



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0009372  
(43) 공개일자 2014년01월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 217/24* (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)  
*A61K 31/472* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7024525
- (22) 출원일자(국제) 2012년02월17일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년09월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/025731
- (87) 국제공개번호 WO 2012/112946  
국제공개일자 2012년08월23일
- (30) 우선권주장  
61/444,566 2011년02월18일 미국(US)

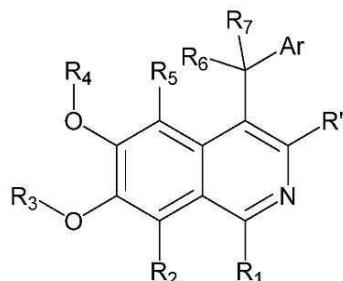
- (71) 출원인  
알리간, 인코포레이티드  
미합중국92612  
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
- (72) 발명자  
도넬로, 존 이.  
미합중국 캘리포니아주 92629, 다나 포인트, 페퀴  
토 드라이브 34041  
양, 통  
미합중국 캘리포니아주 92691, 미션 비에조, 비아  
포테스 23732  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
최경준

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **포스포다이에스테라제 10(PDE10A)의 억제제로서의 치환된 6,7-다이알콕시-3-아이소퀴놀리놀 유도체**

### (57) 요 약

본 발명은 이하의 화학식의 화합물들에 관한 것이다:



식 중, R', R<sub>1</sub> 내지 R<sub>7</sub> 및 Ar은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이를 화합물은 정신병 등과 같은 중추신경계 질환을 치료하는데, 또한 예를 들어, 비만, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 포도당 불내증, 통증 및 안질환을 치료하는데 유용한 포스포다이에스테라제 10(PDE10A)의 억제제로서 유용하다.

(72) 발명자

르블통, 베르트랑

프랑스, 파리 에프-75011, 루 드 몽트레유, 62

보솔레이, 애릭

프랑스, 파리 에프-75015, 비스 루 쇼브로 5

카사그랑데, 안느-소피

프랑스, 다벨 에프-91210, 알리 드 라 시테 누벨  
62

데지레, 로랑 제이.알.

프랑스, 파리 에프-75013, 불르바르 켈레르만 102

판도, 매튜 피.

프랑스, 파리 에프-75015, 루 지누 44

쇼비나, 세드릭

프랑스, 노장 쉬르 마르느 에프-64130, 벳. 에이,  
애비뉴 드 라 소스 1

타베른, 티에리

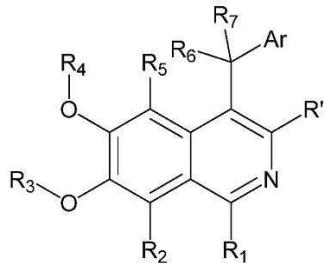
프랑스, 쟁 마르땅 레즈 블로뉴 쉬르 메르  
에프-62280, 레지던스 르 발롱, 루 미셸 양케 21

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



식 중,

$R_1$ 은  $-(C_1-C_4)$ 알콕시 또는  $R_aNH$ 기로 선택적으로 치환될 수 있는  $(C_1-C_4)$ 알킬기이되,  $R_a$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬- $C(=O)-$  및  $(C_1-C_4)$ 알킬- $S(=O)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_2$ 는 수소 원자이며;

$R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로  $(C_1-C_3)$ 알킬기를 나타내고;

$R_5$ 는 수소 원자이며;

$R_6$  및  $R_7$ 은 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자이거나, 또는  $R_6$ 과  $R_7$ 은 이들에 부착되는 것으로 표시된 탄소 원자와 함께  $-C(=O)-$ 기를 형성하고;

$R'$ 는  $-NH_2$  또는  $-OR$ 이되,  $R$ 은 수소 원자,  $(C_1-C_3)$ 알킬기 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬- $C(=O)-$ 기이며;

$Ar$ 은 할로젠, 아자이도, 하이드록시,  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬- $(C_1-C_6)$ 사이클로알킬, 아릴,  $(C_1-C_4)$ 알킬-아릴-,  $(C_1-C_4)$ 알콕시-아릴-, 아미노-치환된 아릴,  $N((C_1-C_4)$ 알킬) $_2$ -치환된 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴,  $(C_1-C_4)$ 알킬-헤테로아릴- 및  $R_bR_cN$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 아릴 또는 헤�테로아릴기이거나, 또는 상기 아릴 또는 헤�테로아릴에 부착되는 원자들과 함께 해당 아릴 또는 헤�테로아릴의 인접한 위치에 있는 2개의 치환기는 복소환 고리를 형성하고;

$R_b$  및  $R_c$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로게노( $C_1-C_4$ )알킬-,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬-, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬- 및 아세틸아미노( $C_1-C_4$ )알킬-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R_3$ 과  $R_4$ 는 둘 모두 메틸기를 나타내는 것인 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R_1$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필,  $CH_3C(=O)NHCH_2-$ ,  $CH_3S(=O)_2NHCH_2-$  및  $CH_3OCH_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,  $R'$ 는  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  및  $-OC(=O)CH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, Ar은

- 아릴, ( $C_1-C_4$ )알킬아릴, 헤테로아릴, ( $C_1-C_4$ )헤테로아릴 및 ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 피리디닐기;
- ( $C_1-C_4$ )알킬옥시, 아릴옥시, ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴- 및 아미노아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐기;
- ( $C_1-C_4$ )알킬옥시, 아릴옥시, ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴 및 아미노아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸기;
- ( $C_1-C_4$ )알킬, ( $C_1-C_4$ )알킬옥시 및  $R_bR_cN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기, 특히 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 퀴놀리닐기;
- $R_bR_cN-$  치환기로 선택적으로 치환된 [1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린기;
- 아이소퀴놀리닐기; 또는
- 다이벤조퓨란기를 나타내는 것인 화합물.

## 청구항 6

제1항에 있어서, Ar은 플루오로, 아자이도, 하이드록실, 메틸, 에틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시,  $-O-CH_2-$ 사이클로프로필, 페닐, 메톡시페닐, 아미노페닐, 페녹시, 피리디닐, 메틸아미노, 에틸아미노, N,N-다이메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, n-뷰틸아미노, 아이소프로필아미노, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸아미노, 벤질아미노 및 아세틸-2-아미노에틸아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 아릴 또는 헤�테로아릴기인 것인 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서,

4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 1,

4-(3,4-다이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 2,

4-(3,4-다이메톡시벤질)-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 3,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(3-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 4,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(4-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 5,

4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 6,

4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 7,

4-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 8,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 9,

4-((3'-아미노-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올      다이하이드로클로라이드 10,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(피리딘-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 11,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올      다이하이드로클로라이드 12,

6,7-다이메톡시-4-((6-(4-메톡시페닐)피리딘-2-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올      다이하이드로클로라이드 13,

4-([2,4'-바이피리딘]-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올      트라이하이드로클로라이드 14,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5-페닐피리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올      다이하이드로클로라이드 15,

6,7-다이메톡시-4-((5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올      다이하이드로클로라이드 16,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 17,

3,6,7-트라이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 18,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 19,

6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 20,

4-(아이소퀴놀린-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 21,

4-(아이소퀴놀린-5-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 22,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 23,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-6-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 24,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 25,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 26,

6,7-다이메톡시-4-((5-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 27,

4-((5-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 28,

6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 29,

4-((7-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 30,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 31,

6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 32,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 33,

6,7-다이메톡시-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 34,

4-((2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 35,

4-((2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 36,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 37,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 38,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 39,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 40,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 41,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 42,

1-에틸-4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 43,

4-((2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 44,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 45,

4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 46,

4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 47,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 48,

4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 49,

4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 50,

1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴  
놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 51,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 52,

4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 53,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-  
3-올  
다이하이드로클로라이드 54,

N-(2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)  
아세트아마이드  
다이하이드로클로라이드 55,

1-(아세트아마이도메틸)-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일  
아세  
테이트 56,

N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아세  
트아마이드  
다이하이드로클로라이드 57,

N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)메탄  
설폰아마이드  
다이하이드로클로라이드 58,

3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)퀴놀린-6,7-다이올  
다이하이드  
로클로라이드 59,

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올  
다이하  
이드로클로라이드 60,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올  
다이하  
이드로클로라이드 61,

6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하  
이드로클로라이드 62,

4-((6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하  
이드로클로라이드 63,

4-((6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이  
하이드로클로라이드 64,

4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민하이드로클로라이드 65,

4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올  
다이하이드로클로라이드 66,

4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 67,

4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 68,

N-((2-((3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 69,

4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 70,

4-((2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 71,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 72,

N-((2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 73,

6,7-다이메톡시-1-프로필-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 74,

(2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)(3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메타논 다이하이드로클로라이드 75,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2-메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 76,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2-메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 77,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 78,

1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 79,

6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 80,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 81,

1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 82,

N-((2-((6-(사이클로프로필메톡시)-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 83,

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 84,

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 85,

4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 86,

N-((2-((6-(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 87, 및

N-((2-((6-에톡시-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 88; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 8

제1항의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

## 청구항 9

포유 동물에서 PDE10A를 억제하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 억제를 필요로 하는 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 PDE10A의 억제방법.

## 청구항 10

PDE10A에 의해 매개되는 포유동물의 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 질환의 치료를 필요로 하는 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, PDE10A에 의해 매개되는 포유동물의 질환의 치료방법.

## 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 질환은 제I형 또는 제II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 대사 증후군, 대사 관련 장애, 정신병적 장애, 정신분열증, 정신분열증과 관련된 양성, 음성 및/또는 주관적 증후군, 망상 장애, 물질 유도성 정신병적 장애, 불안장애, 공황장애, 강박/관념적 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안장애, 약물 중독, 운동 장애, 파킨슨병, 하지불편증후군, 인지력 결핍 장애, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 기분 장애, 우울증, 양극성 장애(bipolar disorder), 신경정신적 병태(neuropsychiatric condition), 정신병, 주의력 결핍/파이행동 장애, 집중력 장애, 당뇨 및 관련 장애, 제2형 당뇨병, 퇴행성 신경장애, 헌팅تون병, 다발 경화증, 뇌졸중, 척수 손상, 고체 종양, 악성 혈액 종양, 신장 세포 암종 및 유방암, 통증, 황반 변성/망막 변성, 습성 연령 관련 황반 변성(Age Related Macular Degeneration: ARMD), 건성 ARMD, 망막 색소변성증, 맥락막 혈관신생, 혈관 질환/삼출성 질환, 망막증, 당뇨병성 망막증, 포도막염/망막염/맥락막염, 스타가르트병, 황반부종, 망막 박리, 외상(trauma), 망막 이영양증 연관 전신 장애, 추체 이영양증(cone dystrophy), 망막 색소 상피의 이영양증, 근시성 망막 변성증, 급성 망막 색소 상피염, 망막 종양 및 종양 관련 망막 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, PDE10A에 의해 매개되는 포유동물의 질환의 치료방법.

## 청구항 12

제10항에 있어서, 상기 질환은 치매, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 알코올성 치매 또는 기타 약물-관련 치매, 두개강내 종양 혹은 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅تون병 혹은 파킨슨병 관련 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 건망성 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애, 예를 들어, 읽기 장애, 산수학습 장애 또는 쓰기 장애; 주의력 결핍/파이행동 장애; 연령-관련 인지력 감퇴, 경증, 중간증 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화(major depressive episode); 조증 혹은 혼재성 기분 삽화(manic or mixed mood episode); 경조증 기분 삽화; 비정형적 특성(atypical feature)을 지니는 우울증 삽화; 우울한 특성(melancholic feature)을 지니는 우울증 삽화; 긴장증적 특성을 지니는 우울증 삽화; 산후 징후를 가진 기분 삽화; 뇌졸중후 우울증; 주요 우울장애; 감정부전 장애; 경도 우울 장애; 생리전 불쾌장애; 정신분열증의 정신병후 우울장애; 망상 장애 혹은 정신분열증을 포함하는 정신병적 장애에 겹쳐진 주요 우울장애; 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 기분장애, 파킨슨병을 포함하는 양극성 장애; 헌팅تون병; 프론토 올화성 치매(Fronto temporal dementia); 뇌 외상과 관련된 신경퇴행; 뇌졸중과 관련된 신경퇴행; 뇌경색증과 관련된 신경퇴행; 저혈당증 유래 신경퇴행; 간질 발작과 관련된 신경퇴행; 신경독 중독과 관련된 신경퇴행; 멀티시스템 위축형, 편집증형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 또는 잔류형; 정신분열형 장애; 망상형(delusional type) 또는 우울증형의 정신분열정동 장애; 망상 장애; 물질 유도성 정신병적 장애, 알코올에 의해 유발된 정신병, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 비만, 흡입제, 아편유사제 또는 펜사이클리딘; 편집증형의 인격 장애; 및 정신분열병형의 인격 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, PDE10A에 의해 매개되는 포유동물의 질환의 치료방법.

## 청구항 13

포유동물의 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 장애는 치매, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 알코올성 치매 또는 기타 약물-관련 치매, 두개강내 종양 혹은 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅تون병 혹은 파킨슨병 관련 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 건망성 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애, 예를 들어, 읽기 장애, 산수학습 장애 또는 쓰기 장애; 주의력 결핍/파이행동 장애; 연령-관련 인지력 감퇴, 경증, 중간증 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화; 조증 혹은 혼재성 기분 삽화; 경조증 기분 삽화; 비정형적 특성을 지니는 우울증 삽화; 우울한 특성을 지니는 우울증 삽화; 긴장증적 특성을 지니는 우울증 삽화; 산후 징후를 가진 기분 삽화; 뇌졸중

후 우울증; 주요 우울장애; 감정부전 장애; 경도 우울 장애; 생리전 불쾌장애; 정신분열증의 정신병후 우울장애; 망상 장애 또는 정신분열증을 포함하는 정신병적 장애에 겹쳐진 주요 우울장애; 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 기분장애, 파킨슨병을 포함하는 양극성 장애; 헌팅تون병; 프론토 율화성 치매; 뇌 외상과 관련된 신경퇴행; 뇌졸증과 관련된 신경퇴행; 뇌경색증과 관련된 신경퇴행; 저혈당증 유래 신경퇴행; 간질 발작과 관련된 신경퇴행; 신경독 중독과 관련된 신경퇴행; 멀티시스템 위축형, 편집증형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 또는 잔류형; 정신분열형 장애; 망상형 또는 우울증형의 정신분열정동 장애; 망상 장애; 물질 유도성 정신병적 장애, 알코올에 의해 유발된 정신병, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 비만, 흡입제, 아편유사제 또는 펜사이클리딘; 편집증형의 인격 장애; 및 정신분열병형의 인격 장애로부터 선택되고, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 장애의 치료를 필요로 하는 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유 동물의 장애의 치료방법.

