+$ .

[0351] (R)-7-브로모-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(8b).

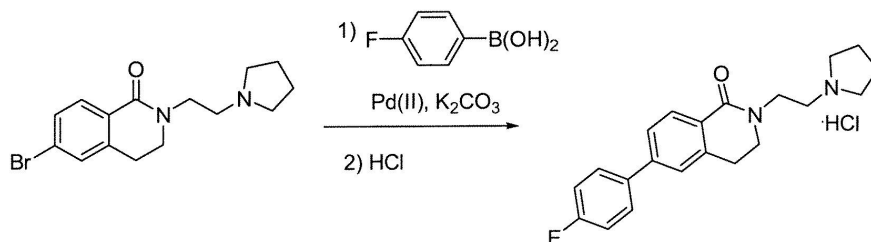
[0352] 실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(7-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(1.17 g, 4.4 mmol), (R)-2-메틸피롤리딘 하이드로클로라이드(0.63 g, 5.2 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.91 mL, 5.2 mmol)으로부터 출발하여, 0.59 g(40%)의 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha] = -48^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), MS(ES) m/z 337.1  $[M + H]^+$ .

[0353] (R)-5-브로모-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(8c).

[0354] 실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(5-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(0.35 g, 1.3 mmol), (R)-2-메틸피롤리딘 하이드로클로라이드(0.19 g, 1.6 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.27 mL, 1.6 mmol)으로부터 출발하여, 0.37 g(84%)의 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha] = -62^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), MS(ES) m/z 337.1  $[M + H]^+$ .

[0355] 실시예 9

[0356] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조

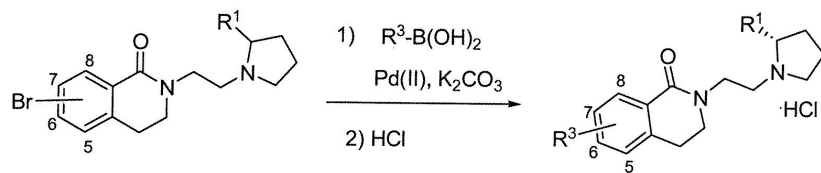


[0357]

[0358] 디옥산 중 6-브로모-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온( 0.12 g, 0.37 mmol) 및 4-플루오로벤젠 브롬산( 0.21 g, 1.5 mmol)의 용액을 디클로로비스(트리-*o*-톨릴포스핀)-팔라듐(II)(14 mg, 0.02 mmol), 탄산 칼륨(0.17 g, 0.93 mmol) 및 물로 처리하고, 90℃로 가열하고, 0.5시간 동안 90℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 1.0 N NaOH와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사이에 분배시켰다. 수성 상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 유기 상을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(13 g(77%)). 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 디에틸 에터 중 1.0 M HCl로 처리하고, 10분간 교반하고, 여과시켰다. 여과케이크를 디에틸 에터로 세척하고, 건조시키고, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하고(mp 207-209℃); NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. MS(ES) m/z 339.1; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>에 대한 계산값, 339.18672; 관찰값 (ESI,  $[M+H]^+$ ), 339.1869.

[0359] 실시예 10 내지 28

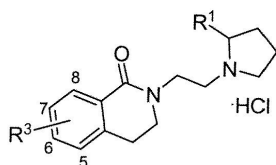
[0360] 아릴-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드 화합물의 제조



[0361]

[0362] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 적절한 브로모-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 목적하는 아릴 보론산  $R^3-B(OH)_2$ 을 사용하여, 표 I에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0363] [표 I]



[0364]

실시예 번호	R¹	R³	mp °C	[M+H]
10	H	6-(3,5-디플루오로페닐)	196-198	357.1
11	H	6-(2,4-디플루오로페닐)	225-226	357.2
12	H	6-(2-플루오로페닐)	211-213	339.2
13	H	6-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]	135-137	405.1
14	H	6-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]	209-210	405.1
15	H	6-(3-시아노페닐)	204-206	346.2
16	H	6-페닐	218-220	321.2
17	H	6-(3,4-디플루오로페닐)	179-180	357.1
18	H	6-(3-플루오로페닐)	182-184	339.2
19	H	6-(4-시아노페닐)	249-251	346.2
20	H	6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]	138-139	389.1
21	H	6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)	249-251	365.1
22	H	6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]	243-244	389.1
23	H	6-(4-메톡시페닐)	224-225	351.1
24	H	메틸 6-(4-벤조에이트)	118-120	379.1
25 <sup>a</sup>	(R)CH₃	메틸 6-(4-벤조에이트)	224-226	393.2
26 <sup>b</sup>	(R)CH₃	7-(4-시아노페닐)	205-207	360.2
27 <sup>c</sup>	(R)CH₃	5-(3-시아노페닐)	203-205	360.2
28 <sup>d</sup>	(R)CH₃	5-(4-시아노페닐)	포말	360.2

<sup>a</sup>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36.0 ° (메탄올 중 1.00%)

<sup>b</sup>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.0 ° (메탄올 중 1.00%)

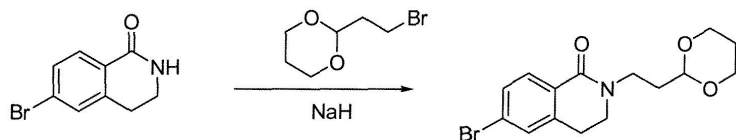
<sup>c</sup>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -47.0 ° (메탄올 중 1.00%)

<sup>d</sup>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -40.0 ° (메탄올 중 1.00%)

[0365]

**실시예 29**

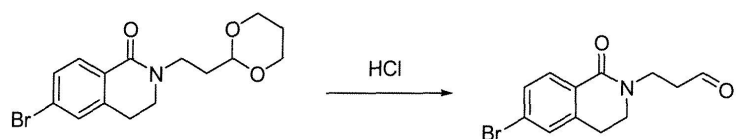
**2-(2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)-6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실온에서, 질소 하에 DMF 중 나트륨 하이드라이드(광유 중 60% 분산액, 0.54 g, 13.6 mmol)의 현탁액을 DMF 중 6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(2.05 g, 9.1 mmol)의 용액으로 15분에 걸쳐 적가 처리하고, 실온에서 20분간 교반하고, 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥산(1.84 mL, 13.6 mmol)으로 처리하고, 16시간 동안 교반하고, 물과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  사이에 분배시켰다. 수성 상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합친 유기 상 및 추출물을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다. 3.0 g(97%), MS(ES)  $m/z$  340.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**실시예 30**

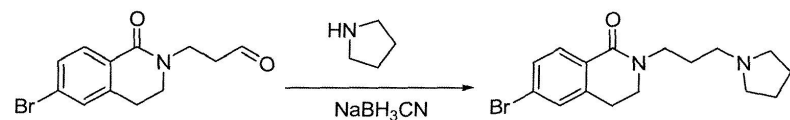
**3-(6-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판알의 제조**



디옥산 중 2-(2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)-6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3.0 g, 8.8 mmol)의 용액을 실온에서 12 N HCl(17 mL)로 적가 처리하고, 60°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 추출물을 순차적으로 염수 및 물로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 메틸렌 클로라이드 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하고(2.08 g(84%), mp 93-94°C), NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

**실시예 31**

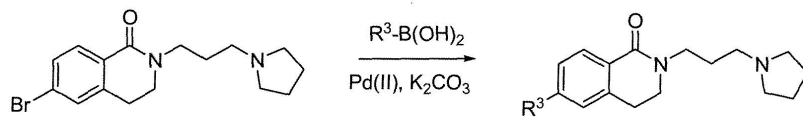
**6-브로모-2-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



메탄올 중 3-(6-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로판알(0.75 g, 2.7 mmol) 및 피롤리딘(0.28 mL, 3.4 mmol)의 교반 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.25 g, 4.0 mmol) 및 아세트산(0.38 mL, 6.6 mmol)으로 실온에서 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 1.0 N NaOH로 희석하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합친 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 0.48 g(54%), MS(ES)  $m/z$  337.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

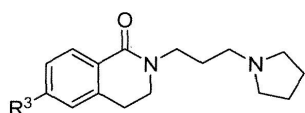
**실시예 32 및 33**

**6-아릴-2-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드 화합물의 제조**



실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-브로모-2-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 목적하는 아릴 보론산을 사용하여, 표 II에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

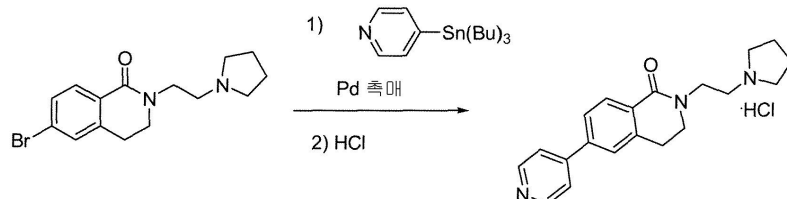
[표 II]



실시예 번호	R <sup>3</sup>	mp °C	[M+H]
32	4-시아노페닐	192-193	360.2
33	3-시아노페닐	175-176	360.2

**실시예 34**

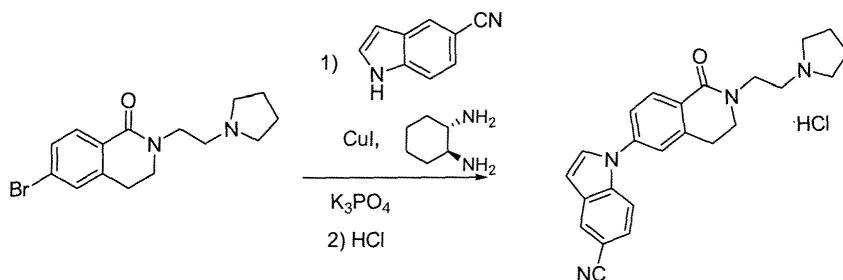
**6-피리딘-4-일-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조**



90℃에서 톨루엔 중 6-브로모-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온( 0.15 g, 0.46 mmol) 및 4-트리부틸스테인 피리딘(0.68 g, 1.9 mmol)의 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(27 mg, 0.02 mmol)으로 처리하고, 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 1 N NaOH로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성(etheral) HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 36 mg, mp 216-218℃; MS(ES) m/z 322.1; 36 mg HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O + H<sup>+</sup>에 대한 계산값 322.19139; 관찰값 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), 322.1926.

**실시예 35**

**1-[1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]-1H-인돌-5-카보니트릴 하이드로클로라이드의 제조**



[0391]

[0392]

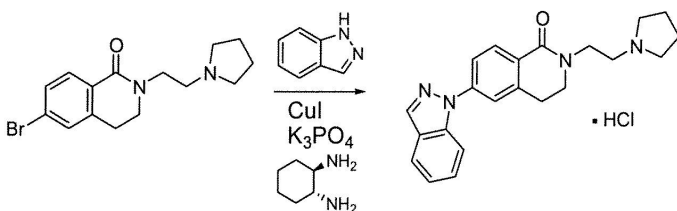
디옥산 중 6-브로모-2-[(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.1 g, 0.31 mmol), 5-시아노인돌(44 mg, 0.31 mmol), 구리(I) 요오다이드(5.9 mg, 0.031 mmol), 트랜스-1,2-사이클로헥산디아민(7.1 mg, 0.062 mmol), 칼륨 포스페이트(0.14 g, 0.65 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 185℃에서 1시간 동안 CEM 마이크로파 오븐에서 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결합된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 47.5 mg(37%), mp 215-217℃; MS(ES) m/z 385.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0393]

### 실시예 36

[0394]

### 6-(1H-인다졸-1-일)-2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



[0395]

[0396]

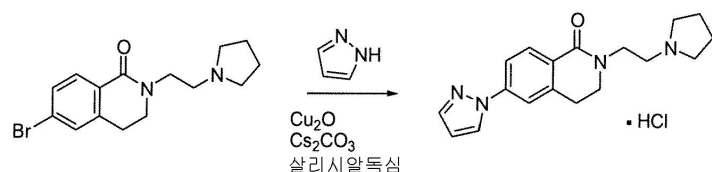
DMF(120 mL) 중 6-브로모-2-[(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.08 g, 0.25 mmol), 인다졸(58 mg, 0.5 mmol), 구리(I) 요오다이드(3.5 mg, 0.025 mmol), 트랜스-1,2-사이클로헥산디아민(5.6 mg, 0.049 mmol), 칼륨 포스페이트(0.11 g, 0.52 mmol)의 혼합물을 110℃에서 18시간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결합된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물 31 mg(43%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 185-186℃, HRMS(ES) m/z 361.2027 [M + H]<sup>+</sup>.

[0397]

### 실시예 37

[0398]

### 6-(1H-피라졸-1-일)-2-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



[0399]

[0400]

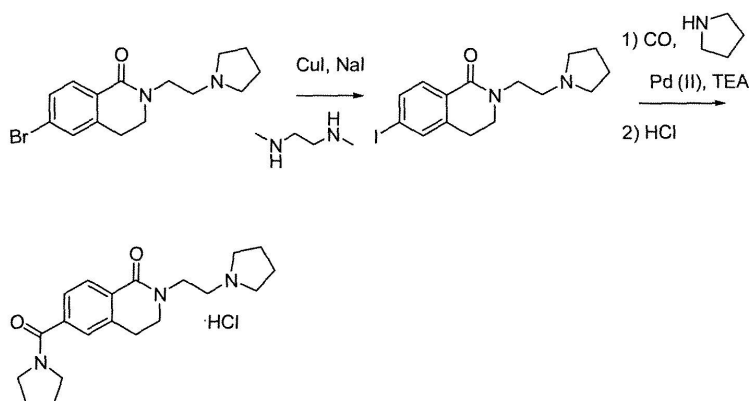
아세트니트릴(15 mL) 중 6-브로모-2-[(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.10 g, 0.31 mmol), 피라졸(42 mg, 0.62 mmol), 산화구리(I)(4.4 mg, 0.031 mmol), 살리시알독심(8.5 mg, 0.062



mmol), 탄산 세슘(0.2 g, 0.62 mmol)의 혼합물을 82℃에서 24시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물 30 mg(66%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 174-175℃, HRMS(ES) m/z 311.1869 [M + H]<sup>+</sup>.