#### 청구항 14

포유 동물의 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 장애는 치매, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 알코올성 치매 또는 기타 약물-관련 치매, 두개강내 종양 혹은 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅تون병 혹은 파킨슨병 관련 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 전망성 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애, 예를 들어, 읽기 장애, 산수학습 장애, 또는 쓰기 장애; 주의력 결핍/과다행동 장애; 연령-관련 인지력 감퇴, 경증, 중간증 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화; 조증 혹은 혼재성 기분 삽화; 경조증 기분 삽화; 비정형적 특성을 지니는 우울증 삽화; 우울한 특성을 지니는 우울증 삽화; 긴장증적 특성을 지니는 우울증 삽화; 산후 징후를 가진 기분 삽화; 뇌졸중 후 우울증; 주요 우울장애; 감정부전 장애; 경도 우울 장애; 생리전 불쾌장애; 정신분열증의 정신병후 우울장애; 망상 장애 또는 정신분열증을 포함하는 정신병적 장애에 겹쳐진 주요 우울장애; 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 기분장애, 파킨슨병을 포함하는 양극성 장애; 헌팅تون병; 프론토 율화성 치매; 뇌 외상과 관련된 신경퇴행; 뇌졸증과 관련된 신경퇴행; 뇌경색증과 관련된 신경퇴행; 저혈당증 유래 신경퇴행; 간질 발작과 관련된 신경퇴행; 신경독 중독과 관련된 신경퇴행; 멀티시스템 위축형, 편집증형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 또는 잔류형; 정신분열형 장애; 망상형 또는 우울증형의 정신분열정동 장애; 망상 장애; 물질 유도성 정신병적 장애, 알코올에 의해 유발된 정신병, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 비만, 흡입제, 아편유사제 또는 펜사이클리딘; 편집증형의 인격 장애; 및 정신분열병형의 인격 장애로부터 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 장애의 치료를 필요로 하는 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유 동물의 장애의 치료방법.

#### 명세서

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 관한 교차 참조

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 제61/444,566호(출원일: 2011년 2월 18일)의 이득을 주장하는 바, 이 기초 출원은 그 전문이 본 명세서에 참조로 병합된다.

#### 배경 기술

[0003] 포스포다이에스테라제(phosphodiesterase: PDE)류는 뉴클레오타이드인 환식 아데노신 모노포스페이트(cyclic adenosine monophosphate: cAMP) 및 환식 구아노신 모노포스페이트(cyclic guanosine monophosphate: cGMP)의 그들의 각각의 뉴클레오타이드 모노포스페이트로의 가수분해에 관여하는 세포내 효소의 한 부류이다. 환식 뉴클레오타이드인 cAMP 및 cGMP는 각각 아데닐릴 사이클라제 및 구아닐릴 사이클라제에 의해 합성된다.

[0004] cAMP 및 cGMP는 특히 중추 신경계의 뉴론에서 세포간 프로세스의 방대한 어레이를 조절하는 세포내 제2메신저로서 기능한다. 뉴론에 있어서, 이것은 cAMP 및 cGMP-의존적 키나제의 활성화 그리고 신경 분화 및 생존뿐만 아니라 시냅스 전달의 급성 조절에 연루된 단백질의 후속의 인산화를 포함한다. 환식 뉴클레오타이드 신호전달의 복잡성은 cAMP 및 cGMP의 합성과 분해에 연루된 효소의 분자 다양성에 의해 표시된다.

[0005] 적어도 10개의 패밀리의 아데닐릴 사이클라제, 2개의 구아닐릴 사이클라제 및 11개의 포스포다이에스테라제가 있다. 또한, 상이한 유형의 뉴론은 이를 부류의 각각의 다수의 동질효소를 발현하는 것으로 알려져 있고, 또한 주어진 뉴론 내에서 상이한 동질효소에 대한 기능의 구획화 및 특이성에 대한 좋은 증거가 있다.

[0006] 환식 뉴클레오타이드 신호전달을 조절하는 주된 기전은 포스포다이에스테라제-촉매된 환식 뉴클레오타이드 이화

작용에 의한다. 21개의 상이한 유전자에 의해 암호화된 PDE로는 11개의 공지된 패밀리가 있다. 각 유전자는 전형적으로 동질효소 다양성에 더욱 기여하는 다수의 스플라이스 변종을 산출한다. PDE 패밀리들은 환식 뉴클레오타이드 기질 특이성, 조절 기전(들) 및 억제제에 대한 감작성(sensitivity)에 기초하여 기능적으로 구별된다. 또한, PDE는 중추 신경에 포함되는 기관을 통해서 다르게 발현된다. 이를 개별적인 효소 활성 및 국소화의 결과, 상이한 PDE의 동질효소들은 별개의 생리적 기능을 제공할 수 있다. 또, 별개의 PDE 패밀리 혹은 동질효소를 선택적으로 억제하는 화합물은 치료 효과, 보다 적은 부작용 혹은 이를 양쪽 모두를 제공할 수 있다.

[0007] PDE10는 주된 아미노산 서열과 별개의 효소 활성에 기초하여 독특한 패밀리로서 동정된다. EST 데이터베이스의 동종성 선별화(homology screening)는 PDE의 PDE10 패밀리의 첫번째 일원으로서 인간 PDE10A를 나타내었다(Fujishige et al., *J. Biol. Chem.*, 274, 18438-18445, 1999; Loughney, K. et al., *Gene*, 234, 109-117, 1999). 췄과 동족체가 또한 클로닝되어 있고(Soderling, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 7071-7076, 1999), 래트 유전자와 인간 유전자 양쪽 모두의 N-말단 스플라이스 변종이 동정되어 있다(Kotera, J. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 261, 551-557, 1999; Fujishige, K. et al., *Eur. J. Biochem.*, 266, 1118-1127, 1999). 종들에 걸친 높은 정도의 동종성이 있다. 마우스 PDE10A1은 cAMP와 cGMP의 둘 모두를 각각 AMP와 GMP로 가수분해시키는 779 아미노산 단백질이다. cAMP에 대한 PDE10의 친화도( $K_m = 0.05 \mu M$ )는 cGMP에 대한 것( $K_m = 3 \mu M$ )보다 높다. 그러나, cAMP에 비해서 cGMP에 대해 대략 5배 큰  $V_{max}$ 는 PDE10가 고유한 cAMP-억제된 cGMPase인 것을 시사하게 되었다(Fujishige et al., *J. Biol. Chem.*, 274, 18438-18445, 1999).

[0008] PDE10A는 또한 다른 PDE 패밀리에 관하여 포유동물에 고유하게 국지화되어 있다. PDE10에 대한 mRNA는 고환과 뇌에서만 고도로 발현된다(Fujishige, K. et al., *Eur J Biochem.*, 266, 1118-1127, 1999; Soderling, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96, 7071-7076, 1999; Loughney, K. et al., *Gene*, 234, 109-117, 1999).

[0009] 이들 초기 연구는, 뇌 PDE10A 발현 내에서 선조체(미상핵 및 피각), 뇌의 측핵(n. accumbens), 및 후결절에서 최고인 것을 나타내었다. 최근, 상세한 연구는 PDE10 mRNA의 설치류 뇌에서의 발현 패턴(Seeger, T.F. et al., *Abst. Soc. Neurosci.*, 26, 345.10, 2000) 및 PDE10 단백질(Menniti, F.S., Stick, CA<sub>1</sub> Seeger, T.F., and Ryan, A.M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain, William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001)에 대해 행해졌다.

[0010] PDE10A는 광수용기를 포함하는 망막 뉴론에서 고도로 발현되는 것으로 나타났다. PDE10A 전사 및 단백질의 수준은 전체 망막의 체계에서 보여질 수 있는 일간 리듬을 나타낸다(Wolloscheck T. et al., *Brain Res.*, 2011, 1376, 42-50. Epub 2010 Dec 29). 이들 지견은 시각계의 맥락에서 PDE10A를 자리매김하고 광수용기를 포함하는 망막 뉴론에서 광 강도의 일간 변화에 대해서 신호 전달하는 환식 뉴클레오타이드의 적응 시 PDE10A의 중요한 역할을 시사한다.

[0011] PDE10A의 조직 분포는, PDE10A 억제제가 PDE10 효소를 발현하는 세포, 특히 기저핵을 포함하는 뉴론 내의 cAMP 및/또는 cGMP의 수준을 상승시키는데 이용될 수 있고, 본 발명의 PDE10A 억제제가 따라서 신경 및 정신 장애, 정신분열증, 양극성 장애(bipolar disorder), 강박 장애 등과 같은 기저핵과 연루된 연관된 다양한 신경정신적 병태를 치료하는데 유용할 수 있으며 또한 시장에서 현재의 요법과 연관된 원치않는 부작용을 지니지 않는 유익을 지닐 수 있다는 것을 나타낸다.

[0012] US 2003/0032579호는 PDE10A 억제제인 파파베린으로 소정의 신경 및 정신 장애를 치료하기 위한 방법을 개시하고 있다. 특히, 이 방법은 정신분열증, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병 등과 같은 정신병적 장애; 공황 및 강박 장애 등과 같은 불안장애; 그리고 파킨슨병 및 헌팅تون병을 포함하는 운동 장애에 관한 것이다. PDE10A 억제제를 이용해서 치료될 수 있는 기타 징후는 WO 20055120514에 기재되어 있다.

[0013] 폐쇄성 폐질환, 알레르기, 고혈압, 협심증, 울혈성 심부전증, 우울증 및 발기부전을 포함하는, PDE 억제제를 위한 각종 치료 용도가 보고되어 있다(참조로 본 명세서에 병합된 WO 2001041807). 또한, 간행물(WO 2005120514, WO 2005012485, Cantin et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 17, 2869-2873, 2007)은 PDE10A 억제제가 비만 및 인슐린 비의존성 당뇨병의 치료에 유용할 수 있다는 것을 시사한다.

[0014] WO 2011110545, WO 2011051342(Janssen Pharmaceutica NV)는 각각 PDE10 효소가 관여하는 신경, 정신 및 대사 장애의 치료 혹은 예방에 유용한 PDE10A 억제제인 이미다조[1,2-a]파라진 유도체, 이미다조[1,2-b]파리다진 유도체를 개시하고 있다.

[0015] WO 2012007006, WO 2012000519, WO 2011072695, WO 2011072697, WO 2011072694, WO 2011072696, WO

2010145668(H. Lundbeck A/S)은 각각 예컨대, 정신분열증뿐만 아니라 양극성 장애, 불안증, 스트레스 장애 및 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅تون병, 치매 및 주의력 결핍/과다활동 장애를 포함하는 정신 및 퇴행성 신경장애의 치료에 유용한 것으로 보고된 PDE10A 억제제로서의 트라이아졸로- 및 피라졸로퀴나졸린 유도체, 아릴- 및 헤테로아릴아미드 유도체, 에티닐렌 링커를 포함하는 페닐이미다졸 유도체, 헤테로방향족 아릴 트라이아졸 유도체, 헤테로방향족 페닐이미다졸 유도체, 2-아릴이미다졸 유도체, 신규한 페닐이미다졸 유도체를 개시하고 있다.

- [0016] WO 2011150156(Sunovion Pharmaceuticals Inc.)은, 예컨대, 신경 장애, 정신병, 정신분열증, 비만 및 당뇨병을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 CNS 장애 및 대사 장애 등과 같은 각종 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 유용한 PDE10A 억제제로서의 헤테로아릴 화합물을 개시하고 있다.
- [0017] WO 2010138833(Biotie Therapies GmbH - Wyeth)은 정신병 등과 같은 중추 신경계 질환을 치료하는데, 또한 예를 들어, 비만, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 포도당 불내증 및 통증을 치료하는데도 유용한 PDE10A 억제제로서의 치환된 이미다조[1,5-a]퀴녹살린을 개시하고 있다.
- [0018] WO 2011053559 또는 WO 2011022213 또는 WO 2010138430 및 WO 2010138585 또는 WO 2010138430(Merck & Co., Inc.)은 각각 정신분열증, 망상 장애, 약물 유발성 정신병, 불안증, 운동, 기분 및 퇴행성 신경장애를 포함하는 신경 및 정신적 장애의 치료에 유용한 PDE10A 억제제로서의 아릴 혹은 아미노 혹은 알콕시 테트라하이드로-파리도피리미딘 유도체 또는 피리미디논을 개시하고 있다.
- [0019] WO 2010138577(Merck & Co., Inc.)은 포유동물에서 PDE10A의 양적 영상화를 위한 방사성 트레이서로서 유용한 방사성표지된 피리미디논 화합물을 개시하고 있다.
- [0020] WO 2011138657, WO 2011132051 및 WO 2011132048(Glenmark Pharmaceuticals SA)은 각각 정신분열증의 치료에 유용한 것으로 보고된 PDE10A 억제제로서의 아릴 치환된 올레핀 화합물, 삼환식 화합물 및 헤테로아릴 화합물을 개시하고 있다.
- [0021] WO 2011163355 및 WO 2010090737(Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)은 정신분열증의 치료에 유용한 PDE10A 억제제로서의 융합된 복소환식 화합물 및 피리다지논화합물을 개시하고 있다.
- [0022] WO 2010128995(EnVivo Pharmaceuticals, Inc.)는, 기타 장애 중에서도, 정신분열증, 양극성 장애, 헌팅تون병, 비만 및 대사 증후군의 치료에 유용한 PDE10A 억제제로서의 페녹시메틸 복소환식 화합물을 개시하고 있다.
- [0023] WO 2010117926(Schering Corp.)은 정신분열증, 정신병, 알츠하이머병, 양극성 장애, 우울증, 비만, 당뇨병 및 대사 증후군의 치료에 유용한 것으로 보고된 PDE10A 억제제로서의 치환된 트라이아졸로피리딘 및 그의 유사체를 개시하고 있다.
- [0024] WO 2011051324 및 WO 2010097367(Janssen Pharmaceutica NV)은 PDE10A 효소의 양전자 방사 단층 촬영 영상화 및 정량화에 유용한 것으로 보고된 방사성표지된 불소화 아졸 PDE10A 리간드를 개시하고 있다.
- [0025] WO 2011117264, WO 2011089132 및 WO 2011154327, WO 2011036127 및 WO 2010094762 및 WO 2010063610(F. Hoffmann-La Roche AG)은 각각, 기타 장애 중에서도, 정신분열증, 인지 장애, 불안증, 약물 남용 및 의존증, 파킨슨병, 기분 장애, 퇴행성 신경장애, 뇌졸중, 당뇨병 및 암에 유용한 것으로 보고된 PDE10A 억제제로서의 N-(이미다조피리미딘-7-일)-헤테로아릴아미드 유도체, 질소-함유 헤�테로아릴 유도체, 신규한 이미다조피리딘, 및 헤�테로아릴 치환된 피리다지논 유도체를 개시하고 있다.
- [0026] WO 2011143366, WO 2011143365, WO 2011143495, WO 2010077992 및 WO 2010057126(Amgen Inc.)은 각각 정신분열증, 양극성 장애, 강박장애, 비만, 인슐린 비의존성 당뇨병 등과 같은 정신적 장애의 치료에서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 헤�테로아릴옥시탄소환식 화합물, 질소 복소환식 화합물, 헤�테로아릴옥시복소환식 화합물, 아미노피리딘 및 카복시피리딘 화합물 및 피리딘 및 피리미딘 유도체를 개시하고 있다.
- [0027] WO 2010062559(Schering Corp.)는 PDE10-조절 장애의 치료를 위한 PDE10A 억제제로서의 치환된 피라졸로퀴놀린 및 그의 유도체를 개시하고 있다.
- [0028] WO 2010138833, WO 2010054253 및 WO 2010054260(Biotie Therapies GmbH - Wyeth)은 각각 통증, 인지 장애, 당뇨병, 비만, 추체외로 장애(extrapyramidal disorder), 간질, 및 우울증, 불안증, 정신분열증 및 주의력 결핍/과다행동 장애 등과 같은 정신적 장애의 치료에 유용한 것으로 기재된, 포스포다이에스테라제의 억제제, 특히 PDE10A 및 PDE2A로서의 치환된 이미다조[1,5-a]퀴녹살린 및 트라이아진 유도체를 개시하고 있다.
- [0029] JP 2011201873, WO 2011105628 및 WO 2010027097(Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.)은 각각 정신분열증,

불안증, 약물 중독, 인지 및 기분 장애의 치료에 유용한 것으로 보고된 PDE10A 억제제로서의 삼치환된 피리미딘 화합물, 피라졸로피리미딘 화합물 및 삼치환된 피리미딘 화합물 및 그들의 용도를 개시하고 있다.