#### [0401] 실시예 38

#### [0402] 6-(피롤리딘-1-일카보닐)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



#### [0403] 단계 1: 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

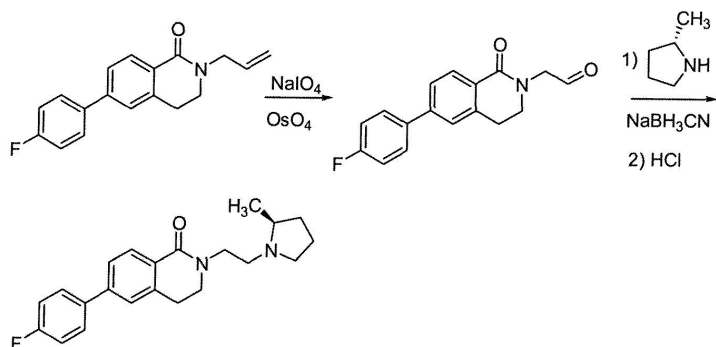
[0404] 6-브로모-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.42 g, 13 mmol), 구리(I) 요오다이드(0.25 g, 1.3 mmol), N,N-디메틸에틸렌디아민(0.03 mL, 2.6 mmol), 나트륨 요오다이드(0.38 g, 26 mmol), 디옥산 및 DMF의 용액을 80℃에서 2일 동안 압력관에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 0.32 g(70%)을 무색 오일로서 수득하고(MS(ES) m/z 371 [M + H]<sup>+</sup>); 소량의 2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 투명 오일로서 수득하였다(MS(ESI) m/z 245.1).

#### [0405] 단계 2: 6-(피롤리딘-1-일카보닐)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온

[0406] DMF 중 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.1 g, 0.27 mmol), 피롤리딘(0.44 mL, 5.4 mmol), 디클로로비스(트리-페닐-포스핀)팔라듐(II)(9 mg, 0.01 mmol), 트리에틸아민(0.13 mL, 0.88 mmol)의 혼합물을 일산화 탄소로 20분간 퍼징하고, 16시간 동안 90℃로 밀봉관에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 60.8 mg(60%), mp 194-196℃; MS(ES) m/z 342.2; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>에 대한 계산값, 342.21760; 관찰값 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), 342.2181.

#### [0407] 실시예 39

[0409] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



[0410]

[0411] 단계 1: 2-(6-(4-플루오로페닐)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드

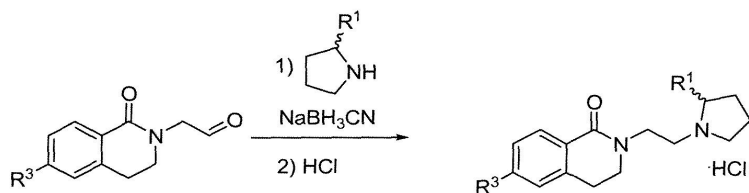
[0412] 실시예 6에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하여 2-알릴-6-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.06 g, 3.6 mmol)을 출발 물질로서 사용하여, 표제 생성물을 97% 수율로 무색 오일로서 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0413] 단계 2: 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-[(2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0414] 메탄올 중 2-(6-(4-플루오로페닐)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(0.1 g, 0.35 mmol) 및 (S)-2-메틸피롤리딘(0.03 g, 0.35 mmol)의 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(33 mg, 0.53 mmol) 및 아세트산(0.042 mL, 0.88 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 1 N NaOH로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. mp 244-247°C,  $[\alpha]_D^{25} = +37.0^\circ$  (c = 메탄올 중 1.00); MS(ES) m/z 353.1; HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>에 대한 계산값, 353.20237; 관찰값 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), 353.2024.

[0415] 실시예 40 내지 42

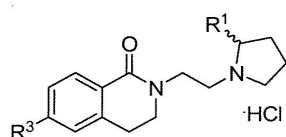
[0416] 6-(치환된)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드 화합물의 제조



[0417]

[0418] 실시예 39의 단계 2에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하여 적절한 아세트알데히드 및 목적 피롤리딘을 사용하여, 표 III에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0419] [표 III]



[0420]

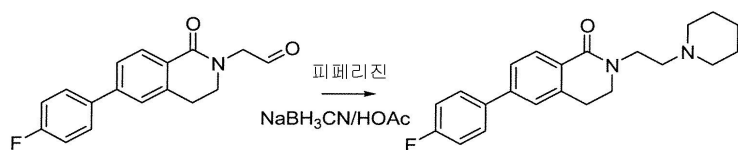


실시예 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	mp °C	[M+H]	[α] <sub>D</sub> <sup>25*</sup>
40	(R)CH <sub>3</sub>	4-플루오로페닐	236-238	353.1	-33.0
41	(S)CH <sub>3</sub>	4-시아노페닐	268-271	360.2	+39.0
42	(R)CH <sub>3</sub>	4-시아노페닐	268-270	360.1	-39.0

\*메탄올 중 1%

### 실시예 43

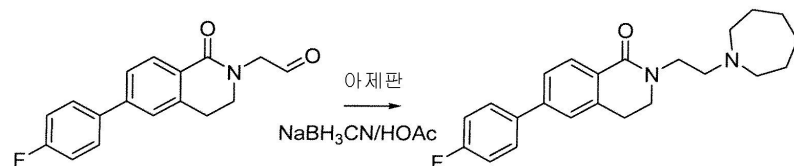
#### 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-피페리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



실시예 39의 단계 2에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(6-(4-플루오로페닐)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(0.1 g, 0.35 mmol) 및 피페리딘(0.035 mL, 0.35 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 61 mg(44%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 241-243°C; HRMS(ES) m/z 353.2025 [M + H]<sup>+</sup>.

### 실시예 44

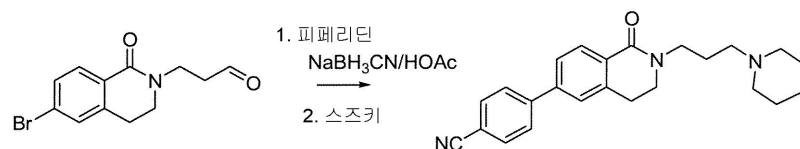
#### 2-(2-아제판-1-일에틸)-6-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



실시예 39의 단계 2에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(6-(4-플루오로페닐)-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(0.1 g, 0.35 mmol) 및 피페리딘(0.04 mL, 0.35 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 79 mg(56%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 215-217°C; HRMS(ES) m/z 367.2181 [M + H]<sup>+</sup>.

### 실시예 45

#### 4-[1-옥소-2-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴 하이드로클로라이드의 제조



#### 단계 1: 6-브로모-2-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2h)-온

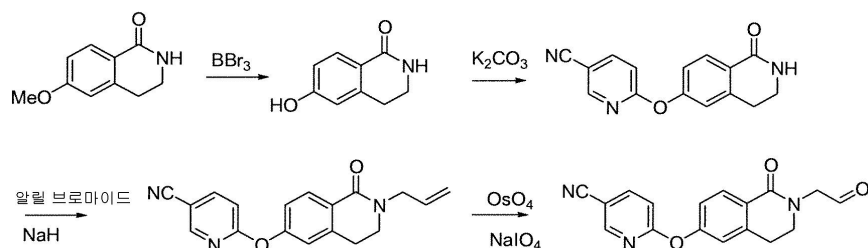
실시예 31에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 피페리딘(0.12 mL, 1.2 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 0.26 g(70%)을 투명 오일로서 수득하였다. MS(ES) m/z 351.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0436] 단계 2: 4-[1-옥소-2-(3-피페리딘-1-일프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0437] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-브로모-2-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.18 g, 0.5 mmol) 및 4-시아노벤젠 브롬산(0.3 g, 2.0 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 0.1 g(48%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 249-250°C; HRMS(ES) m/z 374.2232 [M + H]<sup>+</sup>.

[0438] 실시예 46

[0439] 6-(1-옥소-2-(2-옥소에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)니코티노니트릴의 제조



[0440]

[0441] 단계 1: 6-하이드록시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0442] -78°C에서 디클로로메탄 중 6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(2.58 g, 14 mmol)의 용액을 삼불화 붕소(2.7 mL, 28 mmol)로 처리하고, 실온으로 밤새 가온시키고, 냉수로 급냉시키고, 에틸 아세이트로 추출하였다. 합친 추출물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0-15% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. 1.8 g(75%), mp 204-206°C; MS(ES) m/z 162.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0443] 단계 2: 6-(1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)니코티노니트릴

[0444] DMF 중 (6-하이드록시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.4 g, 2.4 mmol) 및 탄산 칼륨(0.85 g, 6.0 mmol)의 용액을 2-클로로-피리딘-5-카보니트릴(0.68 g, 4.8 mmol)로 처리하고, 90°C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 0.42 g(65%), mp 192-194°C; MS(ES) m/z 266.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0445] 단계 3: 6-(2-알릴-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)-니코티노니트릴

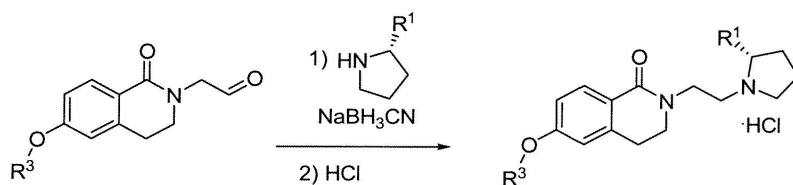
[0446] 0°C에서 DMF 중 나트륨 하이드라이드(광유 중 60% 분산액, 0.13 g, 3.2 mmol)의 현탁액을 DMF 중 6-(1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)니코티노니트릴(0.56 g, 2.1 mmol)의 용액으로 처리하고, 0°C에서 30분간 교반하고, 알릴 브로마이드(0.27 mL, 3.2 mmol)로 처리하고, 0°C에서 5시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0-5% 메탄올)로 정제하여 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 0.53 g(82%), MS(ES) m/z 306.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0447] 단계 4: 6-(1-옥소-2-(2-옥소에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)니코티노니트릴

[0448] 0°C에서 THF 및 물 중 6-(2-알릴-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)니코티노니트릴(0.53 g, 1.7 mmol)의 용액을 나트륨 페리오데이트(1.1 g, 6 mmol)로 처리하고, 0°C에서 10분간 교반하고, 오스뮴(VIII) 테트라옥사이드(4 wt. % 수 중 용액, 0.75 mL)로 처리하고, 0°C에서 8시간 동안 교반하고, 물에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 0.40 g(74%), MS(ES) m/z 308.1 [M + H]<sup>+</sup>.

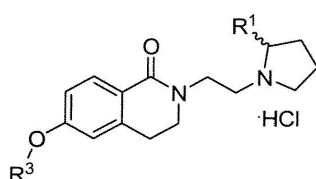
실시예 47 내지 52

6-아릴옥시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 39의 단계 2에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 적절한 6-아릴옥시-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 목적하는 피롤리딘을 사용하여, 표 IV에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[표 IV]

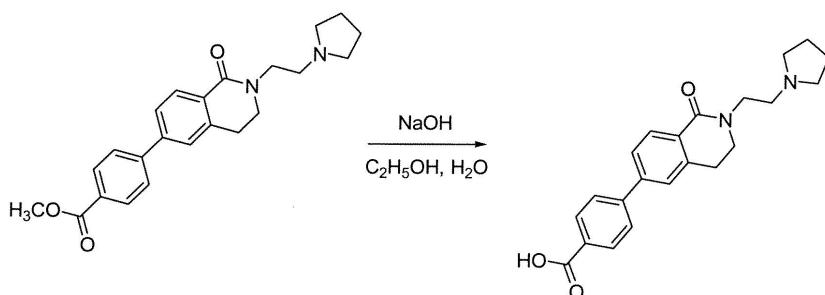


실시예 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	mp °C	[M+H]	[α] <sub>D</sub> <sup>25*</sup>
47	H	5-시아노피리딘-2-일	189-190	363.1	--
48	(R)CH <sub>3</sub>	5-시아노피리딘-2-일	184-185	377.2	-33.0
49	(R)CH <sub>3</sub>	4-시아노페닐	254-255	376.2	-33.0
50	H	4-시아노페닐	146-147	362.2	---
51	(R)CH <sub>3</sub>	6-시아노피리딘-3-일	218-220	377.2	-34.0
52	H	6-시아노피리딘-3-일	203-205	363.2	---

\*메탄올 중 1%

실시예 53

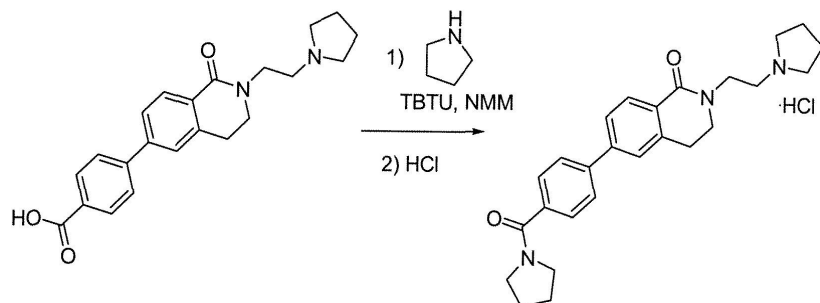
4-{1-옥소-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}벤조산의 제조



실온에서 에탄올 중 메틸 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-벤조에이트(1.74 g, 4.6 mmol)의 용액을 수 중 수산화 나트륨(0.36 g, 9.2 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 2N HCl을 사용하여 pH 7.0로 중화시키고, 여과하였다. 여과케이크를 물로 세척하고, 78℃에서 진공 하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 1.60 g(96%), mp 247-249℃; MS(ES) m/z 365.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0461] 실시예 54

[0462] 6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조

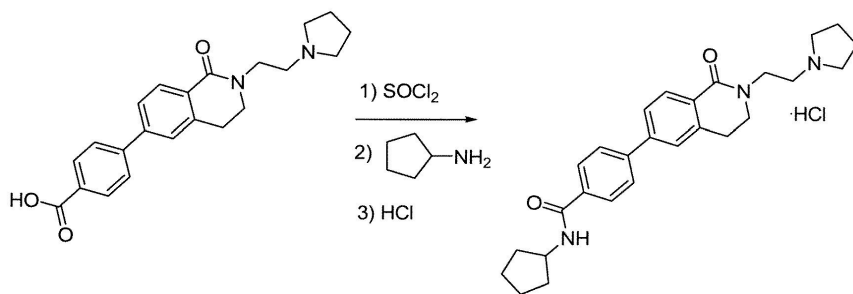


[0463]

[0464] 1,2-디클로로에탄 및 DMF 중 4-{1-옥소-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}벤조산(0.12 g, 0.33 mmol)의 교반 용액을 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)(0.13 g, 0.39 mmol), N-메틸모폴린(NMM)(0.18 mL, 1.6 mmol) 및 피롤리딘(0.03 mL, 0.36 mmol)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 순차로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결합된 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 62.5 mg(42%), mp 245-248°C; MS(ES) m/z 418.1; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>에 대한 계산값, 418.24890; 관찰값 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), 418.2492.

[0465] 실시예 55

[0466] N-사이클로펜틸-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드의 제조



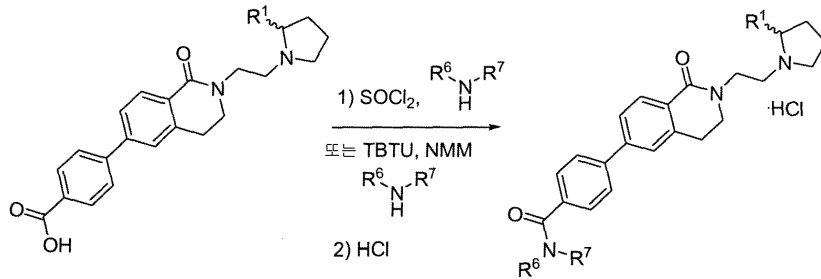
[0467]

[0468] 티오닐 클로라이드(3 mL) 및 4-(1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산(0.10 g, 0.27 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 그 고체를 THF에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 사이클로펜틸아민(0.03 mL, 0.3 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1 N NaOH로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 순차로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결합된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 56.8 mg(44%), mp 258-260°C; MS(ES) m/z 432.2; HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>에 대

한 계산값, 432.26455; 관찰값 (ESI,  $[M+H]^+$ ), 432.2649.

[0469] 실시예 56 내지 82

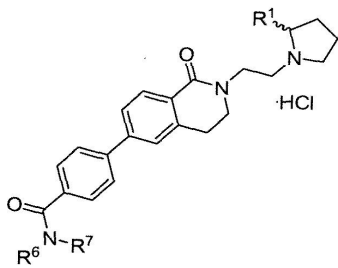
[0470] N-치환된-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조



[0471]

[0472] 실시예 54 및 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 적절한 벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 V에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. 표 V에서, 모든 광학적 회전 값은 메탄올 중 1.0% 용액을 사용하여 수득하였다.

[0473] [표 V]



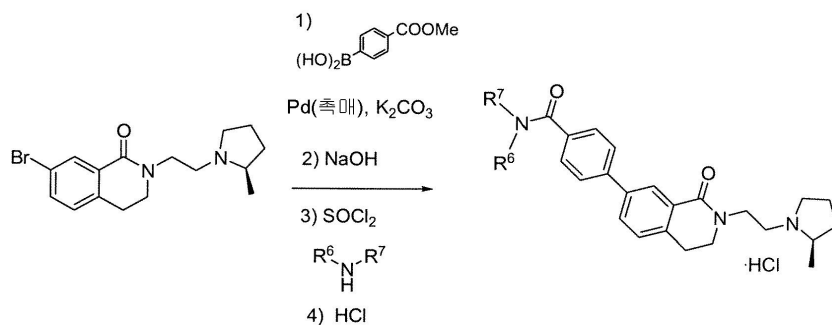
[0474]

실시예 번호	R <sup>1</sup>	NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup>	mp °C	[M+H]	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> °
56	H	디메틸아민	252-254	392.1	--
57	H	사이클로프로필아민	222-224	404.1	--
58	H	에틸아민	255-257	392.1	--
59	H	메틸아민	235-236	378.1	--
60	H	사이클로프로필메틸아민	216-218	418.1	--
61	H	이소프로필아민	257-259	406.1	--
62	H	디에틸아민	177-178	420.1	--
63	H	사이클로부틸아민	255-258	418.1	--
64	H	아제티딘	229-230	404.2	--
65	(R)CH <sub>3</sub>	디에틸아민	221-222	434.3	-32
66	(R)CH <sub>3</sub>	피롤리딘	243-244	432.3	-33
67	H	NH <sub>2</sub>	268-270	364.2	-
68	H	2-플루오로에틸아민	215-216	410.1	-
69	H	2-메톡시에틸아민	178-180	422.1	-
70	H	2-아미노에틸 이소프로필 에터	164-166	450.3	-
71	H	2-페녹시에틸아민	123-130	484.2	-
72	H	2-에톡시에틸아민	193-195	436.2	-
73	(R)CH <sub>3</sub>	사이클로프로필메틸아민	188-190	432.3	-28
74	(R)CH <sub>3</sub>	사이클로부틸아민	210-211	432.3	-24
75	(R)CH <sub>3</sub>	에틸아민	228-230	406.3	-28
76	(R)CH <sub>3</sub>	사이클로프로필아민	255-257	418.3	-31
77	(R)CH <sub>3</sub>	이소프로필아민	188-189	420.3	-31
78	(R)CH <sub>3</sub>	메틸아민	258-260	392.3	-30
79	H	피페리딘	240-241	432.2	-
80	(R)CH <sub>3</sub>	사이클로펜틸아민	260-262	446.2	-31
81	H	(S)-2-메틸피롤리딘	171-172	432.2	50
82	H	(R)-2-메틸피롤리딘	170-171	432.2	-46

\*메탄올 중 1%

실시예 83 내지 86

N-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드 하이  
드로클로라이드 화합물의 제조



**단계 1: (R)-메틸 4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤조에이트.**

실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-7-브로모-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.85 g, 2.5 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 0.8 g(81%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 259-260 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -7^\circ$ ; HRMS(ES) m/z 393.2180  $[M + H]^+$ .

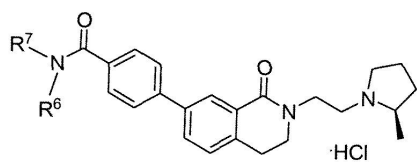
**단계 2: (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤조산.**

실시예 53에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-메틸 4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤조에이트(0.74 g, 1.9 mmol)를 사용하여, 표제 화합물 0.63 g(89%)을 백색 포말로서 수득하였다. MS(ES) m/z 377.2  $[M + H]^+$ .

**단계 3: N-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물**

실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 VI에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석에 의해 확인하였다. 표 VI에서, 모든 광학적 회전 값은 메탄올 중 1.0% 용액을 사용하여 수득하였다.

[표 VI]



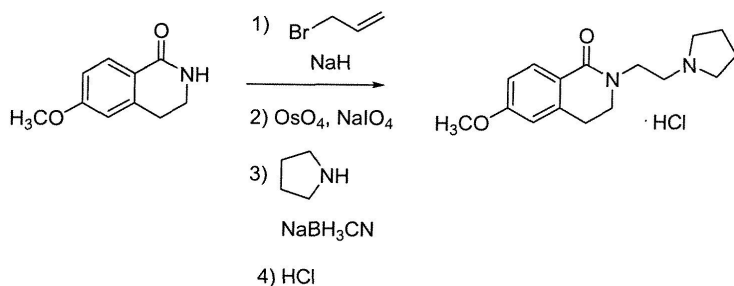
실시예 번호	NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup>	mp °C	[M+H]	$[\alpha]_D^{25*}$
83	메틸아민	262-263	392.2	-13
84	에틸아민	포말	406.3	-7
85	이소프로필아민	248-250	420.3	--
86	피롤리딘	214-215	432.3	-5

\*메탄올 중 1%

**실시예 87**



[0491] 6-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



[0492]

[0493] 단계 1: 2-알릴-6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0494] 실시예 3에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (1.0 g, 5.6 mmol)을 사용하여, 1.2 g(79%)의 2-알릴-6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 연황색 오일로서 수득하였다. MS(ES)  $m/z$  218.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0495] 단계 2: 2-(6-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드

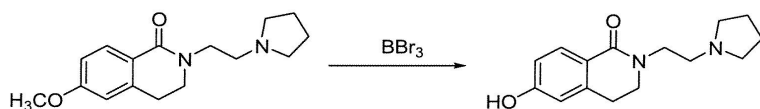
[0496] 실시예 6에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-알릴-6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.80 g, 8.3 mmol)을 사용하여, 1.27 g(70%)의 2-(6-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드를 백색 포말로서 수득하였다. MS(ES) 220.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0497] 단계 3: 6-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0498] 실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(6-메톡시-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(1.26 g, 5.8 mmol)를 사용하여, 1.6 g(100%)의 6-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 백색 고체로서 수득하고(mp 201-202°C), NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. HRMS(ES)  $m/z$  275.1756  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0499] 실시예 88

[0500] 6-하이드록시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2h)-온의 제조

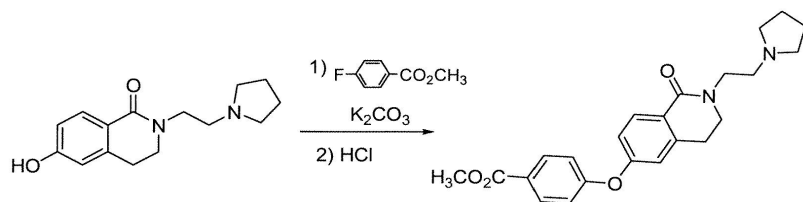


[0501]

[0502] -78°C에서 디클로로메탄 중 6-하이드록시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.97 g, 7.6mmol)의 용액을 삼불화 붕소(1.43 mL, 15 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 메탄올로 급냉시키고, pH 7로 중화시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 추출물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0-15% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 연갈색 고체로서 수득하고(1.75 g(89%), mp 205-207°C); NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. MS(ES)  $m/z$  259.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0503] 실시예 89

[0504] 메틸 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤조에이트 하이드로클로라이드의 제조



[0505]

[0506]

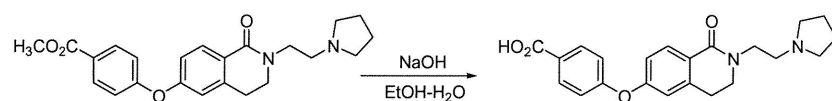
실시예 44에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-하이드록시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.2 g, 4.9 mmol) 및 메틸 4-플루오로벤조에이트(3.1 mL, 24.5 mmol)를 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. mp 215-216°C; MS(ES) m/z 395.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0507]

#### 실시예 90

[0508]

#### 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)벤조산의 제조



[0509]

[0510]

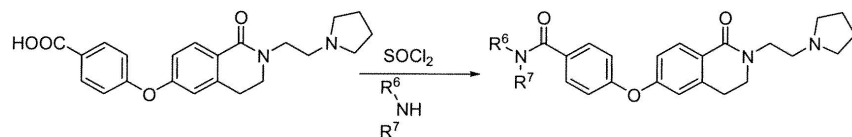
실시예 53에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 메틸 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤조에이트(0.38 g, 1.3 mmol)를 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 0.40 g(74%), mp 99-100°C; MS(ES) m/z 379.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0511]

#### 실시예 91 내지 99

[0512]

#### N-치환된-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤즈아미드의 제조



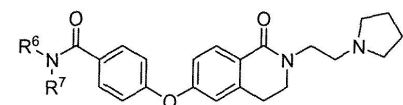
[0513]

[0514]

실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 VII에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0515]

[표 VII]



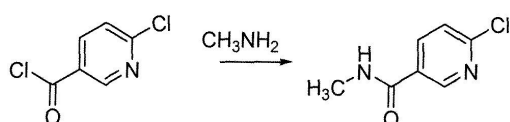
[0516]

실시예 번호	NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup>	mp °C	[M+H]
91	NH <sub>2</sub>	포말	380.2
92	메틸아민	235-236	392.2
93	에틸아민	215-216	408.3
94	이소프로필아민	223-224	422.3
95	N,N-디메틸아민	포말	408.3
96	N,N-디에틸아민	포말	436.3
97	사이클로부틸아민	236-237	432.3
98	피롤리딘	포말	434.3
99	사이클로프로필아민	227-228	420.2

[0517]

[0518] 실시예 100

[0519] 6-클로로-N-메틸니코틴아미드의 제조

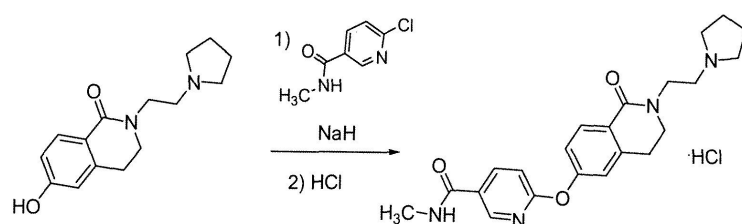


[0520]

[0521] 실온에서 메틸렌 클로라이드 중 6-클로로니코티닐 클로라이드(5.22 g, 30 mmol)의 용액을 메틸아민(THF 중 2.0 M, 22 mL, 45 mmol)으로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여과하였다. 농축 후, 여액을 여과하였다. 여과케이크를 에틸 에터로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 4.6 g(90%), MS(ES) m/z 169.0 [M - H]<sup>-</sup>.