- [0030] WO 2011112828 및 WO 2010017236(Omeros Corp.)은 신경 및 정신적 장애, 예컨대, 정신분열증 및 외상후 스트레스 장애뿐만 아니라 파킨슨병, 헌팅تون병, 알츠하이머병, 뇌염, 공포증, 간질, 통증, 수면 장애, 양극성 장애 및 다발 경화증의 치료에 유용한 것으로 기재된 PDE10A 억제제를 개시하고 있다.
- [0031] US 2010016303 및 WO 2009152825(H. Lundbeck A/S)는 특히 정신분열증, 인지력 결핍, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅تون병 및 약물 남용 등과 같은 정신 및 신경 장애의 치료에 유용한 PDE10A 효소 억제제로서의 신규한 폐닐이미다졸 유도체를 개시한다.
- [0032] WO 2010006130(EnVivo Pharmaceuticals, Inc.)은 PDE10A 억제제로서의 인접 치환된 사이클로프로필 화합물을 개시하고 있다.
- [0033] WO 2009158473, WO 2009158467 및 WO 2009158393(EnVivo Pharmaceuticals, Inc.)은 각각 정신분열증, 헌팅تون병, 비만 및 대사 증후군의 치료에 유용한 것으로 기재된 PDE10A 억제제로서의 5- 및 6원 복소환식 화합물, 이치환된 폐닐 화합물 및 1,2-이치환된 복소환식 화합물을 개시하고 있다.
- [0034] WO 2009070583(Wyeth)은, 정신병, 기분 질환, 불안증, 퇴행성 신경장애, 비만, 당뇨병, 대사 질환, 통증의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A의 억제제로서의 피리도(3,2-e)파라진을 개시하고 있다.
- [0035] WO 2009068320 및 WO 2009070584(Biotie Therapies GmbH)는 인간을 포함하는 포유동물의 중추 신경계 질환을 치료하기 위한 활성 화합물인 PDE10A의 억제제로서의 아릴 및 헤테로아릴 융합된 이미다조(1,5-a)파라진을 개시하고 있다.
- [0036] WO 2009152825 및 WO 2009036766(H. Lundbeck A/S)은 각각 PDE10A 억제제로서의 신규한 폐닐이미다졸 유도체 및 사이아노아이소퀴놀린 유도체를 개시하고 있다.
- [0037] WO 2009143178, WO 2008064342 및 US 2008300240(Omeros Corp.)은 정신병, 불안증, 운동 장애 및/또는 신경 장애, 예컨대, 파킨슨병, 헌팅تون병, 알츠하이머병, 뇌염, 공포증, 간질, 언어상실증, 벨마비(Bell's palsy), 뇌성 마비, 수면 장애, 통증, 투렛 증후군, 정신분열증, 망상 장애, 약물 유발성 정신병 및 공황 및 강박장애에 있어서 활성인 PDE10A 억제제로서의 쿠놀린 유도체를 개시하고 있다.
- [0038] WO 2009025839 및 WO 2009025823(Amgen Inc.)은 정신분열증, 양극성 장애 및 강박장애 등과 같은 정신적 장애의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 신놀린 유도체를 개시하고 있다.
- [0039] WO 2009029214(Amgen Inc. - Memory Pharmaceuticals Corp.)는 정신분열증, 양극성 장애, 강박장애, 비만 및 당뇨병의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 아이소퀴놀론 유도체를 개시하고 있다.
- [0040] WO 2008032171(Matrix Laboratories Ltd.)은 기타 장애 중 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 알레르기 비염, 아토피 성 피부염, 다발 경화증, 헌팅تون병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열증 및 우울증의 치료에 있어서 잠재적 이용성을 지니는 PDE4 및 PDE10A의 억제제로서의 다이벤조퓨란을 개시하고 있다.
- [0041] WO 2008020302(Pfizer Products Inc.)는 선택적 PDE10A 억제제로서 헤테로방향족 쿠놀린계 화합물을 개시하고 있다.
- [0042] WO 2008006372(H. Lundbeck A/S)는 정신분열증, 인지력 결핍, 파킨슨병, 알츠하이머병, 치매, 간질, 다발 경화증 및 헌팅تون병 등과 같은 정신 및 신경 장애의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 6,7-다이알록시퀴나졸린 및 6,7-다이알록시아이소퀴놀린 유도체를 개시하고 있다.
- [0043] WO 2008004117 및 WO 2006072828(Pfizer Products Inc.)은 각각 정신병, 불안증, 운동, 기분 및 퇴행성 신경장애 및 비만의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 선택적 아졸 화합물 및 헤테로방향족 쿠놀린 화합물을 개시하고 있다.
- [0044] WO 2007137819 및 WO 2007137820(Biotie Therapies GmbH)은 각각 PDE10A 억제제로서 4-아미노-피리도(3,2-e)파라진 및 피리도(3,2-e)파라진을 개시하고 있다. 특히, 본 발명은 신경 및 정신적 장애, 예를 들어, 정신병 및 인지력 결핍을 증후군으로서 포함하는 장애의 치료에 관한 것이다.
- [0045] WO 2007103370, WO 2007103260, WO 2007100880 및 WO 2007022280(Amgen Inc. - Memory Pharmaceuticals

Corp.)은 정신분열증, 양극성 장애 및 강박장애의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 퀴나졸린 유도체를 개시하고 있다. 추가의 출원은 비만 및 비인슐린 당뇨병을 포함한다.

[0046] WO 2007103554, WO 2007098214 및 WO 2007098169(Amgen Inc. - Memory Pharmaceuticals Corp.)는 정신분열증, 양극성 장애 및 강박장애 등과 같은 정신적 장애의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 신놀린 유도체를 개시하고 있다.

[0047] WO 2007096743 및 WO 2007085954(Pfizer Products Inc.)는 정신병적 장애, 불안장애, 운동 장애, 예컨대, 파킨슨병 및 헌팅تون병, 기분 장애, 비만 및 약물 중독의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 치환된 퀴나졸린 및 아미노프탈라진 화합물을 포함한다.

[0048] WO 2006089815 및 WO 2006075012(Nycomed GmbH)는, 신경 및 정신적 장애의 치료에 있어서, 당뇨병 요법에 있어서 그리고 출산력 조절에 있어서 잠재적인 유용성을 지니는 PDE10A 억제제로서의 신규한 피롤로다이하이드로아이소퀴놀린을 개시하고 있다.

[0049] WO 2006071988 및 WO 2006028957(Memory Pharmaceuticals Corp.)은 각각 정신병, 예컨대, 정신분열증, 양극성 장애 및 강박장애, 알츠하이머병 및 운동 장애, 예컨대, 파킨슨병의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 티에노페리미딘 유도체 및 4-치환된-4,6-다이알콕시-신놀린 유도체를 개시하고 있다. 기타 병태는 간질, 다발 경화증, 헌팅تون병, 기저핵과 관련된 장애, 당뇨병 및 비만을 포함한다.

[0050] WO 2006070284 및 WO 2006011040(Pfizer Products Inc.)은 각각 정신분열증, 망상 장애, 약물 유발성 정신병, 불안증, 기분 및 운동 장애, 퇴행성 신경장애 및 약물 중독을 포함하는 CNS 장애의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서의 헤테로방향족 화합물의 피롤리딜 유도체, 및 퀴나졸린-4-일-피페리딘 및 신놀린-4-일 유도체를 개시하고 있다.

[0051] WO 2005082883(Pfizer Products Inc.)은 기타 병태 중, 정신병적 장애, 불안증 및 파킨슨병 및 헌팅تون병을 포함하는 운동 장애의 치료에 이용하기 위하여 주장된 PDE10A 억제제로서 퀴나졸린 및 아이소퀴놀린의 테트라하이드로아이소퀴놀리닐 유도체를 개시하고 있다.

[0052] WO 2006034512 및 WO 2006034491(Bayer Pharmaceuticals Corp.)은 당뇨 및 관련 장애의 치료에 유용한 것으로 기재된 PDE10A 억제제를 개시하고 있다. 피롤로다이하이드로아이소퀴놀린 및 이들의 변이체는 WO 2005003129 및 WO 2005002579(Nycomed GmbH)에서 PDE10A의 억제제로서 개시되어 있다.

[0053] WO 2004005291 및 WO 2004005290(Bayer Healthcare AG)은 신경변성 질환, 특히 파킨슨병 및 정신분열증, 및 암의 치료에 유용한 PDE10A 억제제로서 복소환식으로 치환된 이미다조트라이아진을 개시하고 있다.

[0054] WO 2004002484(Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)는 파킨슨병, 이상운동증, 불안증, 스트레스, 기분 및 인지 장애들, 약물 남용, 정신분열증, 뇌혈관 장애, 발기부전, 당뇨병, 국소 빈혈성 심장병, 신장병, 말초혈관계 질환, 고혈압, 요실금, 자가면역질환, 호흡기 장애, 알레르기, 통증, 골다공증, 암의 치료에 있어서 잠재성을 지니는 PDE10A 억제제로서의 퀴놀린 유도체를 개시하고 있다.

[0055] WO 2003014116(Bayer Healthcare AG)은 암의 치료에서 잠재성을 지니는 PDE10A 억제제로서의 피롤로[2.1-a]아이소퀴놀린 유도체를 개시하고 있다. WO 2003000693(Bayer Healthcare AG)은 파킨슨병의 치료에서 잠재성을 지니는 것으로 여겨지는 PDE10A 억제제로서 이용하기 위한 이미다조트라이아진을 개시하고 있다.

[0056] 전술한 공보는 모두 참조로 본 명세서에 병합된다.

[0057] 그러나, 이를 개시 내용은 공지된 PDE10A 억제제의 어느 것에도 구조적으로 관련되지 않는 본 발명의 화합물에 관한 것은 아니며(Kehler, J. et al., *Expert Opin. Ther. Patents*, 17, 147-158, 2007 및 상기 인용된 특허문현), 이것은 이제는 고도로 활성이면서도 선택적인 PDE10A 효소 억제제인 것으로 본 발명자들에 의해 판명되었다.

[0058] 본 발명의 화합물은 모든 특허에서 효율적이지 않던 신경변성 및/또는 정신의학적 장애에 대한 현재의 현저한 치료에 대한 대체물을 제공한다.

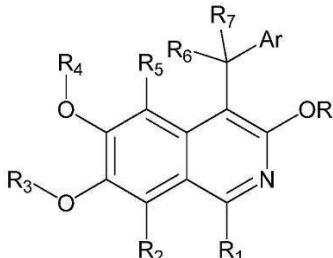
### 발명의 내용

[0059] 본 발명은 PDE10A 효소 억제제, 특히 선택적 PDE10A 효소 억제제인 화합물을 제공한다. 본 발명은 이러한 활성을 지니는 화합물을 추가로 제공한다. 본 발명은 또한 신경 및 정신 장애를 위한 현재의 요법과 전형적으로 연

관된 부작용을 일으키지 않는, 인간 환자의 효과적인 치료, 특히 장기 치료를 제공한다. 또한, 본 발명의 추가의 양상은 본 명세서를 읽게 되면 명백해질 것이다.

[0060] 일 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 형태, 용매화물 및 에스터에 관한 것이다:

[0061] [화학식 I]



[0062]

식 중,

[0064] R<sub>1</sub>은 R<sub>a</sub>NH기로 선택적으로 치환될 수 있는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬기이되, R<sub>a</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-CO 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-SO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0065] R<sub>2</sub>는 수소 원자이며;

[0066] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬기를 나타내고;

[0067] R<sub>5</sub>는 수소 원자이며;

[0068] R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자, 특히 불소를 나타내거나, 또는 R<sub>6</sub>과 R<sub>7</sub>은 함께 =O기를 형성하고;

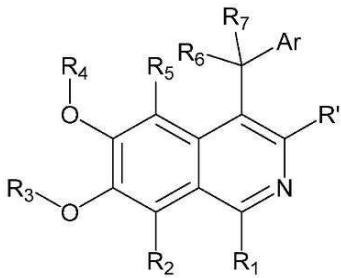
[0069] Ar은 하이드록시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-아릴, 아미노-치환된 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-헤테로아릴 및 R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 아릴 또는 헤테로아릴기이거나, 또는 상기 아릴 또는 헤�테로아릴의 인접한 위치에 있는 치환기들은 함께 결합하여 복소환 고리를 형성하며;

[0070] R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로게노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 및 아세틸아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] R은 수소 원자, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬기 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-CO기이다.

[0072] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 형태, 용매화물 혹은 에스터에 관한 것이다;

[0073] [화학식 I]



[0074]

식 중,

[0076] R<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시 또는 R<sub>a</sub>NH기로 선택적으로 치환될 수 있는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬기이되, R<sub>a</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-C(=O)- 및

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-S(=O)<sub>2</sub>-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0077] R<sub>2</sub>는 수소 원자이며;

[0078] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬기를 나타내고;

[0079] R<sub>5</sub>는 수소 원자이며;

[0080] R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자이거나, 또는 R<sub>6</sub>과 R<sub>7</sub>은 이들에 부착되는 것으로 표시된 탄소 원자와 함께 -C(=O)-기를 형성하고;

[0081] R'는 -NH<sub>2</sub> 또는 -OR이되, R은 수소 원자, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬기 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-C(=O)-기이며;

[0082] Ar은, 할로겐, 아자이도, 하이드록시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-아릴-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시-아릴-, 아미노-치환된 아릴, N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬)<sub>2</sub>-치환된 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-헤테로아릴- 및 R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 아릴 또는 헤테로아릴기이거나, 또는 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 인접한 위치에 있는 두 치환기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 결합하여 복소환 고리를 형성하며;

[0083] R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로게노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬- 및 아세틸아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084] 본 출원의 맥락 내에서, "알킬"이란 용어는, 단독으로 혹은 다른 기와 조합하여, 달리 표시되지 않는 한, 1 내지 10개의 탄소 원자, 특히 1 내지 6개의 탄소 원자, 더욱 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 혹은 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 1 내지 6개의 탄소 원자(1과 6을 포함함)를 지니는 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필(예컨대, n-프로필, 아이소-프로필), 뷔틸(예컨대, *tert*-뷔틸, *sec*-뷔틸, n-뷔틸), 웬틸(예컨대, 네오-웬틸), 헥실(예컨대, n-헥실), 2-메틸뷰틸, 2-메틸웬틸 및 이들의 기타 이성질체 형태이다. 본 발명에 있어서, 알킬기는 할로겐화되어 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. "할로게노알킬"이란 용어는 알킬기의 최대 원자가까지 하나 이상의 할로겐으로 치환된 이러한 알킬기를 의미한다. 대표적인 할로게노알킬기로는 트라이플루오로메틸(CF<sub>3</sub>), 디아플루오로메틸(CF<sub>2</sub>H) 및 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>를 포함한다.

[0085] "할로겐"이란 용어는 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 나타낸다.

[0086] "아세틸아미노알킬"이란 용어는 CH<sub>3</sub>CONH-알킬기를 나타낸다.

[0087] "알콕시"란 용어는 알킬-O-기를 나타내되, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 아이소프로필옥시 및 sec-뷰틸옥시이다.