[0522] 실시예 101

[0523] N-메틸-6-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)니코틴아미드 하이드로클로라이드의 제조

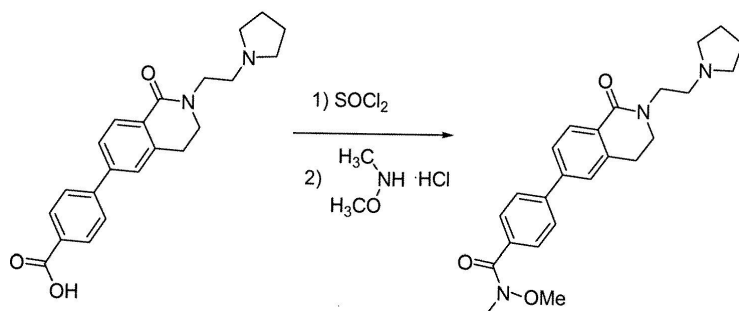


[0524]

[0525] 실온에서 DMF 중 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.06 g, 5.4 mmol)의 현탁액을 15 분에 걸쳐 DMF 중 6-하이드록시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.2 g, 2.7 mmol)의 용액으로 적가 처리하고, 실온에서 30분간 교반하고, DMF 중 6-클로로-N-메틸니코틴아미드의 용액으로 처리하고, 100°C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유한 메틸렌 중 0-15% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에 터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고(30 mg(10%), mp 228-230°C); NMR 및 질량 스펙 트럼 분석으로 확인하였다. MS(ES) m/z 395.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0526] 실시예 102

[0527] N-메톡시-N-메틸-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드의 제조

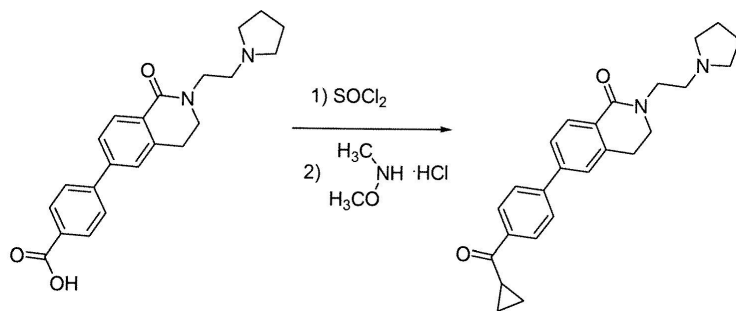


[0528]

[0529] 티오닐 클로라이드 중 4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산 (0.2 g, 0.55 mmol)의 현탁액을 환류 온도에서 90분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 그 잔류물을 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (64 mg, 5.8 mmol)로 처리하고, 30분간 교반하고, 트리에틸아민(0.2 g, 1.4 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 순차로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(0.14 g(63%))로서 수득하였다. 그 오일을 에탄올에 용해시키고, 백색 고체로서의 그의 하이드로클로라이드 염으로 제조하였다. mp 190-191℃; MS(ES) m/z 408.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0530] 실시예 103

[0531] 6-[4-(사이클로프로필카보닐)페닐]-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



[0532]

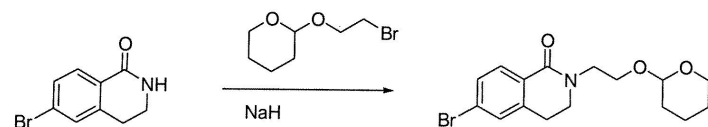
[0533] 0℃에서 무수 THF 중 N-메톡시-N-메틸-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드(0.14 g, 0.34 mmol)의 용액을 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드(2.0 mL, THF 중 0.5 M 용액)로 처리하고, 실온으로 천천히 가온시키고, 밤새 교반하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급냉시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메틸렌 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 아민이 결여된 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 오일 상을 에탄올에 용해시키고, 에터성 HCl로 처리하고, 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물 백색 고체로서 수득하였다. 48.4 mg(33%), mp 244-246℃; MS(ES) m/z 389.2; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>에 대한 계산값, 389.22235; 관찰값 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), 389.2228.

[0534] 실시예 104

[0535] 6-브로모-3,4-디하이드로-2-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)이소퀴놀린-1-온의 제조

[0536]

[0537]



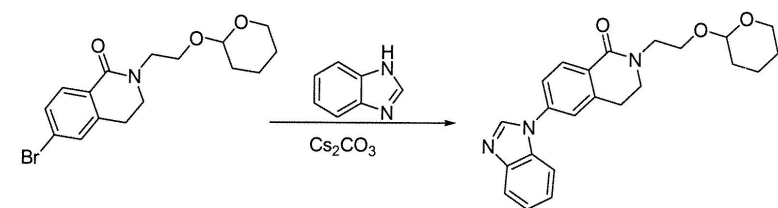
0℃에서 DMF 중 6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1-온(0.36 g, 1.6 mmol)의 용액을 나트륨 하이드라이드(광유 중 60% 분산액, 0.15 g, 4 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하고, 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란(0.26 mL, 1.7 mmol)으로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 염수, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카, 석유 에터/에틸 아세테이트 2:8)로 정제하여 표제 화합물을 87% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.27 (s, 1H); 4.59 (bs, 1H); 4.02-3.41 (m, 6H); 3.02-2.90 (m, 2H); 1.89-1.39 (m, 8H). LCMS(ESI) m/z 355.5 [M + H]<sup>+</sup>.

[0538] 실시예 105

[0539] 6-벤조이미다졸-1-일-2-[2-(테트라하이드로피란-2-일옥시)에틸]-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온의 제조

[0540]

[0541]



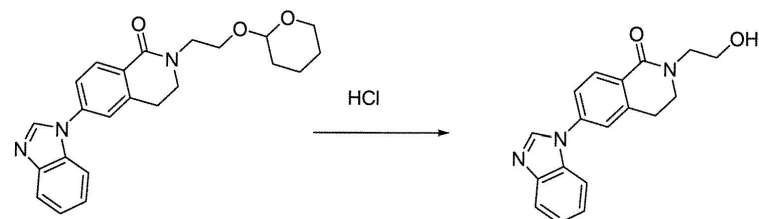
DMF 중 6-브로모-3,4-디하이드로-2-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)이소퀴놀린-1-온(0.354 g, 1.0 mmol)의 용액을 탄산 세슘(0.446 g, 2.1 mmol) 및 벤조이미다졸(0.141 g, 1.2 mmol)로 처리하고, 150℃에서 72 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에터로 희석하였다. 상들을 분리시켰다. 유기 상을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카, 석유 에터/에틸 아세테이트 1:9, 그 후 디클로로메탄/메탄올 99:1)로 정제하여 표제 화합물을 48% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.92-7.84 (m, 1H); 7.71-7.47 (m, 2H); 7.43-7.30 (m, 3H); 4.63 (bs, 1H); 4.06-3.64 (m, 6H); 3.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H); 1.89-1.33 (m, 8H). LCMS(ESI) m/z 392.5 [M + H]<sup>+</sup>.

[0542] 실시예 106

[0543] 6-벤조이미다졸-1-일-2-[2-(하이드록시에틸)-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온의 제조

[0544]

[0545]

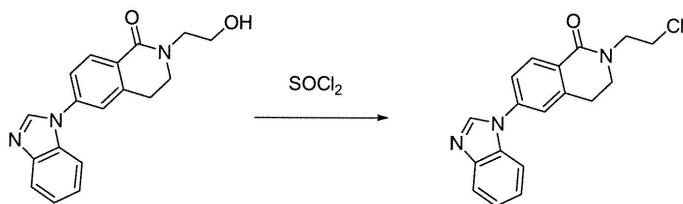


에탄올 중 6-벤조이미다졸-1-일-2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(0.2 g, 0.5 mmol)의 용액을 12N HCl(0.5 mL)로 처리하고, 3시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아

세테이트로 추출하였다. 합친 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유(petroleum) 에터/에틸 아세테이트 2:8)로 정제하여 표제 화합물을 95% 수율로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.6 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H); 8.18 (bs, 1H); 7.95-7.88 (m, 1H); 7.66-7.52 (m, 2H); 7.45-7.35(m, 3H); 3.99-3.80 (m, 6H); 3.18 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H); 1.64 (s, 1 OH). LCMS ESI  $m/z$  308.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### [0546] 실시예 107

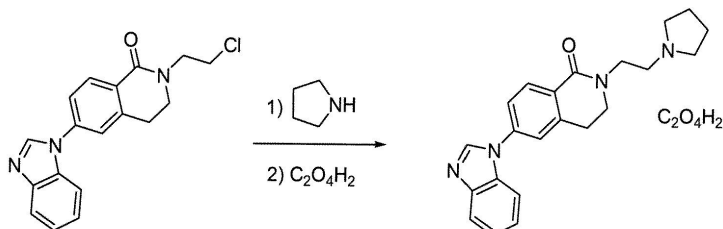
#### [0547] 6-(1H-벤조이미다졸-1-일)-2-(2-클로로에틸)-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온의 제조



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  및 DMF 중 6-벤조이미다졸-1-일-2-[2-(하이드록시-에틸)]-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(243 mg, 0.79 mmol)의 용액을 티오닐 클로라이드(0.17 mL, 2.4 mmol)로 처리하고, 환류 온도에서 15분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 건조 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS(ESI)  $m/z$  326.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### [0550] 실시예 108

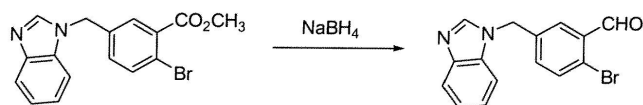
#### [0551] 6-(1H-벤조이미다졸-1-일)-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 푸마레이트 염의 제조



6-(1H-벤조이미다졸-1-일)-2-(2-클로로에틸)-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(220 mg) 및 피롤리딘의 혼합물을 슈렌크 관에서  $110^\circ\text{C}$ 로 2시간 동안 가열하였다. 과량의 아민을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄:메탄올 95:5)로 정제하여 아민이 결여된 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 그 오일을 메틸렌 클로라이드 및 메탄올에 용해시키고, 푸마르산으로 처리하고, 30분간 교반하고, 여과하였다. 여과케이크를 에터로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.62 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 6.57 (s, 2 H), 3.68 (m, 4 H), 3.10 (t, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 1.74 (m, 4 H). LCMS(ESI)  $m/z$  361.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### [0554] 실시예 109

#### [0555] 5-(벤조이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤zal데히드의 제조



[0556]

[0557]

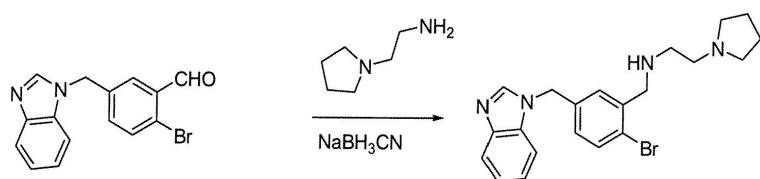
t-부탄올 중 메틸 5-(벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤조에이트(4.0 g, 11.6 mmol)의 현탁액을 질소 하에 나트륨 보로하이드라이드(0.87 g, 23.2 mmol)로 처리하고, 환류 온도에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 분산시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄/메탄올 2.5%)로 정제하여 표제 화합물을 67% 수율로 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 318.3 [M + H]<sup>+</sup>.