[0088] "아릴"이란 용어는, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 폐난트레닐 등과 같은 단환식 혹은 다환식(예컨대, 2, 3 혹은 4개의 융합된 고리를 지님)의 방향족 탄화수소를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 5 내지 20개의 탄소, 특히 6 내지 14개의 탄소 원자를 지닌다. 가장 바람직한 아릴기는 단환식 혹은 이환식이고, 페닐, α-나프틸, β-나프틸, 안트라세닐 등과 같은 6 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0089] "아릴옥시"란 용어는 아릴-O-기를 나타내되, 여기서 아릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0090] "헤테로아릴"이란 용어는 N, O, S 또는 P로부터 선택된 1개 혹은 수개의 헤테로원자가 개입된 아릴기를 나타낸다. 헤테로아릴기는 단환식 혹은 다환식 기(예컨대, 2, 3 혹은 4개의 융합된 고리를 지님)를 포함한다. 대표적인 헤테로아릴기로는 피리디닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐 및 디아벤조퓨란기를 포함한다.

[0091] 본 발명에 따른 화합물에 대한 치환기로서의 아릴 및 헤테로아릴기는 상기 아릴 및 헤테로아릴기에 포함된 탄소 원자들 중 어느 것을 통해서 화합물의 나머지 부분에 대해서 분지될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 특정 실시 형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 이하의 특성들 중 하나 이상을 지닌다:

[0092] - R<sub>1</sub>은 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, CH<sub>3</sub>CONHCH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선

택된 치환 혹은 비치환된 ( $C_1-C_4$ )알킬기이고/이거나;

[0093] -  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ 은 수소이고/이거나;

[0094] -  $R_3$  및  $R_4$ 는 둘 모두 메틸기를 나타내고/내거나;

[0095] -  $R'$ 는  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  및  $-OC(=O)CH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나;

[0096] - Ar은 피리디닐, 페닐, 나프틸, 쿠놀리닐, 아이소퀴놀리닐, [1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린 또는 다이벤조퓨란기를 나타내고, 상기 Ar기는 ( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴, ( $C_1-C_4$ )알킬아릴, 헤테로아릴, ( $C_1-C_4$ )헤테로아릴, ( $C_1-C_4$ )알킬옥시, 아릴옥시, ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴-, 아미노아릴(즉,  $H_2N$ -아릴) 및  $R_bR_cN$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상(예컨대, 2 혹은 3개)의 치환기로 선택적으로 치환되어 있다.

[0097] 특정 실시형태에 있어서, Ar은 이하를 나타낸다:

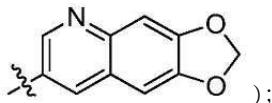
[0098] - 아릴, ( $C_1-C_4$ )알킬아릴, 헤�테로아릴, ( $C_1-C_4$ )헤�테로아릴 및 ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 피리디닐기;

[0099] - ( $C_1-C_4$ )알킬옥시, 아릴옥시, ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴- 및 아미노아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐기;

[0100] - ( $C_1-C_4$ )알킬옥시, 아릴옥시, ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴 및 아미노아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸기;

[0101] - ( $C_1-C_4$ )알킬, ( $C_1-C_4$ )알킬옥시 및  $R_bR_cN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기, 특히 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 쿠놀리닐기;

[0102] -  $R_bR_cN$ - 치환기로 선택적으로 치환된 [1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린기(즉,  $R_bR_cN$ - 치환기로 선택적으로 치환된 하기 구조의 화합물:



[0103] );

[0104] - 아이소퀴놀리닐기; 또는

[0105] - 다이벤조퓨란기.

[0106] Ar기의 특별한 대표적인 비제한적인 치환기로는 플루오로, 아자이도, 하이드록실, 메틸, 에틸, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필메톡시(즉,  $-O-CH_2-$ 사이클로프로필), 페닐, 메톡시페닐, 아미노페닐, 페녹시, 피리디닐, 메틸아미노, 에틸아미노,  $N,N$ -다이메틸아미노, 에틸아미노,  $n$ -프로필아미노,  $n$ -뷰틸아미노, 아이소프로필아미노, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸아미노, 벤질아미노 및 아세틸-2-아미노에틸아미노기를 포함한다.

[0107] 특정 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물이되, 식 중,

[0108] -  $R_1$ 은 비치환 ( $C_1-C_3$ )알킬기이고, 바람직하게는 메틸, 에틸 및  $n$ -프로필로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0109] -  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ 은 수소이고;

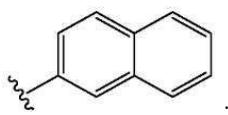
[0110] -  $R_3$ 과  $R_4$ 는 둘 다 메틸기를 나타내며;

[0111] - R은 수소이고;

[0112] -Ar은

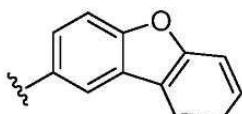
[0113] ( $C_1-C_4$ )알킬옥시, 아릴옥시, ( $C_1-C_4$ )알콕시-아릴- 및 아미노아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐기;

[0114] 비치환 나프틸기, 특히 이하의 나프틸기

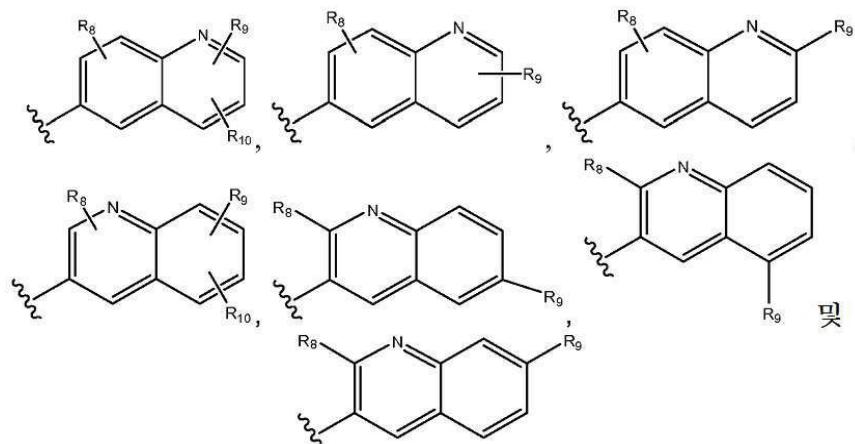


[0115] ;

[0116] 이하의 식



[0117] 의 다이벤조퓨란기; 및



[0119] 로 이루어진 군으로부터 선택된 퀴놀리닐기

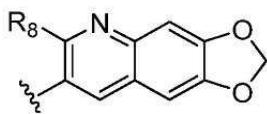
[0120] [0121] 로 이루어진 군으로부터 선택되되:

[0122] 식 중,

[0123] R<sub>8</sub>은 수소, 할로제노알킬, 아자이도, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 및 R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>N(예컨대, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)할로제노알킬NH 혹은 벤질NH)로 이루어진 군에서, 보다 구체적으로는 메틸아미노, 다이메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 아이소프로필아미노, 2,2,2-트라이플루오로에틸아미노, 벤질아미노, 2-메톡시에틸아미노 및 아세틸-2-아미노에틸아미노기로부터 선택되고;

[0124] R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0125] 또는 R<sub>9</sub>와 R<sub>10</sub>은, 이들이 퀴놀리닐기 상에 부착되게 하는 탄소 원자들과 함께, 예를 들어, 이하의 구조와 같은 5- 혹은 6-원 복소환 고리(membered heterocyclic ring)를 형성한다:



[0126] 일 실시형태에 있어서, R<sub>9</sub>은 메틸기 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시기, 특히 메톡시 혹은 에톡시이고, R<sub>10</sub>은 수소이다.

[0127] 다른 실시형태에 있어서, R<sub>9</sub>과 R<sub>10</sub>은 둘 모두 하이드록실기이다.

[0128] 본 발명의 범위 내에 들어가는 화학식 I의 구체적인 화합물들은, 이하의 "실시예" 부분에서 제시되는 화합물 1 내지 88의 각각을 포함한다. 이와 같이 해서, 본 발명은 화합물 1 내지 88 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

- [0130] 4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 1,
- [0131] 4-(3,4-다이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 2,
- [0132] 4-(3,4-다이메톡시벤질)-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 3,
- [0133] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(3-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 4,
- [0134] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(4-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 5,
- [0135] 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 6,
- [0136] 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 7,
- [0137] 4-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 8,
- [0138] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 9,
- [0139] 4-((3'-아미노-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 10,
- [0140] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(페리딘-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 11,
- [0141] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-페닐페리딘-2-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 12,
- [0142] 6,7-다이메톡시-4-((6-(4-메톡시페닐)페리딘-2-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 13,
- [0143] 4-([2,4'-바이페리딘]-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 트라이하이드로클로라이드 14,
- [0144] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5-페닐페리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 15,
- [0145] 6,7-다이메톡시-4-((5-(4-메톡시페닐)페리딘-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 16,
- [0146] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 17,
- [0147] 3,6,7-트라이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 18,
- [0148] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 19,
- [0149] 6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 20,
- [0150] 4-(아이소퀴놀린-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 21,
- [0151] 4-(아이소퀴놀린-5-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 22,
- [0152] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 23,
- [0153] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-6-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 24,
- [0154] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 25,
- [0155] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 26,
- [0156] 6,7-다이메톡시-4-((5-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 27,
- [0157] 4-((5-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 28,
- [0158] 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 29,
- [0159] 4-((7-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 30,
- [0160] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 31,
- [0161] 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 32,
- [0162] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 33,
- [0163] 6,7-다이메톡시-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드

드 34,

[0164] 4-((2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 35,

[0165] 4-((2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 36,

[0166] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸-아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 37,

[0167] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 38,

[0168] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 39,

[0169] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 40,

[0170] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 41,

[0171] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 42,

[0172] 1-에틸-4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 43,

[0173] 4-((2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 44,

[0174] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 45,

[0175] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 46,

[0176] 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 47,

[0177] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 48,

[0178] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 49,

[0179] 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 50,

[0180] 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 51,

[0181] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 52,

[0182] 4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 53,

[0183] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 54,

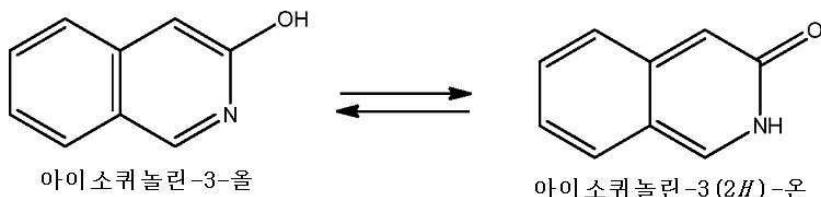
[0184] N-(2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 55,

- [0185] 1-(아세트아마이도메틸)-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 56,
- [0186] N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 57,
- [0187] N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)메탄설폰아마이드 다이하이드로클로라이드 58,
- [0188] 3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)퀴놀린-6,7-다이올 다이하이드로클로라이드 59,
- [0189] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 60,
- [0190] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 61,
- [0191] 6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 62,
- [0192] 4-((6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 63,
- [0193] 4-((6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 64,
- [0194] 4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민하이드로클로라이드 65,
- [0195] 4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 66,
- [0196] 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 67,
- [0197] 4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 68,
- [0198] N-((2-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 69,
- [0199] 4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 70,
- [0200] 4-((2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 71,
- [0201] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 72,
- [0202] N-((2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 73,
- [0203] 6,7-다이메톡시-1-프로필-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 74,
- [0204] (2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)(3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메타논 다이하이드로클로라이드 75,
- [0205] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2-메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 76,
- [0206] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2-메톡시에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 77,
- [0207] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 78,

- [0208] 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 79,
- [0209] 6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 80,
- [0210] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 81,
- [0211] 1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 82,
- [0212] N-(2-((6-(사이클로프로필메톡시)-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 83,
- [0213] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 84,
- [0214] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 85,
- [0215] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 86,
- [0216] N-(2-((6-(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 87, 및
- [0217] N-(2-((6-에톡시-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 88.
- [0218] 본 발명의 범위 내에는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체, 호변이성질체 형태, 염 및 용매화물이 포함된다.
- [0219] 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 약제학적 용도에 적합한 염, 특히 산 혹은 염기 염(즉, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염)의 형태일 수 있다. 화학식 I의 화합물들의 약제학적으로 허용가능하지 않은 염은, 이러한 약제학적으로 허용가능하지 않은 염이 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에서 중간생성물로서 유용할 수 있기 때문에 본 발명의 일부이기도 하다는 것을 당업자라면 이해할 것이다.
- [0220] 본 발명의 화합물의 염으로는 약제학적으로 허용가능한 산 부가염, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염, 약제학적으로 허용가능한 금속염, 암모늄 및 알킬화 암모늄염을 포함한다. 산 부가염으로는 유기산뿐만 아니라 무기산의 염을 포함한다. 적절한 무기산의 대표적인 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산, 질산 등을 포함한다. 적절한 유기산의 대표적인 예로는 포름산, 아세트산, 트라이클로로아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글라이콜산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 숙신산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 주석산, 아스코르브산, 파모산, 비스메틸렌 살리실산, 에탄다이설폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글라이콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 셀페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 아세테이트, 벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 글라이세로포스페이트, 캐토글루타레이트 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 무기 혹은 유기산 부가염의 추가의 예로는, 참조로 본 명세서에 병합된 문헌[J. Pharm. Sci., 66, 2, 1977](참조로)에 열거된 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 금속염의 예로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 염 등을 포함한다. 염기염은, 약제학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 암모늄 및 알킬화된 암모늄염의 예로는 암모늄, 메틸암모늄, 다이메틸암모늄, 트라이메틸암모늄, 에틸암모늄, 하이드록시에틸암모늄, 다이에틸암모늄, 뷰틸암모늄, 테트라메틸암모늄염 등을 포함한다. 기타 유기 염기의 예로는 라이신, 아르기닌, 구아니딘, 다이에탄올아민, 콜린 등을 포함한다.
- [0221] 약제학적으로 허용가능한 염은 특히 에틸 아세테이트, 에터, 알코올, 아세톤, THF, 다이옥산 등과 같은 용매 중에서 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 폰산(fonic acid), 아세트산, 시트르산, 말레산, 살리실산, 하이드록시나프토산, 아스코르브산, 팔미트산, 숙신산, 벤조산, 벤젠설폰산, 주석산 등과 같은 산과 화학식 I의 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 용매의 혼합물도 이용될 수 있다.
- [0222] 화학식 I의 화합물들은 광학 중심을 지닐 수 있고, 따라서 상이한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 배치형태로 될 수 있다. 본 발명은 이러한 화학식 I의 화합물들의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기타 입체이성체뿐만 아니라 라세미 화합물 및 라세미 혼합물 및 그의 입체이성질체의 기타 혼합물을 포함한다.

[0223]

구조 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 통해서 상호전환가능한 경우, 호변이성질체가 생성될 수 있다. 화학식 I에 대응하는 구조를 지니는 화합물은 또한 대응하는 3-케토 호변이성질체 형태로서 존재할 수 있는 능력이 있다. 단일 화합물이 하나보다 많은 이성질체 형태를 나타낼 수 있게 된다.