[0558]

# 실시예 110

[0559]

## [(5-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤질]-(2-피롤리딘-1-일-에틸)아민의 제조



[0560]

[0561]

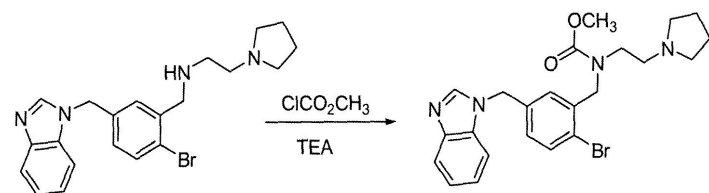
에탄올 중 5-(벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤즈알데히드(1.0 g, 3.2 mmol)의 용액을 1-(2-아미노에틸)피롤리딘(439  $\mu$ L, 3.5 mmol), 그 후 아세트산(399  $\mu$ L, 7 mmol)으로 처리하고, 0°C로 냉각시키고, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.29 g, 4.7 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고 및 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 분산시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄/메탄올/ 암모늄 하이드록사이드 9.5:0.5:0.05)로 정제하여 표제 화합물을 77% 수율로 수득하였다. (<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.96(s, 1H); 7.82(m, 1H); 7.47(d, 1H); 7.36(d, 1H); 7.27(m, 3H); 6.89(dd, 1H); 5.32(s, 2H); 3.84(s, 2H); 2.79-2.46(m, 8H); 1.81(m, 4H). LCMS(ESI) m/z 414.3 [M + H]<sup>+</sup>.

[0562]

# 실시예 111

[0563]

## [(5-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤질]-(2-피롤리딘-1-일-에틸)카바산 메틸 에스터의 제조



[0564]

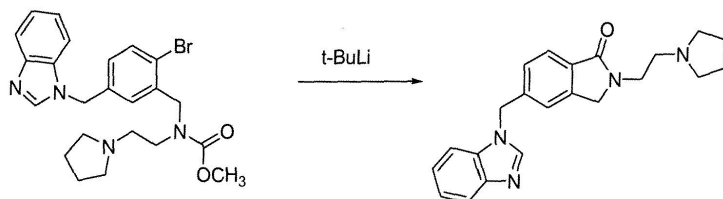
[0565]

-5°C에서 질소 하에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 [(5-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤질]-(2-피롤리딘-1-일-에틸)아민(0.285 g, 0.69 mmol) 및 트리에틸아민(TEA)(114  $\mu$ L, 0.82 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 메틸클로로포르메이트(54  $\mu$ L, 0.69 mmol)로 처리하고, -5°C에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 분산시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 77% 수율로 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 472.4 [M + H]<sup>+</sup>.



[0566] 실시예 112

[0567] 5-(1H-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-(2-피롤리딘-1-일-에틸)이소인돌린-1-온의 제조

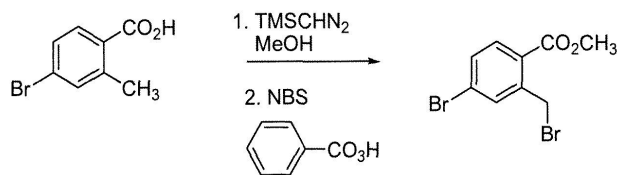


[0568]

[0569] -90℃에서 질소 하에 THF 중 [(5-벤즈이미다졸-1-일메틸)-2-브로모벤질]-(2-피롤리딘-1-일-에틸)카바산 메틸 에스터(0.095 g, 0.2 mmol)의 용액을 t-부틸리튬(298  $\mu$ L, 펜탄 중 1.5 M)으로 적가 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 5% NaHCO<sub>3</sub>에 분산시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(실리카, 디클로로메탄:메탄올 8:2) 표제 생성물을 15% 수율로 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. LCMS(ESI) m/z 361.3 [M + H]<sup>+</sup>.

[0570] 실시예 113

[0571] 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트의 제조



[0572]

[0573] 단계 1: 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트.

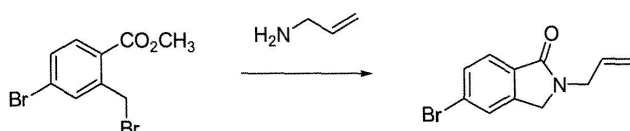
[0574] 0℃에서 디클로로메탄(80 mL) 및 메탄올(15 mL) 중 4-브로모-2-메틸벤조산(4.98 g, 23 mmol)의 교반 현탁액을 조심스럽게 2.0 M 트리메틸실릴디아조메탄(11.6 mL, 28 mmol) 용액으로 처리하였다. 생성 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 디클로로메탄과 1 N 수산화 나트륨 사이에 분배시켰다. 합친 유기 상을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(헥산 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4.72 g(89%)의 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트를 무색 오일로서 수득하였다. MS(EI) 228 [M]<sup>+</sup>.

[0575] 단계 2: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트.

[0576] CCl<sub>4</sub> 중 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(1.0 g, 4.3 mmol)의 용액을 N-브로모숙신이미드(0.93 g, 5.2 mmol) 및 벤조일 퍼옥시드(0.53 g, 2.2 mmol)로 처리하고, 85℃에서 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과케이크를 CCl<sub>4</sub>로 세척하고, 여액을 합치고, 진공에서 농축시켜 오일 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1.59 g(74%), MS(EI) m/z 308 [M]<sup>+</sup>.

[0577] 실시예 114

[0578] 2-알릴-5-브로모이소인돌린-1-온의 제조

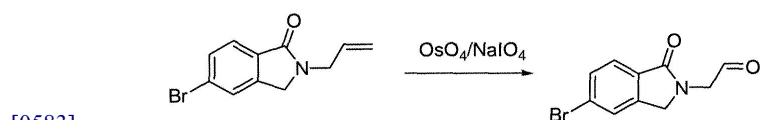


[0579]

[0580] 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(4.19 g, 13.5 mmol) 및 알릴 아민(20 mL)의 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 1.0 N HCl 및 염수로 순차적으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 0-75% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2.13 g(62%)의 표제 화합물 백색 고체로서 수득하였다. mp 58-60℃; MS(ES) m/z 252.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0581] **실시예 115**

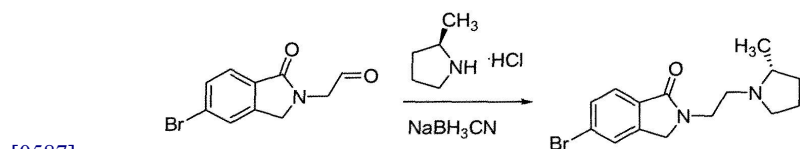
[0582] **2-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트알데히드의 제조**



실시예 6에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-알릴-5-브로모이소인돌린-1-온(2.13 g, 8.4 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다. 1.34 g(62%), MS(ES) m/z 254.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0585] **실시예 116**

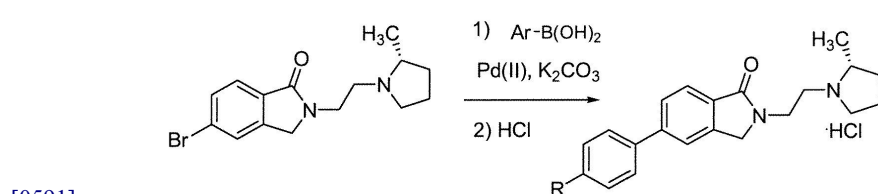
[0586] **(R)-5-브로모-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]이소인돌린-1-온의 제조**



실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(5-브로모-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(0.35 g, 13 mmol), (R)-2-메틸피롤리딘 하이드로클로라이드(0.19 g, 15.6 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.34 mL, 15.6 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 0.37 g(84%), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -62° (c = 메탄올 중 1.00); MS(ES) m/z 337.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0589] **실시예 117 내지 119**

[0590] **(R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소이소인돌린-5-일)벤조니트릴의 제조**



실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-5-브로모-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]이소인돌린-1-온 및 목적하는 보론산을 사용하여, 표 VIII에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0593] [표 VIII]

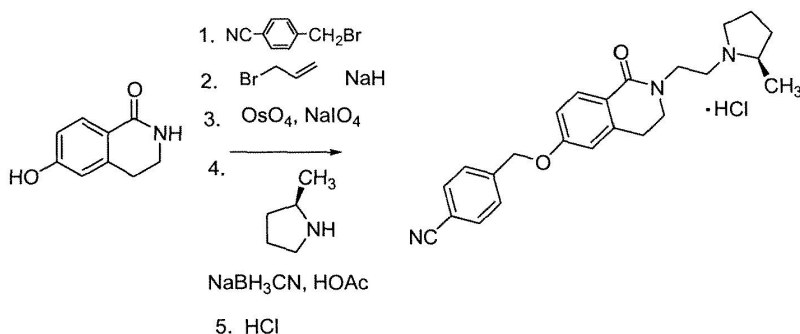
실시에 번호	ArB(OH) <sub>2</sub>	[α] <sub>D</sub> <sub>25</sub> <sup>*</sup>	mp	[M + H] <sup>+</sup>
117	4-시아노 페닐-보론산	-54	214-216℃	346.1.
118	4-(메틸카바모일)-페닐보론산	-56	포말	378.2176
119	4-(피롤리딘-1-카보닐)-페닐보 론산	-38.0	184-185	418.2489

[0594]

[0595] \*c = 메탄올 중 1.00%

[0596] 실시예 120

[0597] (R)-4-((2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)메틸)벤조니트릴  
하이드로클로라이드의 제조



[0598]

[0599] 단계 1: 4-((1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)메틸)-벤조니트릴

[0600] DMF 중 6-하이드록시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.46 g, 2.8 mmol), 탄산 칼륨(0.97 g, 7 mmol) 및 4-(브로모메틸)벤조니트릴(0.83 g, 4.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 메틸렌 클로라이드 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 0.3 g(38%), mp 158-160℃; MS(ES) m/z 279.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0601] 단계 2: 4-((2-알릴-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)메틸)-벤조니트릴

[0602] 실온에서 DMF 중 NaH(광유 중 60% 분산액, 95 mg, 2.4 mmol)의 현탁액을 DMF 중 4-((1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)메틸)벤조니트릴(0.40 g, 1.6 mmol)의 용액으로 처리하고, 65℃에서 10분간 가열하고, 알릴 브로마이드(0.18 mL, 2.1 mmol)로 처리하고, 0℃에서 10분간 교반하고, 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 디클로로메탄 중 0-5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 0.15 g(30%), MS(ES) m/z 319.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0603] 단계 3: 4-[[1-옥소-2-(2-옥소에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시]-메틸}벤조니트릴

[0604] 실시예 46에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 4-((2-알릴-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)메틸)벤조니트릴(0.15 g, 0.47 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

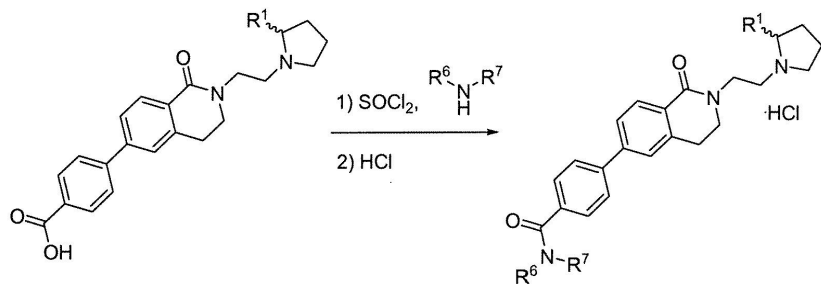
[0605] 단계 4: (R)-4-((2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)메틸)벤조니트릴 하이드로클로라이드

[0606] 실시예 8에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 4-[[1-옥소-2-(2-옥소에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시]-메틸}벤조니트릴(0.16 g, 0.5 mmol) 및 (R)-2-메틸 피롤리딘을 사용하여, 표제 화합

물을 백색 고체로서 수득하고( $mp$  212-214 $^{\circ}C$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -33^{\circ}$  ( $c =$  메탄올 중 1.00%)), NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. MS(ES)  $m/z$  390.2  $[M+H]^+$ .

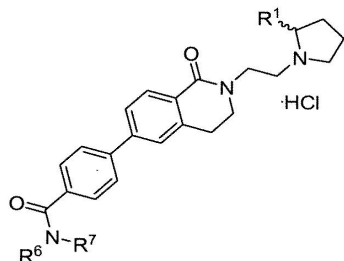
실시예 121 내지 130

N-치환된-4-[1-옥소-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일]벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 적절한 벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 IX에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. 표 IX에서, 모든 광학적 회전 값은 메탄올 중 1.0% 용액을 사용하여 수득하였다.

[표 IX]

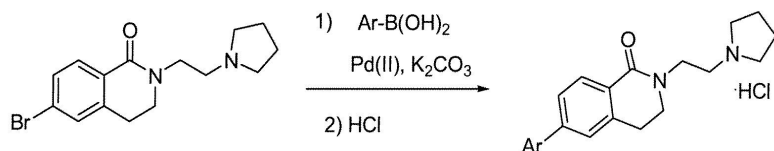


실시예 번호	R <sup>1</sup>	NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup>	mp $^{\circ}C$	$[M+H]$	$[\alpha]_D^{25}$
121	H	티오펜-2-일메탄아민	211-213.5	460.2057	-
122	H	모폴린	272-274	434.2438	-
123	H	2-클로로에탄아민	236-237	426.1942	-
124	H	N-메틸에탄아민	200-201	406.2489	-
125	H	푸란-2-일메탄아민	211-213	444.2283	-
126	H	(S)-1-메톡시프로판-2-아민	232-233	436.2596	+12
127	H	3-메톡시피롤리딘	포말	448.2595	-
128	H	(S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘	193-195	462.2752	-64
129	H	프로필아민	240-241	406.2491	-
130	H	티아졸-2-아민	284-285	447.1850	-

MeOH 중 1% 용액

실시예 131 내지 135

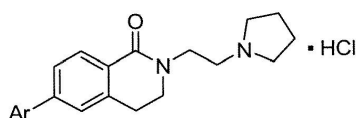
[0616] 6-아릴-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



[0617]

[0618] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 적절한 브로모-2-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 목적하는 아릴 보론산  $\text{Ar-B(OH)}_2$  을 사용하여, 표 X에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0619] [표 X]



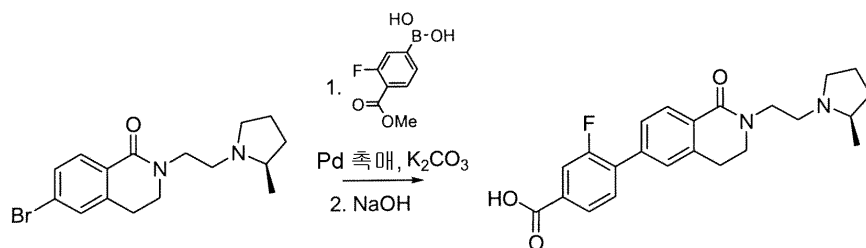
[0620]

실시예 번호	$\text{Ar-B(OH)}_2$	mp °C	[M+H]
131	4-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐 보론산	포말	436.2399
132	3-(디메틸카바모일)-4-플루오로페닐보 론산	포말	410.2238
133	3-플루오로-4-(피롤리딘-1-카보닐)페닐 보론산	231-232	436.2409
134	3-클로로-4-(피롤리딘-1-카보닐)페닐보 론산	포말	452.2095
135	4-(메틸설포닐)페닐보론산	153-155	399.1737

[0621]

[0622] 실시예 136

[0623] 3-플루오로-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산의 제조



[0624]

[0625] 단계 1: 메틸 3-플루오로-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일)벤조에이트

[0626] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-브로모-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.36 g, 1.1 mmol) 및 2-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐보론산을 사용하여, 표제 생성물 0.14 g(32%)을 연황색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (c = 메탄올 중 1.00); HRMS(ES) m/z 411.2074  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

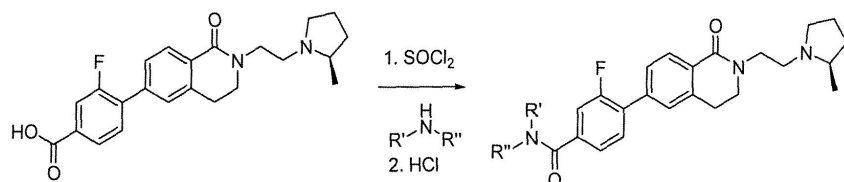
[0627] 단계 2: 3-플루오로-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산

[0628] 실시예 53에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 메틸 3-플루오로-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일)벤조에이트를 사용하여, 표제 생성물 0.14 g(32%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일)벤조에이트(0.14 g, 0.35 mmol)를 사용하여, 표제 화합물 0.13 g(99%)을 백색 포말로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$  ( $c = \text{메탄올 중 1.00}$ ); MS(ES)  $m/z$  397.2  $[M + H]^+$ .

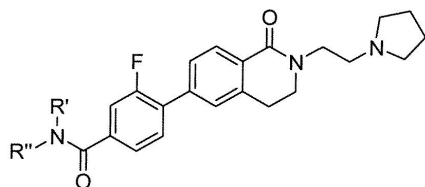
#### [0629] 실시예 137 내지 140

#### [0630] 3-플루오로-N-치환된-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 3-플루오로-4-(1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 XI에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

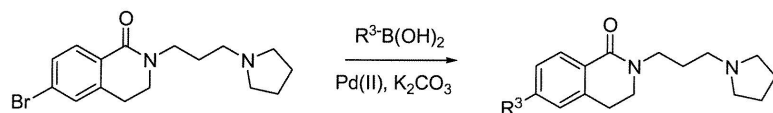
[표 XI]



실시예 번호	R'' R' NH	mp °C	[M+H]
137	NHMe <sub>2</sub>	228-229	410.2240
138	피롤리딘	225-226	436.2395
139	NHMe	188-190	396.2090
140	NHEt	209-210	410.2245

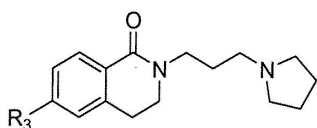
#### [0636] 실시예 141 및 142

#### [0637] N-치환된-4-(1-옥소-2-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-브로모-2-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 목적하는 아릴 보론산을 사용하여, 표 XII에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[표 XII]

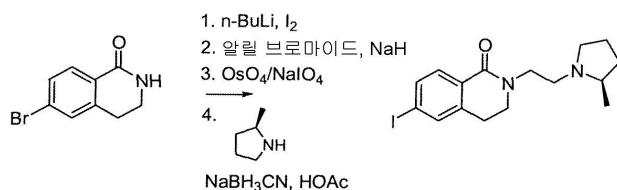


실시예 번호	R <sup>3</sup>	mp °C	[M+H]
141	4-(메틸카바모일)-페닐보론산	158-159	392.2338
142	4-(피롤리딘-1-카보닐)-페닐보론산	223-224	432.2652

[0642]

[0643] 실시예 143

[0644] (R)-6-요오도-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



[0645]

[0646] 단계 1: 6-요오도-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0647] 무수 THF(1.0 L) 중 6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(15 g, 66.35 mol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, n-부틸 리튬(1.1 M, 151 mL, 166 mol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후 THF 중 요오드(67.1 g, 265.4 mol)를 -78°C에서 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 추가 1.5시간 동안 -78°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물, 염수 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥센 중 1-75% 에틸 아세테이트)로 정제하여 8.15 g(45%)의 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. mp > 300°C; (ES) m/z 273.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0648] 단계 2: 2-알릴-6-요오도-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0649] 3a에서 기재된 절차에 따르고 6-요오도-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(4.75 g, 17 mmol)로부터 출발하여, 4.3 g(79%)의 2-알릴-6-요오도-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 연황색 오일로서 수득하였다. HRMS(ES) m/z 314.0043 [M + H]<sup>+</sup>.

[0650] 단계 3: 2-(6-요오도-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드

[0651] 6a에서 기재된 절차에 따르고, 2-알릴-6-요오도-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(5.05 g, 16 mmol)으로부터 출발하여, 4.0 g(79%)의 표제 생성물을 백색 포말로서 수득하였다. HRMS(ES) m/z 315.9827 [M + H]<sup>+</sup>.

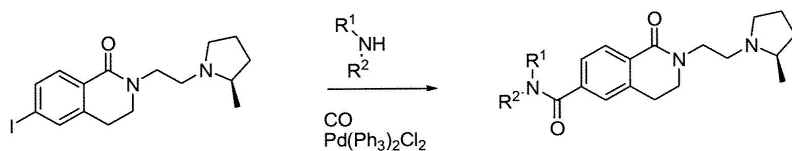
[0652] 단계 4: (R)-6-요오도-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[0653] 실시예 8a에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(6-요오도-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(2.0 g, 6.3 mmol)를 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 1.94 g(80%), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36° (c = 메탄올 중 1.00); HRMS(ES) m/z 385.0773 [M + H]<sup>+</sup>.

[0654] 실시예 144 내지 153

[0655] (R)-N,N-치환된-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복스아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조





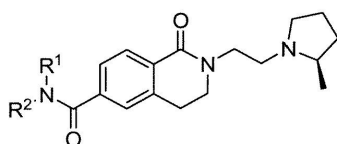
[0656]

[0657]

실시예 38의 단계 2에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-요오도-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 및 목적하는 아민을 출발 물질로서 사용하여, 표 XIII에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0658]

[표 XIII]



[0659]

실시예 번호	NHR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>25*</sup>	mp °C	[M+H]
144	아제판	-29	192-193	384.2649
145	사이클로부틸 아민	-32	214-215	356.2338
146	피페리딘	-31	포말	370.2492
147	사이클로헥실아민	-28	140-141	384.2648
148	2,3-디하이드로-1H-인텐-2-아민	-31	145-146	418.2493
149	사이클로펜틸아민	-25	219-220	370.2490
150	1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린	-26	포말	418.2493
151	피롤리딘	-33	166-167	356.2335
152	이소인돌린	-29	109-110	404.2338
153	피리딘-4-아민	-32	포말	379.2130

[0660]

[0661]

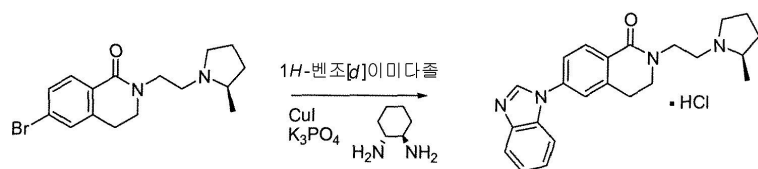
\*MeOH 중 1% 용액

[0662]

실시예 154

[0663]

(R)-6-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



[0664]

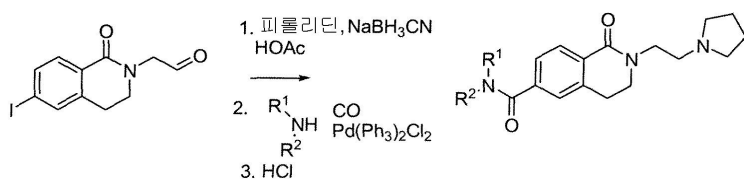
[0665]

실시예 35에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 벤조이미다졸(0.11 g, 0.88 mmol) 및 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.17 g, 0.44 mmol)으로부터 출발하여, 목적하는 화합물을 백색 포말로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$  (c = 메탄올 중 1.00%), HRMS(ES) m/z 375.2186 [M + H]<sup>+</sup>.

[0666]

실시예 155 및 156

[0667] N-치환된-1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조



[0668]

[0669] **단계 1: 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

[0670] 실시예 143의 단계 4에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 피롤리딘(1.98 g, 6.3 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 1.0 g(90%)을 백색 포말로서 수득하였다. MS(ES) m/z 371.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0671] **단계 2: N-치환된-1-옥소-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-카복사미드 하이드로클로라이드**

[0672] 실시예 38의 단계 2에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.1g, 0.24 mmol)을 사용하여, 표 XIV에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

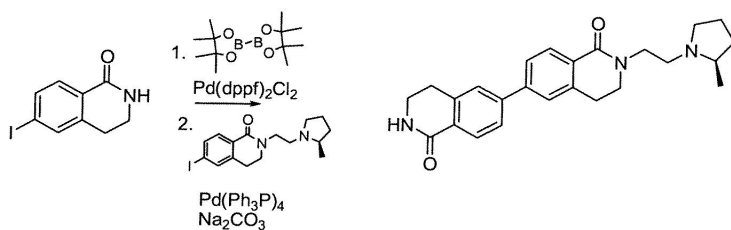
[0673] [표 XIV]

실시예 번호	NHR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	mp °C	[M+H]
155	피페리딘	144-147	356.2334
156	이소인돌린	220-221	390.2181

[0674]

[0675] **실시예 157**

[0676] (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온 하이드로클로라이드의 제조



[0677]

[0678] **단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

[0679] 디옥산(750 mL) 중 6-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(25 g, 111 mol)의 용액을 30분간 탈기시켰다. 칼륨 아세테이트(43.41 g, 442.3 mol) 및 비스(피나콜레이토)디보란(43 g, 169.2 mol)을 첨가하고, 다시 30분간 탈기시켰다. 그 후 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>(4.5 g, 5.5 mol)를 첨가하고, 60°C에서 10분간 탈기시킨 후, 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 합친 용매를 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 재-용해시키고, 물 그 후 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트)로 정제하고, 이어서 에틸 아세테이트로부터 재결정하여 16 g(53%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. mp 234.4-236.9°C; MS(ES) m/z 274.1 [M + H]<sup>+</sup>.

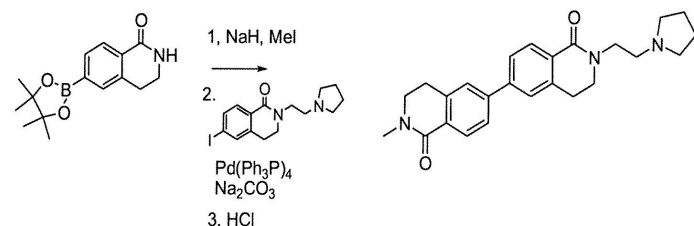
[0680] **단계 2: (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온**

[0681] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고

6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(81 mg, 0.3 mmol), (R)-6-요오도-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.06 g, 0.15 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(9.0 mg) 및 탄산 나트륨(41 mg, 0.38 mmol)을 사용하여, 표제 생성물 0.14 g(32%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 272-273.5℃;  $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$  (c = 메탄올 중 1.00%), HRMS(ES) m/z 404.2336  $[M + H]^+$ .

#### [0682] 실시예 158

#### [0683] 2-메틸-2'-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온 하이드로클로라이드의 제조



#### [0684] 단계 1: 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온

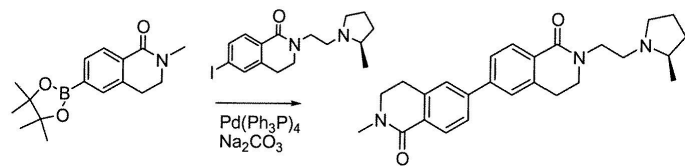
질소 하에 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 중 나트륨 하이드라이드(광유 중 60% 분산액, 0.17 g, 4.4 mmol)의 현탁액을 N,N-디메틸포름아미드 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.5 g, 2.2 mmol)의 용액으로 15분에 걸쳐 적가 처리하고, 0℃에서 추가 20분간 교반하고, 0℃에서 메틸 요오다이드(0.29 mL, 3.3 mmol)로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하고, 물(1 mL)로 급냉시키고, 용매를 진공에서 제거하여 목적하는 생성물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다.