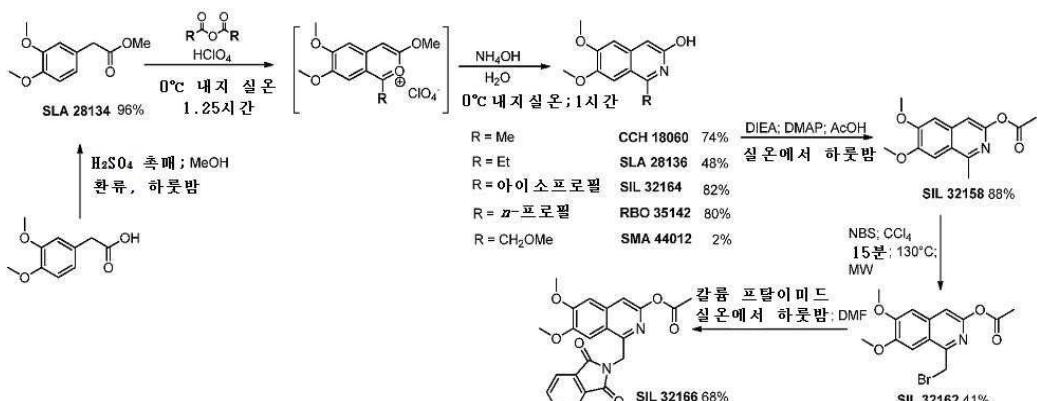
[0224]

[0225]

본 발명에 따른 화합물은 당업자에게 공지된 각종 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물들의 제조를 위한 일반적 및 특정 방법은 본 명세서에서 이하에 기재된다.

[0226]

중간물인 6,7-다이메톡시-1-알킬아이소퀴놀린-3-올류 CCH 18060, SLA 28136, SIL 32164, RBO 35142 및 SMA 44012는 메틸 에스터 SLA 28134(Kanojia, RM et al., *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 7, 1363)로부터 출발하여 Kanojia, RM 등에 의해 기재된 방법에 따라 수율 2 내지 82%로 제조되었다(반응식 1). 프탈이미드 유도체 SIL 32166은 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060으로부터 3단계로 제조되었다: 다이아이소프로필에틸아민 및 DMAP의 존재 하에 실온에서 하룻밤 무수 아세트산을 이용한 CCH 18060의 *O*-아실화에 의해 아세테이트 SIL 32158을 수율 88%로 얻었다. 15분 동안 130°C에서 마이크로파 조사 하에 *N*-브로모숙신이미드를 이용한 아세테이트 SIL 32158의 브롬화에 의해 브로모메틸 유도체 SIL 32162를 수율 41%로 얻었다. 최종적으로 SIL 32162를 실온에서 하룻밤 DMF 중 칼륨 프탈이미드로 처리하여, 프탈이미드 유도체 SIL 32162를 수율 68%로 수득하였다(반응식 1).



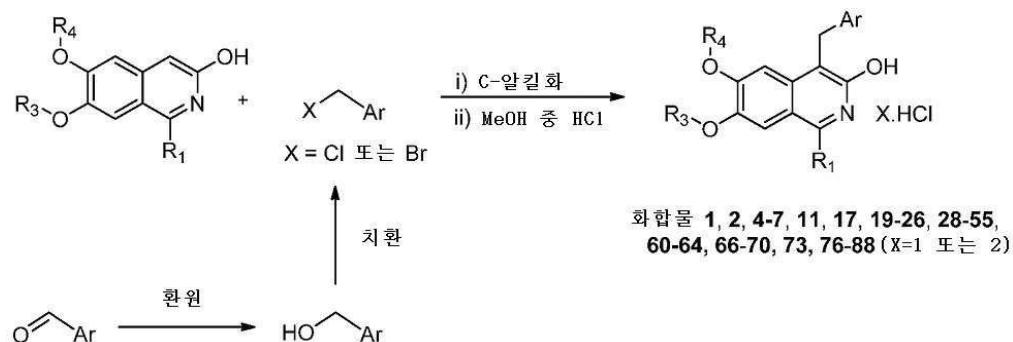
[0227]

[0228]

반응식 1: 중간 화합물 CCH 18060, SLA 28136, SIL 32164, RBO 35142, SMA 44012 및 SIL 32166의 제조에 이용된 합성 경로

[0229]

본 발명의 화합물 1, 2, 4 내지 7, 11, 17, 19 내지 26, 28 내지 55, 60 내지 64, 66 내지 70, 73, 76 내지 88(반응식 2)은 염기로서의 2N 수성 KOH 또는 LiOH 용액의 존재 하에 할로게노메틸-아릴 혹은 할로게노메틸-헵테로아릴 유도체에 의해 바람직하게는 툴루엔 혹은 THF 중 110 내지 160°C에서 마이크로파 조사 하에 15 내지 120분 동안 6,7-다이메톡시-1-알킬아이소퀴놀린-3-올류 CCH 18060, SLA 28136, SIL 32164, RBO 35142 또는 SMA 44012를 C-알킬화합물로써 제조하였다.



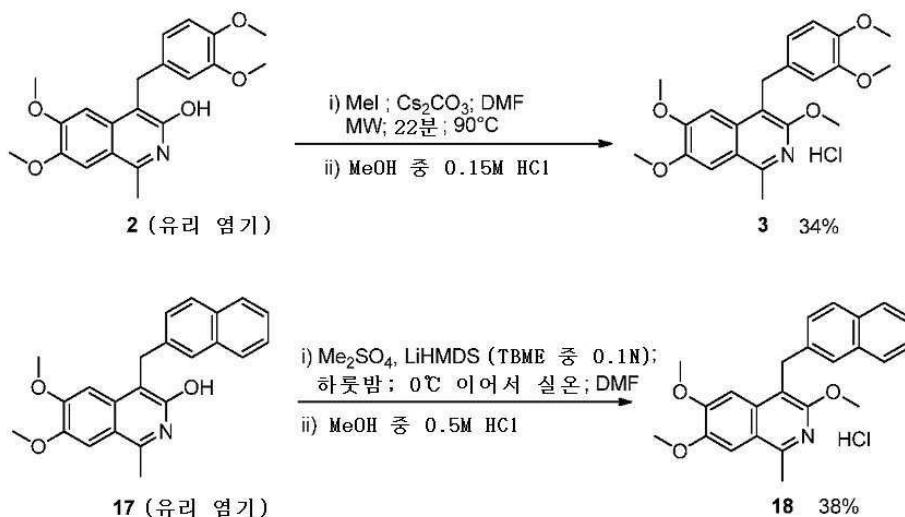
[0230]

[0231] 반응식 2: 최종 화합물을 제조하기 위하여 수행되는 합성 경로

[0232] 화합물 52는, 용매로서 THF를, 그리고 염기로서 헥산 중 *n*-BuLi의 1.6M 용액을 이용해서 150°C에서 90분 동안 동일 유형의 마이크로파-원조 C-알킬화에 의해 제조하였다. 클로로 혹은 브로모-알킬화 시약(할로게노메틸-아릴 혹은 할로게노메틸-헥테로아릴 유도체)는 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 각각 염화티오닐 혹은 트라이페닐포스핀 및 다이클로로메탄 중 브롬을 이용해서 염소 혹은 브롬 원자에 의한 하이드록실 기능의 치환에 의해 대응하는 1차 알코올로부터 제조하였다. 1차 알코올은 나트륨 보로하이드라이드를 이용해서 대응하는 알데하이드의 환원에 의해 제조하였다(반응식 2).

[0233] 몇몇 경우에, 반응식 2를 수행함으로써 얻어진 생성물은, 예를 들어, 치환기의 조작에 의해 더욱 변성될 수 있다.

[0234] 예를 들어, 화합물 3은 다이메틸포름아마이드 중 탄산세슘의 존재 하에 요오드화메틸을 이용해서 마이크로파-원조 O-메틸화에 의해 화합물 2를 유리 염기로부터 얻었다(반응식 3).

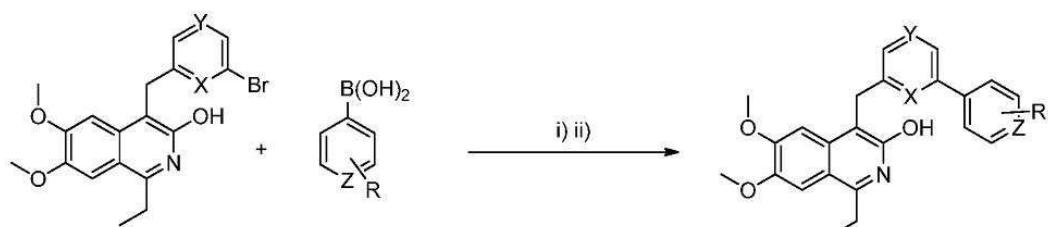


[0235]

[0236] 반응식 3: 화합물 3 및 18의 제조

[0237] 화합물 18은 염기로서의 리튬 헥사메틸다이실라자이드(LiHMDS)와 함께 다이메틸설페이트를 이용해서 다이메틸포름아마이드 중에서 O-메틸화에 의해 화합물 17로부터 얻었다(반응식 3).

[0238] 예를 들어, 브로모 유도체 SLA 28138, CCH 34150 및 CCH 34166과 상이한 치환된 페닐보론산 간의 마이크로파-원조 스즈키 크로스 커플링 반응에 의해 화합물 8 내지 10 및 12 내지 14에 대한 직접 접근을 30 내지 91% 수율로 얻었다(반응식 4).



**SLA 28138 (X, Y = C)**

R = H, Z = C  
R = 4-OMe, Z = C  
R = 3-N(*t*Bu)<sub>2</sub>, Z = C

**8**, HCl 염, X, Y, Z = C, R = H, 49%  
**9**, HCl 염, X, Y, Z = C, R = 4-OMe, 60%  
**10**, 2 HCl 염, X, Y, Z = C, R = 3-NH<sub>2</sub>, 69%

**CCH 34150 (X = N, Y = C)**

R = H, Z = C  
R = 4-OMe, Z = C  
R = H, Z = N

**12**, 2 HCl 염, X = N, Y = Z = C, R = H, 56%  
**13**, 2 HCl 염, X = N, Y = Z = C, R = 4-OMe, 61%  
**14**, 3 HCl 염, X = Z = N, Y = C, R = H, 30%

**CCH 34166 (X = C, Y = N)**

R = H, Z = C  
R = 4-OMe, Z = C

**15**, 2 HCl 염, Y = N, R = H, X = Z = C, 91%  
**16**, 2 HCl 염, Y = N, R = 4-OMe, X = Z = C, 56%

i) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DME; MW; 140°C. ii) MeOH 중 0.49M HCl

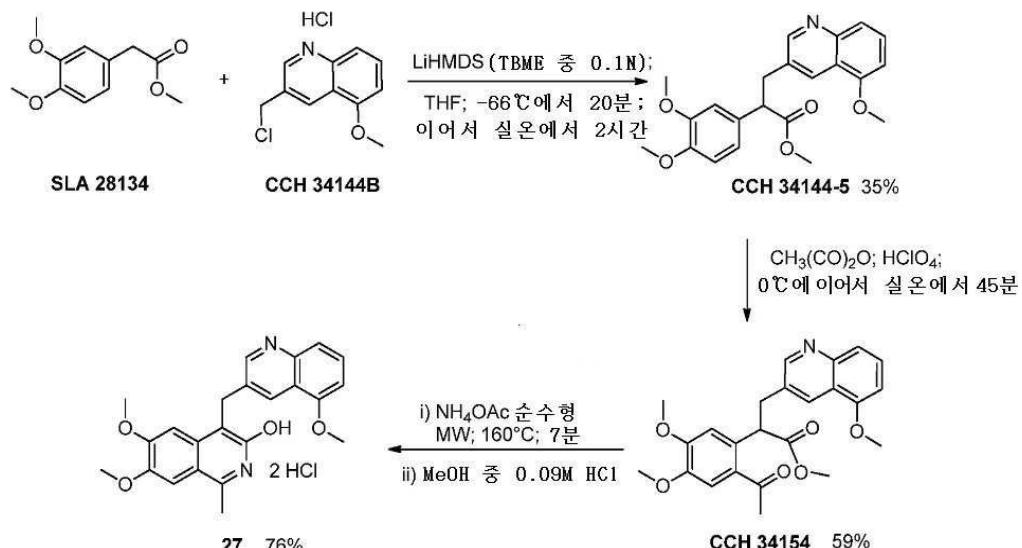
[0239]

[0240]

반응식 4: 화합물 8 내지 10 및 12 내지 14를 제조하기 위해 수행되는 합성 경로

[0241]

화합물 27은 상이한 합성 경로(반응식 5)로부터 얻었다. 메틸 에스터 SLA 28134를 LiHMDS에 의해 탈프로톤화한 후, 클로로 유도체 CCH 34144B에 의한 처리에 의해 메틸 에스터 CCH 34144-5를 수율 35%로 얻었다. 메틸 에스터 CCH 34144-5를 과염소산의 존재 중 무수 아세트산으로 처리하여 대응하는 아세틸 유도체 CCH 34154를 수율 59%로 얻었다. 최종적으로, 160°C에서 7분 동안 암모늄 아세테이트에 의한 CCH 34154의 마이크로파-원조 처리에 이어서 실온에서 메탄을 중 0.09M HCl 용액에 의한 후속 처리에 의해 화합물 27을 다이하이드로클로라이드염으로서 수율 76%로서 수득하였다(반응식 5).



[0242]

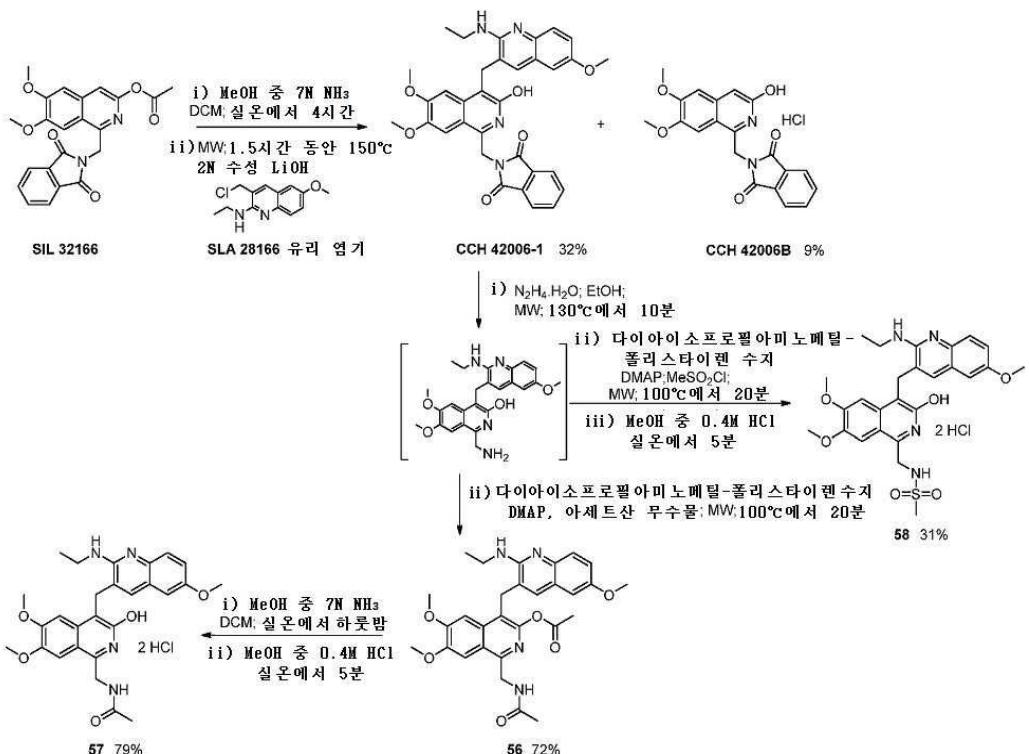
반응식 5: 화합물 27을 제조하기 위해 수행되는 합성 경로

[0243]

화합물 56 내지 58을 반응식 6에 기재된 합성 경로에 따라서 제조하였다. 아세테이트 SIL 32166을 우선 메탄을 중 7N NH<sub>3</sub> 용액에 의해 실온에서 4시간 동안 그의 대응하는 하이드록시 유도체로 탈보호하였다.