#### [0685] 단계 2: 2-메틸-2'-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온

실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 6-요오도-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(42 mg, 0.11 mmol)을 사용하여, 목적하는 화합물 16 mg(35%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 225-226℃, HRMS(ES) m/z 404.2350  $[M + H]^+$ .

#### [0686] 실시예 159

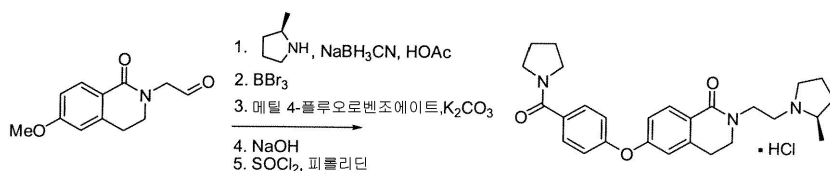
#### [0687] (R)-2-메틸-2'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,3',4,4'-테트라하이드로-6,6'-바이이소퀴놀린-1,1'(2H,2'H)-디온 하이드로클로라이드의 제조



실시예 158에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-요오도-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(40 mg, 0.1 mmol)을 사용하여, 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. mp > 270℃, HRMS(ES) m/z 418.2493  $[M + H]^+$ .

#### [0688] 실시예 160

#### [0689] 2-(2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸)-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페녹시]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드의 제조



[0695]

[0696]

**단계 1: (R)-6-메톡시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온**

[0697]

실시에 87(단계 3)에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-2-메틸 피롤리딘을 사용하여, (R)-6-메톡시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 백색 포말로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), MS(ES) 289.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0698]

**단계 2: (R)-6-하이드록시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온**

[0699]

실시에 88에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-메톡시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, (R)-6-하이드록시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 연황색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), MS(ES) m/z 275.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0700]

**단계 3: (R)-메틸 4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)벤조에이트**

[0701]

실시에 89에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-하이드록시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, (R)-메틸 4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤조에이트를 무색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), HRMS(ES) m/z 409.2126 [M + H]<sup>+</sup>.

[0702]

**단계 4: (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤조산**

[0703]

실시에 90에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-메틸 4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤조에이트를 사용하여, (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일옥시)벤조산을 백색 포말로서 제조하였다. (ES) m/z 395.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0704]

**단계 5: 2-(2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸)-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)-페녹시]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

[0705]

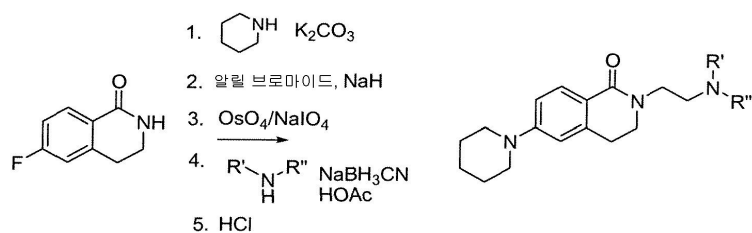
실시에 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일옥시)벤조산 및 피롤리딘을 사용하여, 2-(2-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]에틸)-6-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페녹시]-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온을 백색 포말로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), (ES) m/z 448.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0706]

실시에 161 내지 164

[0707]

2-(2-(치환된 아미노)에틸)-6-피페리딘-1-일-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드 화합물의 제조



**단계 1: 6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

DMSO 중 6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.0 g, 60 mmol), 탄산 칼륨(2.1 g, 15 mmol) 및 피페리딘(3.0 mL, 30 mmol)의 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하고, 물로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 메틸렌 클로라이드 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물 1.18 g(84%)을 황색 오일로서 수득하였다. HRMS(ES)  $m/z$  231.1492  $[M + H]^+$ .

**단계 2: 2-알릴-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

3a에서 기재된 절차에 따르고, 6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.18 g, 5.1 mmol)으로부터 출발하여, 0.8 g(58%)의 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다. HRMS(ES)  $m/z$  271.1806  $[M + H]^+$ .

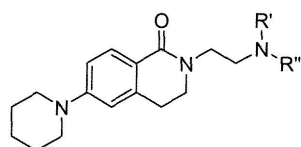
**단계 3: 2-(1-옥소-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드**

6a에서 기재된 절차에 따르고, 2-알릴-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.7 g, 2.6 mmol)으로부터 출발하여, 0.7 g(100%)의 표제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), HRMS(ES)  $m/z$  273.1597  $[M + H]^+$ .

**단계 4: 2-(2-(에틸아미노)에틸)-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드**

실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(1-옥소-6-(피페리딘-1-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(60 mg, 0.22 mmol) 및 목적하는 아민을 출발 물질로서 사용하여, 표 XIV에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[표 XIV]

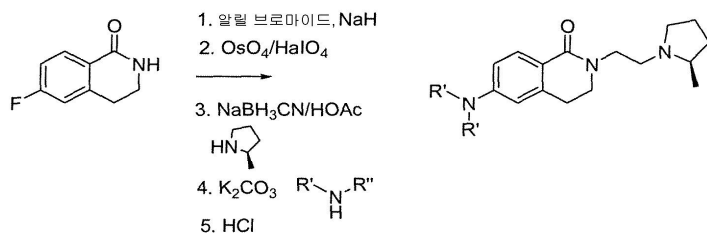


실시예 번호	NHR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	$[\alpha]_D^{25}$	mp℃	[M+H]
161	(R)-2-메틸 피롤리딘	-25	> 225℃	342.2531
162	피롤리딘	-	245-246	328.2382
163	피페리딘	-	245-246	342.2541
164	아제판	-	229-231	356.2696

c = MeOH 중 1% 용액

**실시예 165 및 166**

**(R)-6-(치환된 아미노)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



**단계 1: 2-알킬-6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

3a에서 기재된 절차에 따르고 6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3.3 g, 20 mmol)으로부터 출발하여, 3.5 g(85%)의 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다. HRMS(ES)  $m/z$  206.0974  $[M + H]^+$ .

**단계 2: 2-(6-플루오로-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드**

6a에서 기재된 절차에 따르고, 2-알킬-6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(3.5 g, 217 mmol)으로부터 출발하여, 2.75 g(73%)의 표제 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다. MS(ES)  $m/z$  208.0  $[M + H]^+$ .

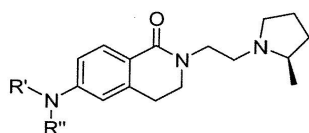
**단계 3: (R)-6-플루오로-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온**

실시예 7에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(6-플루오로-1-옥소-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아세트알데히드(1.85 g, 8.4 mmol)를 사용하여, 2.0 g(86%)의 표제 생성물을 백색 포말로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -37^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), MS(ES)  $m/z$  277.1  $[M + H]^+$ .

**단계 4: (R)-6-(치환된 아미노)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드**

실시예 에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-플루오로-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.15 g, 0.5 mmol) 및 목적하는 아민을 출발 물질로서 사용하여, 표 XV에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[표 XV]

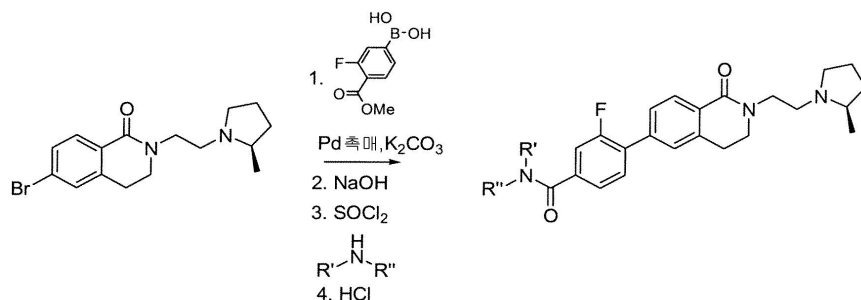


실시예 번호	NHR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	$[\alpha]_D^{25*}$	mp $^\circ\text{C}$	$[M+H]$
165	피롤리딘	-32	182-183	328.2384
166	아제판	-	182-184	356.2699

c = MeOH 중 1% 용액

**실시예 167 내지 170**

**(R)-3-플루오로-N-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조**



[0738]

[0739]

단계 1: (R)-메틸 3-플루오로-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트

[0740]

실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-브로모-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.39 g, 1.2 mmol) 및 2-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐보론산을 사용하여, 표제 생성물 0.38 g(82%)을 연황색 오일로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), HRMS(ES) m/z 411.2074  $[M + H]^+$ .

[0741]

단계 2: (R)-3-플루오로-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산

[0742]

실시예 53에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-메틸 3-플루오로-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트(0.36 g, 0.88 mmol)를 사용하여, 표제 화합물 0.27 g(80%)을 백색 포말로서 수득하였다.  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (메탄올 중 1% 용액), MS(ES) m/z 396.1  $[M + H]^+$ .

[0743]

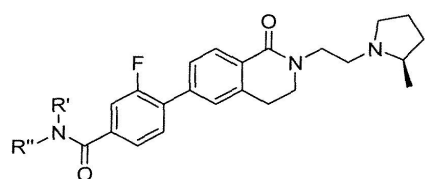
단계 3: (R)-3-플루오로-N-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드

[0744]

실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-3-플루오로-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 XVI에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0745]

[표 XVI]



[0746]

실시예 번호	R'' R' NH	$[\alpha]_D^{25}$	mp $^\circ\text{C}$	[M+H]
167	NHMe <sub>2</sub>	-26	219-220	425.2
168	피롤리딘	-28	213-215	450.2
169	NHMe	-36	231-232	410.2
170	NHEt	-28	209-210	424.2

[0747]

[0748]

c = MeOH 중 1% 용액

[0749]

실시예 171 내지 178



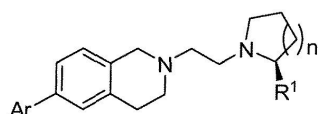
[0750] (R)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-6-아릴치환된-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[0751]

[0752] -10℃에서 무수 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 (R)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-6-아릴 치환된-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-1(2H)-온(1.0 당량)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 2.0 M 용액, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 78℃에서 30분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 Gilson 분취용 HPLC(0.3% TFA를 함유하는 수 중 5-70% 아세토니트릴)로 정제하였다. 표 XIV에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0753] [표 XIV]

[0754]



실시예 번호	Ar	R <sup>1</sup>	n	mp℃	[M + H]	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> *
171	4-트리플루오로메톡시페닐	H	1	>230	391.1993	-
172	4-플루오로페닐	(R)-Me	1	232-234	339.2234	-26
173	3-플루오로페닐	H	1	272-274	325.2078	-
174	4-플루오로페닐	H	2	272-274	339.2237	-
175	4-플루오로페닐	H	3	258-260	353.2393	-
176	5-벤조디옥솔	H	1	257-259	351.2067	-
177	4-플루오로페닐	H	1	250-251	325.2070	-
178	페닐	H	1	268-270	307.2163	-

[0755]

[0756] c = MeOH 중 1% 용액

[0757] 실시예 179

[0758] (R)-5-(4-플루오로페닐)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-이소인돌린 하이드로클로라이드의 제조

[0759]



[0760] 단계 1: (R)-5-(4-플루오로페닐)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)이소인돌린-1-온

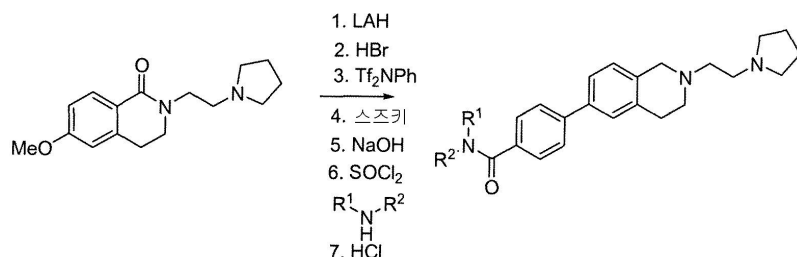
[0761] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-5-브로모-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)이소인돌린-1-온(0.07 g, 0.18 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 62 mg(85%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0762] 단계 2: (R)-5-(4-플루오로페닐)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-이소인돌린 하이드로클로라이드

[0763] 실시예 178에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 ((R)-5-(4-플루오로페닐)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)이소인돌린-1-온(62 mg, 0.18 mmol)을 사용하여, 표제 화합물 55 mg(88%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 250-251℃; HRMS(ES) m/z 325.2074 [M + H]<sup>+</sup>.

[0764] 실시예 180 내지 187

[0765] N-치환된 4-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0766]

[0767] 단계 1: 6-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

[0768] 0℃에서 THF(500 mL) 중 6-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(13 g, 47 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 2.0 M, 142 mL, 282 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 수산화 나트륨, 이어서 물로 급냉시키고, 2시간 동안 교반하였다. 그 현탁액을 셀라이트 패드의 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켜 81.3%의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0769]

단계 2: 2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-올

[0770] 6-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(14 g, 54 mmol) 및 브롬화수소산(47% aq, 17.2 g)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 과량의 브롬화수소산을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 부분적으로 용매를 감압 하에 증발시켰다. 침전된 염을 여과하고, 냉 메탄올로 세척하였다. 이 염을 2% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>와 에틸 메틸 케톤 사이에 분배시키고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(수율: 76.5%); HRMS(ES) m/z 247.1804 [M + H]<sup>+</sup>.