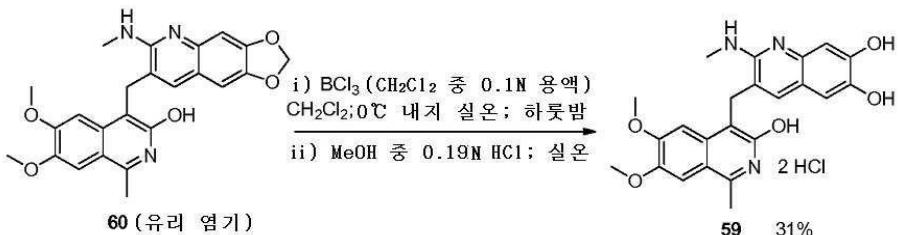
[0244]

중간물인 하이드록시 화합물을 이어서 염기로서 2N 수성 LiOH 용액의 존재 하에 그리고 마이크로파 조사 하에 150°C에서 1.5시간 동안 SLA 28166 유리 염기로 THF 중에서의 C-알킬화를 실시하였다. 얻어진 프탈이미드 CCH 42006-1을 이어서 에탄올 중 하이드라진 수화물로 10분 동안 130°C에서 마이크로파 조사 하에 처리하여 그의 대응하는 아미노 유도체로 탈보호시켰다. 이 아미노 유도체를 다이아이소프로필아미노메틸-폴리스테아렌 수지 및 DMAP의 존재 하에 20분 동안 100°C에서 마이크로파 조사 하에 무수 아세트산으로 처리하여, 비스-아세틸화된 유도체 56을 수율 72%로 얻었다. 화합물 56을 메탄을 중 7N NH<sub>3</sub> 용액으로 실온에서 하룻밤 그의 대응하는 하이드록시 유도체로 탈보호시키고, MeOH 중 0.4M HCl을 이용해서 실온에서 처리한 후, 화합물 57을 다이하이드로클로라이드염으로서 수율 79%로 얻었다. 중간물인 아미노 유도체를 또한 다이아이소프로필아미노메틸-폴리스테아렌 수지 및 DMAP의 존재 하에 20분 동안 100°C에서 마이크로파 조사 하에 메탄설포닐 클로라이드에 의해 처리 후, 정제 및 MeOH 중 0.4M HCl 용액으로 실온에서 5분 동안 처리하여, 화합물 58을 하이드로클로라이드염으로서 수율 31%로 수득하였다(반응식 6).



[0248]

화합물 59는 반응식 7에 기재된 반응에 따라서 화합물 60으로부터 제조되었다. 다이클로로메탄 중 화합물 60 유리염기를 다이클로로메탄 중  $BCl_3$ 의 1.0N 용액에 의해  $0^\circ C$ 에서 처리하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 정제 및 실온에서의 메탄을 중 0.19N HCl 용액에 의한 처리 후, 화합물 59를 다이하이드로클로라이드염으로서 수율 31%로 얻었다.

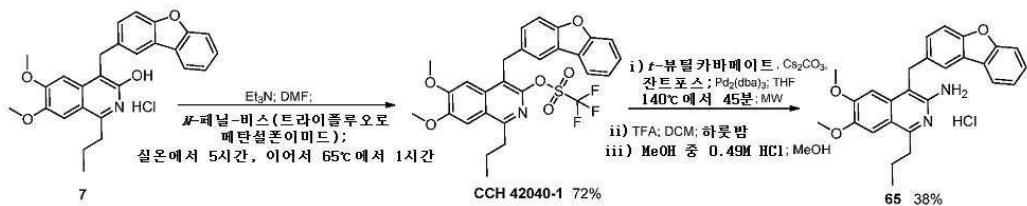


[0249]

반응식 7: 화합물 59를 제조하기 위하여 수행되는 합성 경로

[0250]

화합물 65는 반응식 8에 기재된 반응에 따라서 화합물 7로부터 제조되었다. 화합물 7을, 염기로서의 트라이틸 아민의 존재 하에 다이메틸포름아마이드 중  $N$ -페닐-비스(트라이플루오로메탄설휘미드)에 의해 실온에서 5시간 동안, 이어서  $65^\circ C$ 에서 1시간 동안 처리하여 트라이플레이트 CCH 42040-1을 수율 72%로 얻었다. 촉매로서 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)을, 리간드로서 잔트포스(xantphos)(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐)를 그리고 염기로서 탄산세슘을 이용해서 트라이플레이트 CCH 42040-1과  $t$ -부틸카바메이트 간에 우선적으로 45분 동안 THF 중에서 그리고  $140^\circ C$ 에서 마이크로파 조사 하에 부흐발트-하트비크(Buchwald-Hartwig) 크로스 커플링 반응을 일으키고, 그 후 실온에서 하룻밤 후속의 트라이플루오로아세트산 처리에 이어서 메탄을 중 얻어진 유리 염기를 MeOH 중 0.49M HCl 용액으로 실온에서 5분 동안 최종 처리하여, 화합물 59를 다이하이드로클로라이드염으로서 전체 수율 31%로 얻었다(반응식 8).

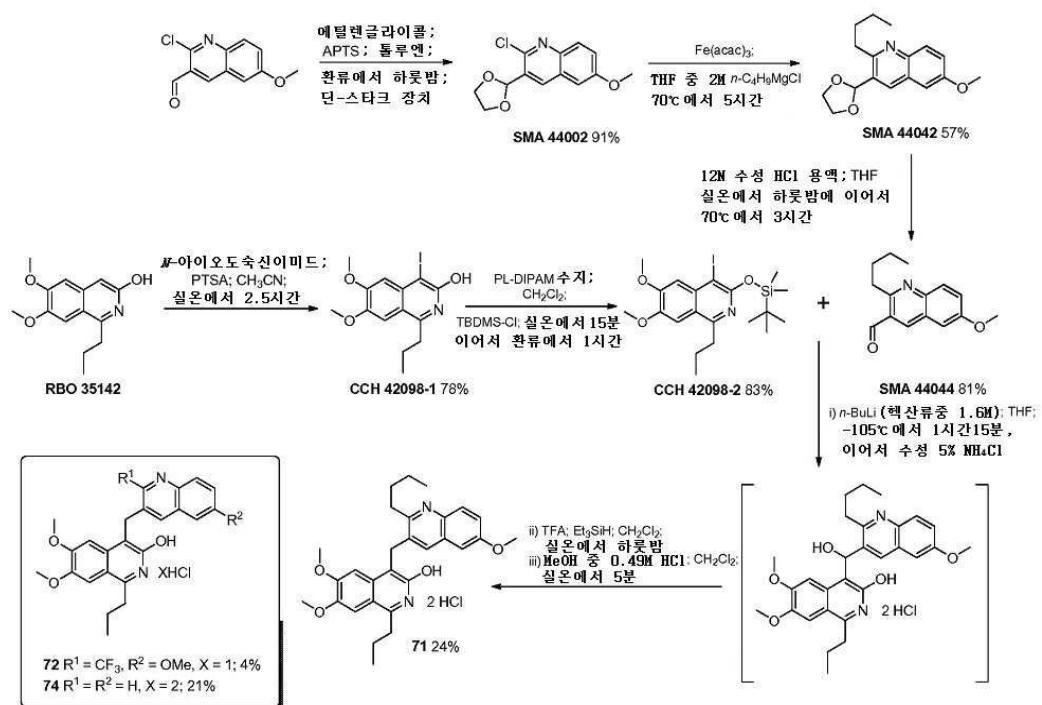


[0252]

## 반응식 8: 화합물 65를 제조하기 위한 합성 경로

[0254]

본 발명의 화합물을 제조하는 다른 방법은 반응식 9에 기재된 화합물 71, 72 및 74를 합성하도록 수행되는 경로이다. 주된 단계는, 우선적으로 아이오도 유도체 CCH 42098-2와 헥산류 중 *n*-부틸 리튬의 1.6M 용액 간에, 용매로서 무수 THF의 존재 하에, -105°C에서 수행되는 할로겐-금속 교환 반응이고, 이어서 알데하이드 SMA 44044에 의한 후속의 반응중지(quench)에 의해 중간물인 2차 알코올 유도체가 얻어지며, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 2차 알코올 유도체는 이어서 우선적으로 다이클로로메탄 중 TFA의 존재 하에 실온에서 하룻밤 트라이틸실란을 이용해서 환원될 수 있다. 얻어진 잔류물의 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액에 의한 중화 후, 환원된 화합물의 유리 염기는 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 후에 환원된 화합물의 유리 염기를 얻었다. MeOH 중 0.49M HCl 용액으로 실온에서 5분 동안 다이클로로메탄 중 얻어진 유리 염기의 후속 처리에 의해 화합물 71을 다이하이드로클로라이드염으로서 전체 수율 24%로 얻었다. 화합물 72 및 74는 각각 2-부틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44044 대신에 6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 47010 및 3-퀴놀린카복스알데하이드를 이용해서 이 방법에 의해 얻었다(반응식 9).

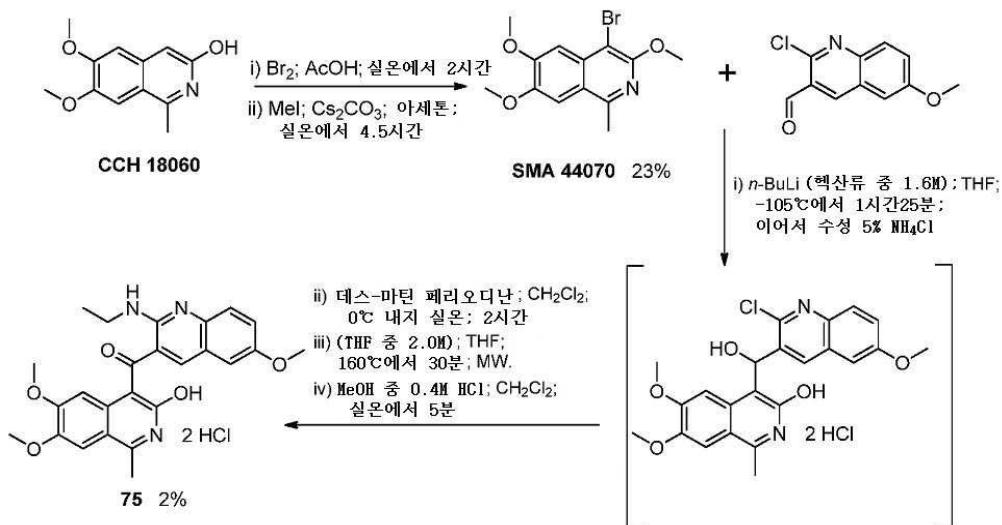


[0255]

## 반응식 9: 71, 72 및 74를 제조하기 위해 수행되는 합성 경로

[0256]

화합물 75는 반응식 10에 기재된 반응에 따라서 화합물 CCH 18060으로부터 제조되었다. 주된 단계는 헥산류 중 *n*-부틸 리튬의 1.6M 용액과 브로모 유도체 SMA 44070 간에, 용매로서 무수 THF의 존재 하에 우선적으로 -105°C에서 수행되는 할로겐-금속 교환 반응이고, 이어서 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드로 후속 반응중지시켜 중간물인 2차 알코올 유도체를 얻으며, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 2차 알코올 유도체는 이어서 우선적으로 다이클로로메탄 중 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinanone)을 이용해서 0°C에서부터 실온까지 2시간 동안 케톤 중에서 산화될 수 있다. 산화된 클로로화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 나서, 클로로 방향족 치환기를, 30분 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 우선적으로 THF 중 2.0M 에틸아민용액을 이용해서 에틸아민에 의해 테트라하이드로퓨란 중에서 치환시켰다. MeOH 중 0.49M HCl 용액으로 실온에서 5분 동안 다이클로로메탄 중 얻어진 에틸아민유리 염기 유도체의 후속의 처리에 의해 화합물 75를 다이하이드로클로라이드염으로서 전체 수율 2%로 얻었다(반응식 10).



[0258]

[0259] 반응식 10: 화합물 75를 제조하기 위하여 이용되는 합성 경로

[0260]

이들 화합물을 생성하는 다른 방법은, 통상의 일반적인 지식 및 본 출원에 포함된 이하의 지침서에 의거해서, 당업자에 의해 설계될 수 있음을 이해해야 한다.

[0261]

본 발명의 다른 목적은 화학식 I의 화합물들의 제조에 이용되는 중간생성물인 화합물을 제공하는 것이다. 특히, 본 발명은 실시예에 언급된 이하의 본 명세서에서의 중간생성물인 화합물에 관한 것이다.

[0262]

본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 표준 약학적 관행(문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing]에 기재된 것)에 관하여, 단일 용량으로 혹은 다회 용량으로 약제학적 담체와 함께 투여된다. 본 발명은 이와 같이 해서 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 중에, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0263]

적절한 약제학적 담체는 불활성 고체 희석제 혹은 충전제, 멸균 수성 용액 및 각종 유기 용매를 포함한다. 이와 같이 해서 형성된 약제학적 조성물은 이어서 정제, 분말, 로젠지, 액체 제제, 시럽, 주입가능한 용액 등과 같은 다양한 투약 형태로 용이하게 투여될 수 있다. 이들 약제학적 조성물은 향료, 바인더, 부형제 등과 같은 추가의 성분을 선택적으로 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 경구, 안구, 구강(buccal), 비강내, 비경구(예컨대, 정맥내, 근육내 혹은 피하), 경피(예컨대, 패취) 혹은 직장 투여를 위하여, 또는 흡입 혹은 통기에 의해 투여하기에 적합한 형태로 조제될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 혹은 액체 조성물로서 조제될 수 있다.

[0264]

경구 투여를 위하여, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 결착제(예컨대, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐파롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예컨대, 락톤, 미세 결정성 셀룰로스 혹은 인산칼슘); 윤활제(예컨대, 스테아르산 마그네슘, 텔크 혹은 실리카); 봉해제(예컨대, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글라이콜레이트); 또는 습윤제(예컨대, 나트륨 라우릴 설페이트)에 의해 통상의 수단에 의해 제조된 정제 혹은 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당업계 충분히 공지된 방법에 의해 코팅되어 있을 수 있다. 경구 투여용의 액체 제제는, 예를 들어, 용액, 시럽 혹은 혼탁제의 형태를 취할 수 있거나, 또는 이들은 사용 전에 물 혹은 기타 적절한 비히클과의 구성을 위하여 건조 제품으로서 제조될 수 있다. 이러한 액체 제제는 혼탁제(예컨대, 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스 혹은 수소화된 식용 지방); 에멀젼화제(예컨대, 레시틴 혹은 아카시아); 비수제 비히클(예컨대, 아몬드유, 유성 에스터 혹은 에틸 알코올); 및 방부제(예컨대, 메틸 혹은 프로필 p-하이드록시벤조에이트 혹은 솔브산) 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 첨가제에 의해 통상의 수법에 의해 제조될 수 있다.