[0771]

단계 3: 2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄-설포네이트

[0772] 메틸렌 클로라이드 중 2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-올(3.3 g, 13 mmol), N-페닐트리플루오로메탄설포네이트(7.2 g, 19.5 mmol) 및 트리메틸아민(2.8 mL, 19.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합친 추출물을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 ISCO 콤비플래시® 크로마토그래피(실리카, 메틸렌 클로라이드 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 4.6 g(90%); HRMS(ES) m/z 379.1304 [M + H]<sup>+</sup>.

[0773]

단계 4: 메틸 4-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트

[0774] 실시예 9에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄-설포네이트(4.3 g, 0.91 mol) 및 4-메톡시카보닐 페닐 브롬산(8.1 g, 3.6 mol)으로부터 출발하여, 2.4 g(59%)의 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 염산 염을 에탄올에서 제조하고, 백색 고체로서 수집하였다. mp 266-267℃, HRMS(ES) m/z 365.2226 [M + H]<sup>+</sup>.

[0775]

단계 5: 4-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산

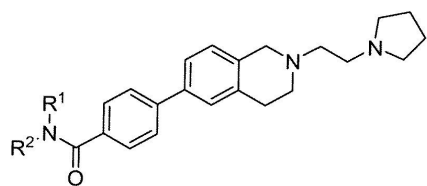
[0776] 실시예 53에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 메틸 4-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조에이트(2.42 g, 6.6 mmol)를 출발 물질로서 사용하여, 표제 화합물 2.1 g(90%)을 백색 고체로서 수득하였다. mp 269-271℃, HRMS(ES) m/z 351.2064 [M + H]<sup>+</sup>.

[0777]

단계 6: N,N-디메틸-4-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드

[0778] 실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 4-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤조산 및 목적하는 아민을 출발 물질로서 사용하여, 표 XVII에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[0779] [표 XVII]



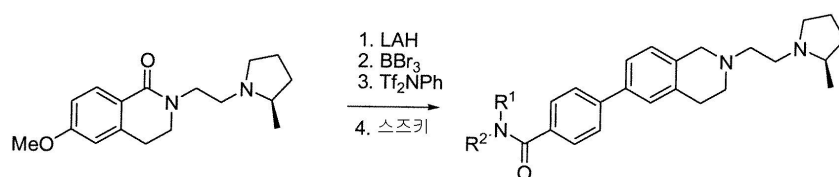
[0780]

실시예 번호	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	mp °C	[M + H]
180	NH <sub>2</sub>	262-264	350.2229
181	NHMe	280-281	364.2388
182	NHEt	266-268	378.254
183	NMe <sub>2</sub>	248-250	378.2542
184	피롤리딘	241-242	404.2692
185	피페리딘	270-272	418.2856
186	모폴린	260-261	420.2649
187	(R)-2-Me-피롤리딘	포말	418.2856

[0781]

[0782] 실시예 188 내지 190

[0783] (R)-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드 하이드로 클로라이드 화합물의 제조



[0784]

[0785] 단계 1: (R)-6-메톡시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

[0786] 실시예 180의 단계 1에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-메톡시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(1.05 g, 3.6 mol)을 사용하여, 0.75 g(75%)의 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. HRMS(ES) m/z 275.2120 [M + H]<sup>+</sup>.

[0787] 단계 2: (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-올

[0788] 실시예 43에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-6-메톡시-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온(0.75 g, 2.7 mol)을 사용하여, 0.55 g(78%)의 표제 생성물을 회백색 포말로서 수득하였다. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -11 ° (메탄올 중 1% 용액); HRMS(ES) m/z 261.1960 [M + H]<sup>+</sup>

[0789] 단계 3: (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄설포네이트

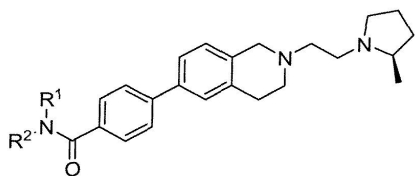
[0790] 실시예 180의 단계 3에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-올(0.55 g, 2.1 mol)을 사용하여, 0. g(%)의 표제 생성물을 회백색 포말로서 수득하였다. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -68 ° (메탄올 중 1% 용액); HRMS(ES) m/z 393.1455 [M + H]<sup>+</sup>

[0791] 단계 4: (R)-N-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드

[0792] 실시예 180의 단계 4에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄설포네이트 및

목적하는 페닐 보론산을 사용하여, 표 XVIII에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 고해상도 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

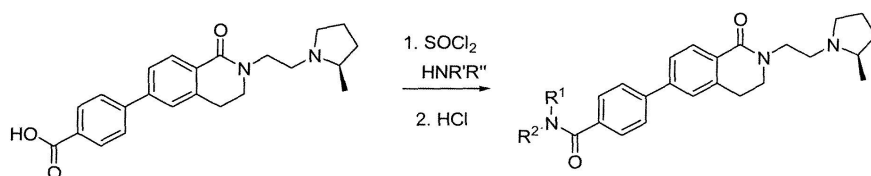
[표 XVIII]



실시예 번호	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	mp °C	[M + H]
188	HNMe	>180	378.2532
189	HNEt	178-180	392.2695
190	모폴린	138-140	434.2798

실시예 191 내지 200

(R)-N-치환된-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 55에서 기재된 것과 본질적으로 동일한 절차를 이용하고 (R)-4-(2-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-벤조산 및 목적하는 아민을 사용하여, 표 XIX에 기재된 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

[표 XIX]

실시예 번호	HNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	실시예 번호	HNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
191	HNMe <sub>2</sub>	192	아제티딘
193	2-메톡시에탄아민	194	2-플루오로에탄아민
195	모폴린	196	피페리딘
197	(S)-1-메톡시프로판-2-아민	198	(S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘
199	2-이소프로폭시에탄아민	200	HNMeEt

인간 히스타민 H<sub>3</sub> 수용체 세포주에서 메틸 히스타민 결합의 평가

히스타민 3(H<sub>3</sub>) 수용체에 대한 테스트 화합물의 친화성은 다음 방식으로 평가된다. 안정하게 형질감염된 HEK293T 세포를 10% 열 불활성화된 FBS 및 G-418(500 µg/ml)을 함유하는 DMEM에서 성장시킨다. 플레이트로부터 세포를 스크랩하여, 원심분리관으로 옮기고, 소발 RT7 플러스(Sorvall RT7 Plus) 원심분리기(2000 rpm 10분, 4°C)에서 원심분리하여 PBS로 1회 세정한다. 생성된 펠릿을 사용시까지 -80°C에서 저장한다. 세포를 완충액(50 mM Tris pH = 7.5)에 재현탁하고 다운스(Dounce) 균질화기에 넣고, 10회 다운싱하여 세포를 균질화한다. 균질물을 원심분리기(Sorvall RT7 Plus, 1800 rpm 10분, 4°C)로 돌린다. 상청액을 코렉스(Corex) 튜브에 넣고

원심분리기(Sorvall RC 5c Plus, 17,000 rpm 20분, 4℃)로 돌린다. 펠릿을 완충액(50 mM Tris, pH 7.5)에 재현탁한다. 마이크로-BCA 단백질 측정으로 단백질 농도( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )를 측정한다. 결합 분석을 총 부피 250  $\mu\text{L}$ 의 96웰 마이크로타이터 플레이트에 세팅한다. 10  $\mu\text{M}$  클로벤프로피트의 존재 하에서 비특이적 결합을 측정한다. 최종 방사성 리간드 농도는 1 nM이다. 테스트 화합물은 베크만 바이오맥2000(Beckman Biomek2000)을 사용하여 대략 100  $\mu\text{M}$  내지 100 pM의 최종 범위로 연속적으로 희석된다. 멤브레인을 완충액에 현탁시키고 파워 셋팅 5에서 비트리스(Vitris) 기계적 균질화기 세트를 사용하여 10초간 2회 파열시켜 균질화시킨다. 10  $\mu\text{g}$ 의 멤브레인을 각 웰에 첨가한다. 30℃에서 1시간 항온처리 후, 빙냉 완충액을 첨가하여 반응을 종료시키고 1시간 동안 1% PEI로 미리 적신 GF/B 필터를 통하여 팩카드 필터메이트 하비스터(Packard Filtermate Harvester)로 빠르게 여과한다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 건조시키고 60  $\mu\text{L}$  마이크로신티 섬광물(Microscint Scintillant)을 각 웰에 첨가한다. 웰당 CPM를 팩카드 탑 카운트(Packard Top Count) NXT에서 측정한다.  $K_i$  값은 nM 단위로 측정한다.  $K_i$ 는  $IC_{50}$ (즉, 방사성 리간드의 특이적 결합의 50%를 대체하는 경쟁 리간드의 농도)으로부터 계산한다. CPM 값은 % 특이 결합으로서 표현되며 화합물 농도에 대하여 좌표에 표시된다. 4-매개변수 로직 피트로 곡선을 피팅하여  $IC_{50}$  값을 결정한다. 이로부터 쉹-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식:  $[pK_i = IC_{50}/1 + (L/K_d)]$ , 여기서  $L$  = 분석에 사용되는 유리 방사성 리간드의 농도이고,  $K_d$ 는 수용체에 대한 방사성 리간드의 분해 상수임]을 사용하여  $K_i$ 를 계산한다.  $L$ 은 희석된 방사성 리간드의 분취량(각 웰에 첨가된 것에 해당)을 카운팅하여 각 실험에 대하여 측정되며,  $K_d$ 는 이 세포주/방사성 리간드에 대하여 동일한 조건 하에서 이전에 측정되었다.

[0804] 히스타민 수용체  $H_3$  길항 활성에 대한 환상 AMP 분석

[0805] 안정한  $H_3$  세포를 실험시까지 조직 배양 플라스크에서 고함량 글루코스, 10% FBS, 1X 페니실린/스트렙토마이신 (pen/strep), 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  GY18을 포함하는 DMEM 중에서 유지시킨다. 배양 배지를 제거하고, 세포를  $Ca^{2+}$  및  $Mg^{2+}$ 가 있는 PBS + 500  $\mu\text{M}$  IBMX로 2회 세정한다. 이후 플라스크 측부를 두드려 세포를 탈착시키고, 동일한 완충액에 재현탁한다. 2,000 세포/웰을 96웰 플레이트에서 30℃에서 30분 동안 30  $\mu\text{L}$ 의 총 부피 중의 1  $\mu\text{M}$  히스타민 + 10  $\mu\text{M}$  포스콜린 + 다양한 농도의 화합물로 항온처리한다. 최종 테스트 화합물 농도는 전 로그 희석에서  $10^{-4}$  M 내지  $10^{-9.5}$  M 범위이다. 환상 AMP 수준은 제조자의 지시에 따라 디스코벡스(Discoverx)사의 히헌터 (HitHunter cAMP) 키트, 카탈로그 넘버 900041을 사용하여 측정한다. 화학 발광 신호는 탑 카운트(팩카드)를 사용하여 검출한다. 10  $\mu\text{M}$  포스콜린 + 100 nM 히스타민을 받은 대조군 세포에서 환상 AMP 수준은 0%로 고려되며, 10  $\mu\text{M}$  포스콜린 + 100 nM 히스타민 + 1  $\mu\text{M}$  클로벤프로피트를 받은 세포에서 100%로 고려된다. 데이터는 대조군의 %로 표현되며, 프리즘(Prizm) 소프트웨어를 사용하여 분석한다.  $K_b$  값은 식  $[K_b = EC_{50} \text{ 또는 } IC_{50}/[1 + (\text{리간드}/K_d)]]$ 을 사용하여 계산된다. 데이터는 이하의 표 IV에 나타낸다.

[0806] 표 XVI에서

[0807]  $A = \leq 10 \text{ nM}$

[0808]  $B = 10.1 \text{ nM} - 25.0 \text{ nM}$

[0809]  $C = 25.1 \text{ nM} - 50.0 \text{ nM}$

[0810]  $D = 50.1 \text{ nM} - 100 \text{ nM}$

[0811]  $E = > 100 \text{ nM}$

[0812] [표 XVI]

실시예 번호	H <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
9	B
10	A
11	A
12	B
13	C
14	B
15	A
16	B
17	A
18	B
19	A
20	A
21	B
22	A
23	A

[0813]

실시에 번호	H <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
25	A
26	A
27	D
28	B
32	A
33	C
34	A
35	A
36	A
37	B
38	B
39	B
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	B
47	B
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A

[0814]



실시에 번호	H <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	D
72	B
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
91	B
92	B
93	A
94	A
95	C

[0815]

실시예 번호	H <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
96	C
97	B
98	A
99	A
101	C
102	A
103	A
108	A
112	C
117	B
118	D
119	E
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
128	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
137	A
138	A
139	A

[0816]

실시예 번호	H <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
140	A
141	A
142	-
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	-
156	-
157	A
158	-
159	-
160	A
161	A
162	-
163	-
164	-
165	-
166	-
167	-
168	-
169	-
170	-
171	E

[0817]

실시예 번호	H <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
172	C
173	D
174	D
175	E
176	D
177	-
178	-
179	-
180	B
181	A
182	A
183	A
184	A
185	B
186	A
187	B
188	-
189	-
190	-
191	-
192	-
193	-
194	-
195	-
196	-
197	-
198	-
199	-
200	-

[0818]