[0265]

구강 투여를 위하여, 상기 조성물은 통상의 방법으로 제형화된 정제 혹은 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0266]

본 발명의 화합물은, 통상의 카테터화 기술 혹은 주입을 이용하는 것을 비롯하여 주사에 의해 비경구 투여를 위하여 조제될 수 있다. 주사용 제형은, 예컨대, 앰플 내 혹은 다회 용량 용기 냉, 첨가된 방부제와 함께 단위 투약 형태로 제공될 수 있다. 이들은 유성 혹은 수성 비히클 중에 혼탁제, 용액 혹은 에멀젼으로서 이러한 형태를 취할 수 있고, 또한 혼탁제, 안정제 및/또는 분산제 등과 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은, 사용 전에, 적절한 비히클, 예컨대, 멸균 주사용 증류수(sterile pyrogen-free water)로 재구성을

위하여 분말 형태일 수도 있다. 제품 용액이 요구될 경우, 환자에게 경구 혹은 비경구 투여를 위하여 필요한 강도의 용액을 생성하는데 충분한 양으로 물(혹은 기타 수성 매체) 속에 단리된 포접 복합체(inclusion complex)를 용해시킴으로써 만들어질 수 있다. 화합물은 신속하게 분산되는 투약 형태를 위하여 조제될 수 있는데, 이것은 구강 내에 활성 성분을 방출하도록 설계된다. 이들은 종종 신속하게 가용성인 젤라틴계 매트릭스를 이용해서 조제되었다. 이들 투약 형태는 잘 알려져 있고, 또한 광범위한 약물을 전달하는데 이용될 수 있다. 대부분의 신속 분산 투약 형태는 담체 혹은 구조-형성제로서 젤라틴을 이용한다. 전형적으로, 젤라틴은 패키지로부터 제거하는 동안 파손을 방지하도록 투약 형태에 충분한 강도를 부여하는데 이용되지만, 일단 입 속에 들어가면, 젤라틴이 투약 형태의 즉각적인 용해를 허용한다. 대안적으로, 각종 전분이 동일한 효과에 이용된다. 본 발명의 화합물은 또한, 예컨대, 코코아 버터 혹은 기타 글라이세라이드 등과 같은 통상의 좌제 기재를 함유하는 좌제 혹은 정체관장제 등과 같은 직장 조성물로 조제될 수도 있다.

[0267] 화학식 I의 화합물들이 투여되는 용량 및 투약 요법은 특정 제제의 약역학적 특성 및 그의 형태 및 투여 경로; 수용자의 연령, 건강 및 체중; 증상의 속성 및 정도; 동시 치료의 종류; 치료 빈도; 및 원하는 효과에 따라서 다양할 것이다. 따라서, 최적 치료 농도는 통상의 실험을 통해서 시일과 장소로 최상으로 결정되 것이다.

[0268] 본 발명에 따른 화합물들은 장용으로 혹은 비경구적으로 이용될 수 있다. 경구적으로, 본 발명에 따른 화합물은 1일당 약 0.1mg 내지 1일당 1,000mg의 양으로 적절하게 투여된다. 비경구, 설하, 비강내 혹은 척추강 내 투여를 위하여, 본 발명에 따른 화합물은 약 0.5 내지 약 100mg/일의 양으로, 데포 투여 혹은 임플란트를 위하여, 약 0.5mg/일 내지 약 50mg/일의 양으로; 국소 투여를 위하여 약 0.5mg/일 내지 약 200mg/일의 양으로; 직장 투여를 위하여, 약 0.5mg 내지 약 500mg의 양으로 적절하게 이용된다. 바람직한 양상에 있어서, 경구 투여를 위한 치료적 유효량은 약 1mg/일 내지 약 100mg/일; 비경구 투여를 위하여 약 5 내지 약 50mg/일이다. 더욱 바람직한 양상에 있어서, 경구 투여를 위한 치료적 유효량은 약 5mg/일 내지 약 50mg/일이다.

[0269] 1일 용량은 단일 용량으로서 혹은 분할된 용량으로 투여될 수 있고, 또한 그 상한은 이것이 권고되는 바로 되도록 확인된 경우를 초과할 수도 있다.

[0270] 본 발명은 또한, 의약으로서 이용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 실제로, 본 발명에 따른 화합물은 치료적으로 이용될 수 있는 약학적으로 중요한 특성을 지니는 것으로 확인되었다. 본 발명의 화합물은 단독으로 혹은 서로 조합하여 혹은 다른 활성 화합물과 병용하여 이용될 수 있다.

[0271] 본 발명의 화합물은 PDE10A에 대해서 선택적인 억제제이다. 이와 같이 해서, 본 발명은 또한, 이하에 기재된 질환들로 이루어진 군 또는 질환들의 군들로부터 선택된 질환의 치료를 위한 방법에 이용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 이때 PDE10의 억제는 상기 질환의 치료에 효과적일 것이다.

[0272] 본 발명은 또한 소정의 정신분열증, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병 등과 같은 소정의 정신병적 장애 및 병태; 공황 및 강박장애 등의 불안장애; 및 파킨슨병 및 헌팅تون병을 포함하는 운동 장애의 치료에 이용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것으로, 해당 조성물은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0273] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 정신분열증, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병 등과 같은 정신병적 장애 및 병태; 공황 및 강박장애 등의 불안장애; 및 파킨슨병 및 헌팅تون병을 포함하는 운동 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것으로, 해당 조성물은 상기 장애 혹은 병태를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0274] 본 발명은 또한 정신분열증, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병 등과 같은 소정의 정신병적 장애 및 병태; 공황 및 강박장애 등과 같은 불안장애; 및 파킨슨병 및 헌팅تون병을 포함하는 운동 장애 등을 치료하는데 이용되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0275] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 정신병적 장애의 예로는, 예를 들어, 편집증적, 혼란형, 긴장형, 미분화형 혹은 잔류형의 정신분열증; 정신분열형 장애; 예를 들어, 망상형(delusional type) 또는 우울증형의 정신분열정동 장애; 망상 장애; 물질 유도성 정신병적 장애, 예를 들어, 알코올에 의해 유발된 정신병, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 흡입제, 아편유사제 또는 펜사이클리딘; 편집증형의 인격 장애; 및 정신분열병형의 인격 장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 운동 장애의 예로는, 도파민 작용제 요법과 관련된 이상운동증 및 헌팅تون병, 파킨슨병, 하지불편증후군, 및 수전증을 포함하지만 이들로 제한되는

것은 아니다.

[0276] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기타 장애는 강박/관념적 장애, 투렛 증후군 및 기타 턱 장애이다.

[0277] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 포유동물에서 불안증 장애 혹은 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0278] 본 발명은 또한 포유동물에서 불안증 장애 혹은 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 상기 장애 혹은 병태를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0279] 본 발명은 또한 포유동물에서 불안증 장애 혹은 병태의 치료에 이용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0280] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 불안장애의 예로는, 공황장애; 광장공포증; 특정 공포증; 사회적 공포증; 강박 장애; 외상후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 및 범불안장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0281] 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에서, 약물 중독, 예를 들어, 알코올, 암페타민, 코카인 또는 아편제 중독 증을 치료하는 방법을 추가로 제공하되, 해당 방법은 약물 중독을 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 약물 중독, 예를 들어, 알코올, 암페타민, 코카인 또는 아편제 중독증을 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0282] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 약물 중독, 예를 들어, 알코올, 암페타민, 코카인, 또는 아편제 중독증의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0283] "약물 중독"은, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 약물에 대한 비정상적 욕구를 의미하며, 이러한 원하는 약물을 섭취하고자 하는 충동 및 강력한 약물 갈망의 삽화 등과 같은 동기 교란을 일반적으로 특징으로 한다.

[0284] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 주의력 및/또는 인지력 결핍을 증상으로서 포함하는 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 장애를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 주의력 및/또는 인지력 결핍을 증상으로 포함하는 장애 혹은 병태를 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0285] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 집중력 및/또는 인지력 결핍을 증상으로서 포함하는 장애 혹은 병태를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 장애 혹은 병태를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0286] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 집중력 및/또는 인지력 결핍을 증상으로서 포함하는 장애 혹은 병태의 치료에 이용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0287] "주의력 및/또는 인지력 결핍을 증상으로서 포함하는 장애"에서 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "주의력 및/또는 인지력 결핍"이란 어구는 동일한 일반적인 연령 모집단 내에서 다른 개인에 대해서 특정 개인에 있어서 기억력, 지적 능력 혹은 학습 및 논리 능력 등과 같은 하나 이상의 인지력 양상에 있어서 보통 이하의 기능을 지니는 것을 지칭한다. "주의력 및/또는 인지력 결핍"은 또한 하나 이상의 인지력 양상에 있어서, 예를 들어, 연령-관련 인지력 감퇴에서 일어나는 바와 같이, 임의의 특정 개인의 기능에서의 저감을 지칭한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 증상으로서 주의력 및/또는 인지력 결핍을 포함하는 장애의 예는, 치매, 예를 들어, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 알코올성 치매 또는 기타 약물-관련 치매, 두개강내 종양 혹은 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅تون병 혹은 파킨슨병 관련 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 건망성 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 자체; 학습 장애, 예를 들어, 읽기 장애, 산수학습 장애 또는 쓰기 장애; 주의력 결핍/과다행동 장애; 및 연령-관련 인지력 감퇴이다.

[0288] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 기분 장애 혹은 기분 삽화를 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 상기 장애 혹은 삽화를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0289] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 기분 장애 혹은 기분 삽화를 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0290] 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 기분 장애 혹은 기분 삽화의 치료에 이용하기 위한 화학식 I의 화합물을 관한 것이다.
- [0291] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기분 장애 및 기분 삽화의 예로는, 경증, 중간증 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화, 조증 혹은 혼재성 기분 삽화(manic or mixed mood episode), 경조증 기분 삽화; 비정형적 특성(atypical feature)을 지니는 우울증 삽화; 우울한 특성(melancholic feature)을 지니는 우울증 삽화; 긴장증적 특성을 지니는 우울증 삽화; 산후 징후를 가진 기분 삽화; 뇌졸중후 우울증; 주요 우울장애; 감정부전 장애; 경도 우울 장애; 생리전 불쾌장애; 정신분열증의 정신병후 우울장애; 망상 장애 혹은 정신분열증 등과 같은 정신병적 장애에 겹쳐진 주요 우울장애; 양극성 장애, 예를 들어, 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애 및 순환성 기분장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0292] 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에서 신경변성 질환 혹은 병태를 치료하는 방법을 더 포함하되, 상기 방법은 상기 장애 혹은 병태를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에서 신경변성 질환 혹은 병태를 치료하는 방법을 더 제공한다. 이 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 신경변성 질환 혹은 병태의 치료에 이용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공하는데 있다.
- [0293] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 또한 달리 표시되지 않는 한, "신경변성 질환 혹은 병태"는 중추 신경계에서 뉴론의 기능장애 및/또는 사멸에 의해 초래되는 장애 혹은 병태를 지칭한다. 이들 장애 및 병태의 치료는, 이들 장애 혹은 병태에서 위험에 처해있는 뉴론의 기능장애 혹은 사멸을 방지하는 제제의 투여에 의해 용이해지고/거나 위험에 처해있는 뉴론의 기능장애 또는 사멸에 의해 유발되는 기능 소실을 보상하기 위하여 이러한 방식으로 손상되거나 건강한 뉴론의 기능을 향상시킬 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "향신경제"(neurotrophic agent)란 용어는 이들 특성의 일부 혹은 전부를 지니는 물질 혹은 제제를 지칭한다.
- [0294] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 퇴행성 신경장애 및 병태의 예로는, 파킨슨병; 헌팅تون병; 치매, 예를 들어, 알츠하이머병, 다발경색 치매, AIDS-관련 치매, 및 프론토 유크라스성 치매(Fronto temporal dementia); 뇌 외상과 관련된 신경퇴행; 뇌졸증과 관련된 신경퇴행, 뇌경색증과 관련된 신경퇴행; 저혈당 유래 신경퇴행; 간질 발작과 관련된 신경퇴행; 신경독 중독과 관련된 신경퇴행; 및 멀티시스템 위축을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0295] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 신경변성 질환은 파킨슨병 또는 알츠하이머병이다.
- [0296] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 신경변성 질환 혹은 병태는 인간을 포함하는 포유동물에서 선조 중간 가시 신경(striatal medium spiny neuron)의 신경퇴행을 포함한다.
- [0297] 본 발명의 추가의 실시형태에 있어서, 신경변성 질환 혹은 병태는 헌팅تون병이다.
- [0298] 본 발명은 또한 정신병적 장애, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병; 불안장애, 운동 장애, 기분 장애, 퇴행성 신경장애, 비만 및 약물 중독을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공하되, 상기 방법은 상기 장애 혹은 병태를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0299] 본 발명은 또한 정신병적 장애, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병; 불안장애, 운동 장애, 비만, 기분 장애 및 퇴행성 신경장애로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 장애를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0300] 본 발명은 또한 정신병적 장애, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병; 불안장애, 운동 장애, 비만, 기분 장애 및 퇴행성 신경장애로부터 선택된 장애의 치료에서 이용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0301] 본 발명은 또한 치매, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 알코올성 치매 또는 기타 약물-관련 치매, 두개강내 종양 혹은 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅تون병 혹은 파킨슨병 관련 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 건망성 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애, 예를 들어, 읽기 장애, 산수학습 장애 또는 쓰기 장애; 주의력 결핍/과다행동 장애; 연령-관련 인지력 감퇴, 경증, 중간증 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화; 조증 혹은 혼재성 기분 삽화; 경조증 기분 삽화; 비정형적 특성을 지니는 우울증 삽화; 우울한 특성을 지니는 우울증 삽화; 긴장증적 특성을 지니는 우울증 삽화; 산후 징후를 가진 기분 삽화; 뇌졸중후 우울증; 주요 우울장애; 감정부전 장애; 경도 우울 장애; 생리전 불쾌장애; 정신분열증의 정신병후 우울장애; 망상 장애 또는 정신분열증을 포함하는 정신병적 장애에 겹쳐진 주요 우울장애; 제I형 양극성 장애, 제II형 양극성 장애, 순환성 기분장애, 파킨슨

병을 포함하는 양극성 장애; 헌팅تون병; 프론토 올화성 치매; 뇌 외상과 관련된 신경퇴행; 뇌졸증과 관련된 신경 퇴행; 뇌경색증과 관련된 신경퇴행; 저혈당증 유래 신경퇴행; 간질 발작과 관련된 신경퇴행; 신경독 중독과 관련된 신경퇴행; 멀티시스템 위축형, 편집증형, 혼란형, 긴장형, 미분화형 또는 잔류형; 정신분열형 장애; 망상형 또는 우울증형의 정신분열정동 장애; 망상 장애; 물질 유도성 정신병적 장애, 알코올에 의해 유발된 정신병, 암페타민, 대마초, 코카인, 환각제, 비만, 흡입제, 아편유사제 또는 펜사이클리딘; 편집증형의 인격 장애; 및 정신분열병형의 인격 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 상기 장애를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 이와 같이 해서 또한, 이전의 문장에 언급된 질환들의 치료에 이용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0302] 본 발명은 또한 정신병적 장애, 망상 장애 및 약물 유발성 정신병; 불안장애, 운동 장애, 기분 장애, 퇴행성 신경장애, 비만 및 약물 중독의 치료를 위한 방법을 제공하되, 이 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0303] 본 발명은 또한 망막의 질환의 치료를 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. "망막의 질환"이란, 본 출원에서는 망막, 그 주변의 조직 혹은 눈의 정상 기능을 손상시키는 망막의 임의의 병태를 의미한다. 이들은 황반 변성, 근시성 망막 변성증, 당뇨병성 망막증, 맥락막 혈관신생, 황반부종(포낭 황반부종 및 황반 팽윤이라고도 지칭됨), 망막전막(macular pucker), 황반 친공, 망막염(예컨대, 망막 색소변성증), 황반 이상증(예컨대, 스타가르트의 청소년 황반 변성, 베스트의 노른자모양 이영양증(Best's vitelliform dystrophy), 추체 이영양증, 및 패턴 망막 색소 상피의 이영양증), 망막 박리, 망막 외상, 망막 종양 및 이들과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피의 선천적 비대, 급성 후부 다발성 판상 색소 상피증, 급성 망막 색소 상피염, 및 포도막염(홍채염, 주변 포도막염, 맥락막염, 망막염, 및 맥락망막염을 포함함)을 포함한다.

[0304] 특정 양상에 따르면, 본 발명은 제I형 또는 제II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 대사 증후군, 비만 환자에서 과제증 혹은 체지방 과다를 포함하는 대사 관련 장애, 정신병적 장애, 정신분열증, 정신분열증과 관련된 양성, 음성 및/또는 주관적 증후군, 망상 장애, 물질 유도성 정신병적 장애, 불안장애, 공황장애, 강박/관념적 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안장애, 약물 중독, 운동 장애, 파킨슨병, 하지불편증후군, 인지력 결핍 장애, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 기분 장애, 우울증, 양극성 장애, 신경정신적 병태, 정신병, 주의력 결핍/파이행동 장애, 집중력 장애, 당뇨 및 관련 장애, 제2형 당뇨병, 퇴행성 신경장애, 헌팅تون병, 다발 경화증, 뇌졸증, 척수 손상, 고체 종양, 악성 혈액 종양, 신장 세포 암종 및 유방암, 통증, 안질환, 예컨대, 황반 변성/망막 변성, 예컨대, 습성 연령 관련 황반 변성(ARMD), 건성 ARMD, 망막 색소변성증, 맥락막 혈관신생, 혈관 질환/삼출성 질환, 망막증, 예컨대, 당뇨병성 망막증, 포도막염/망막염/맥락막염, 스타가르트병, 황반부종, 망막 박리, 외상, 망막 이영양증 연관 전신 장애, 추체 이영양증, 망막 색소 상피의 이영양증, 근시성 망막 변성증, 급성 망막 색소 상피염, 망막 종양, 종양 관련 망막 질환의 치료를 위한 방법에서 이용하기 위한, 화학식 I의 화합물을 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0305] 본 발명은 제I형 또는 제II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 대사 증후군, 비만 환자에서의 체중 과다 혹은 체지방 과다를 포함하는 대사 관련 장애, 정신병적 장애, 정신분열증, 정신분열증과 관련된 양성, 음성 및/또는 주관적 증후군, 망상 장애, 물질 유도성 정신병적 장애, 불안장애, 공황장애, 강박/관념적 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안장애, 약물 중독, 운동 장애, 파킨슨병, 하지불편증후군, 인지력 결핍 장애, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 기분 장애, 우울증, 양극성 장애, 신경정신적 병태, 정신병, 주의력 결핍/파이행동 장애, 집중력 장애, 당뇨 및 관련 장애, 제2형 당뇨병, 퇴행성 신경장애, 헌팅تون병, 다발 경화증, 뇌졸증, 척수 손상, 고체 종양, 악성 혈액 종양, 신장 세포 암종 및 유방암, 통증, 안질환, 예컨대, 황반 변성/망막 변성, 예를 들어, 습성 연령 관련 황반 변성, 건성 ARMD, 망막 색소변성증, 맥락막 혈관신생, 혈관 질환/삼출성 질환, 망막증, 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 포도막염/망막염/맥락막염, 스타가르트병, 황반부종, 망막 박리, 외상, 망막 이영양증 연관 전신 장애, 추체 이영양증, 망막 색소 상피의 이영양증, 근시성 망막 변성증, 급성 망막 색소 상피염, 망막 종양, 종양 관련 망막 질환의 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 PDE10A를 억제하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0306] 본 발명은 제I형 또는 제II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 대사 증후군, 비만 환자에서의 체중 과다 혹은 체지방 과다를 포함하는 대사 관련 장애, 정신병적 장애, 정신분열증, 정신분열증과 관련된 양성, 음성 및/또는 주관적 증후군, 망상 장애, 물질 유도성 정신병적 장애, 불안장애, 공황장애, 강박/관념적 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안장애, 약물 중독, 운동 장애, 파킨슨병, 하지불편증후군, 인지력 결핍 장애, 알츠하이머병, 다발경색 치매, 기분 장애, 우울증, 양극성 장애, 신경정신적 병태, 정신병, 주의력 결핍/파이행동 장애, 집중

력 장애, 당뇨 및 관련 장애, 제2형 당뇨병, 퇴행성 신경장애, 헌팅تون병, 다발 경화증, 뇌졸중, 척수 손상, 고체 종양, 악성 혈액 종양, 신장 세포 암종 및 유방암, 통증, 안질환, 예컨대, 황반 변성/망막 변성, 예를 들어, 습성 연령 관련 황반 변성, 건성 ARMD, 망막 색소변성증, 맥락막 혈관신생, 혈관 질환/삼출성 질환, 망막증, 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 포도막염/망막염/맥락막염, 스타가르트병, 황반부종, 망막 박리, 외상, 망막 이영양증 연관 전신 장애, 추체 이영양증, 망막 색소 상피의 이영양증, 근시성 망막 변성증, 급성 망막 색소 상피염, 망막 종양, 종양 관련 망막 질환의 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 장애를 치료하는데 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0307] "장애를 치료하는 방법"에서와 같은 "치료하는"이란 용어는, 이러한 용어가 적용되는 장애의 진행, 또는 해당 장애의 하나 이상의 증상을 역전, 완화 혹은 억제시키는 것을 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 이 용어는 또한, 환자의 상태에 따라서, 장애 혹은 이와 연관된 임의의 증상의 발병을 예방하는 것을 포함하여, 장애를 예방하는 것뿐만 아니라, 장애의 중증도 또는 그의 발병 전에 그의 증상의 어느 것이라도 저감시키는 것을 망라한다.

[0308] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "치료하는"이란 또한 장애의 재발을 예방하는 것을 지칭한다.

[0309] 이하의 실시예는 본 발명을 예시한다. 그러나, 본 발명은 이를 실시예에 제공된 상세로 제한되는 것이 아님을 이해해야 한다.

### [0310] 실시예

#### [0311] 실시예 1: 본 발명에 따른 화합물의 제조

##### [0312] 일반

[0313]  $^1\text{H-NMR}$  및  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼은 어드밴스(Advance) 300(Bruker) 분광계를 이용해서 주위 온도에서 기록되었다.

[0314] 화합물들은 워터스 2525 펌프(Waters 2525 Pump), 워터스 2696 포토다이오드 어레이 검출기(Waters 2696 photodiode array detector)가 장착된 워터스 자동정제 시스템(Waters Autopurification System)을 이용해서 역상 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석되었다. 방법 A(10분)는 XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482)을 이용해서 수행되었고, 방법 B는 XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113)을 이용해서 수행되었다. 용매 A는 0.05% TFA를 지니는  $\text{H}_2\text{O}$ 였고, 용매 B는 0.05% TFA를 지니는  $\text{CH}_3\text{CN}$ 이었다. 10분 구배 가동은 A 중 5% B(0.0 내지 1.0분), A 중 5% 내지 100% B(1.0 내지 7.0분), A 중 100% 내지 5% B(7.0 내지 7.5분), A 중 5% B(7.5 내지 10.0분)에서  $1.0\text{ml 分}^{-1}$ 을 이용해서 실현되었다. 5분 구배 가동은 A 중 5% B(0.0 내지 0.25분), A 중 5% 내지 100% B(0.25 내지 3.0분), A 중 100% 내지 5% B(3.0 내지 4.0분), A 중 5% B(4.0 내지 5.0분)에서  $1.0\text{ml 分}^{-1}$ 을 이용해서 실현되었다.

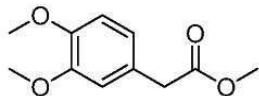
[0315] 용점은 Büchi B-545 용점 장치를 이용해서 측정하였고, 교정되지 않았다. 마이크로파 반응은 바이오테이지 이니시에이터(Biotage Initiator) 60 EXP 마이크로파 반응기에서 수행되었다.

[0316] 반응 생성물을 단리시키기 위하여, 용매는, 달리 표시되지 않는 한, 진공 회전 증발기를 이용한 증발에 의해 제거되었고, 수육 온도는  $40^\circ\text{C}$ 를 초과하지 않았다.

#### [0317] 4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 1의 제조

##### [0318] 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세테이트 SLA 28134

[0319] 자석 교반기가 장착된 500ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(100ml) 중 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세트산(25.0g, 127.4 mmol)의 용액에 촉매량의 황산(약 10점적)을 첨가하고, 이 혼합물을 환류 하에 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, MeOH를  $40^\circ\text{C}$ 에서 진공 하에 제거하고, 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (250ml) 중에 장입시키고(taken up), 물( $5 \times 20\text{ml}$ ), 염수( $20\text{ml}$ )로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하 농축시켜 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세테이트 SLA 28134를 주황색 오일로서 수득하였다(25.77g, 수율 96%).

**SLA 28134**

[0320]

[0321] MW: 210.23; 수율: 96%; 주황색 오일.

[0322] R<sub>f</sub>: 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 3:1).[0323] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.82-6.83 (m, 3H, 3xArH).[0324] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 40.6, 51.9, 55.8 (2xC), 111.2, 112.4, 121.4, 126.4, 148.2, 148.9, 172.2.[0325] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 233.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, 3), 151.1 (100).

[0326] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.78분.

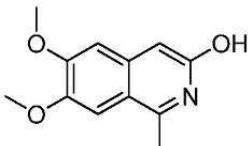
**6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060**

[0328]

자석 교반기가 장착된 1ℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 무수 아세트산(57mℓ) 중 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세테이트 SLA 28134(23.82g, 113.30 mmol)의 용액에 과염소산(수중 70% 용액, 11.3mℓ)을 30분의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 실온까지 가온시키고, 추가로 45분 동안 교반한 후, Et<sub>2</sub>O(450mℓ)로 희석시켰다. 얻어진 고체를 이어서 여과시키고, Et<sub>2</sub>O(6×15mℓ)로 수회 세척하고 나서 암황색 고체(27.97g, 수율 74%)를 얻었다.

[0329]

빙욕 중에서 적가 깔대기와 자석 교반기가 장착된 500mℓ 3구 등근 바닥 플라스크 속에서 H<sub>2</sub>O(60mℓ) 중 상기 고체(11.09g, 34.58 mmol)의 혼탁액에 진한 NH<sub>4</sub>OH(90mℓ)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얻어진 고체를 여과하여 냉수(4×15mℓ)로 세척하였다. 고진공 하에 건조 후, 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060를 황색 고체로서 단리시켰다(7.53g, 수율 99%).



[0330]

[0331] MW: 219.24; 수율: 74%; 황색 고체; Mp(℃): 283 (dec.).

[0332] R<sub>f</sub>: 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 2:1).[0333] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.51 (s, 1H, ArH), 6.97 (s, 1H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 10.69 (브로드 s, 1H, OH).

[0334]

[0334] <sup>13</sup>C-NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 20.3, 55.6, 55.7, 99.5, 103.6, 103.8, 116.2, 138.0, 147.1, 152.0, 153.3, 159.0.

[0335]

[0335] MS-ESI m/z (상대 강도): 220 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

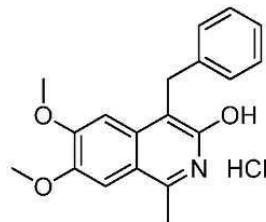
[0336]

[0336] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.83분.

**4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 1**

[0338]

자석 교반기가 장착된 2mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(1mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(51mg, 233 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.12mℓ, 0.24 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 브롬화벤질(30mg, 251 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 110℃에서 15분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5mℓ)로 희석시키고 나서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을 AcOH(5점적)로 산성화하고 나서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 더욱 추출하였다. 유기상을 합하여 염수(10mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제 후, 중발 및 건조에 의해, 4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후, MeOH 중 0.2M HCl 용액(1mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **1**을 담갈색 고체로서 수득하였다(31mg, 수율 38%).

**1**

[0339]

**MW:** 345.82; **수율:** 38%; **담갈색 고체;** **Mp(°C):** 189.1 (dec.).

[0341]

**R<sub>f</sub>** (유리 염기): 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[0342]

**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13-7.30 (m, 6H, 6xArH), 7.42 (s, 1H, ArH).

[0343]

**<sup>13</sup>C-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, δ): 15.7, 29.7, 56.8, 56.9, 103.7, 105.8, 114.9, 120.0, 127.7, 129.3 (2xC), 129.8 (2xC), 139.8, 140.5, 150.4, 151.2, 151.8, 158.9.

[0344]

**MS-ESI m/z** (상대 강도): 310 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0345]

**HPLC:** 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.74분, 피크 면적 98.9%.

[0346]

4-(3,4-다이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **2**의 제조

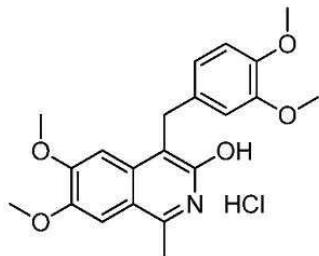
[0347]

자석 교반기가 장착된 50mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 0℃에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mℓ) 중 트라이페닐포스핀(950mg, 3.62 mmol)의 용액에 브롬(150μl, 2.93 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 3,4-다이메톡시벤질 알코올(0.50mℓ, 3.42 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2,5시간 동안 교반하고 나서 진공 하에 농축시켰다.

[0348]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(8mℓ) 중 새롭게 제조된 브롬화물의 용액에 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(495mg, 2.26 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 KOH 용액 (1.70mℓ, 3.40 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 110℃에서 15분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10mℓ)로 희석시키고 나서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:4.5)에 의한 정제에 의해 4-(3,4-다이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올을 황색 고체로서 수득하였다(286mg, 수율 34%). 유리 염기의 일부분 (43mg)을 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ)에 용해시킨 후, MeOH(2mℓ) 중 0.15M

HCl 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 이어서 냉 MeOH로 세척하고, 건조 후, 4-(3,4-다이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **2**를 황색 고체로서 수득하였다(22mg, 수율 47%).

**2**

[0349] MW: 405.87; 수율: 16%; 황색 고체; Mp(°C): 211.9 (dec.).

[0351]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95:4.5$ ).

[0352]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74–6.81 (m, 3H, 3xArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH).

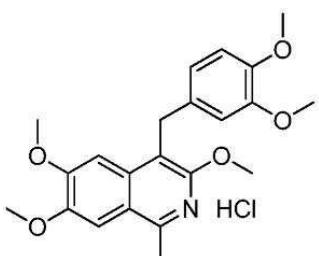
[0353]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.2, 30.6, 56.2, 56.3, 56.6, 56.8, 102.9, 104.6, 112.1, 112.3, 114.8, 119.1, 120.7, 131.4, 140.1, 148.4, 149.8, 150.8, 150.9, 157.9, (1xC 관찰되지 않음).

[0354] MS-ESI m/z (상대 강도): 370 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0355] HPLC 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.41 분, 피크 면적 97.0%.

4-(3,4-다이메톡시벤질)-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 **3**의 제조

[0357] 자석 교반기가 장착된 5mL 마이크로파 바이알 속에서 건조 DMF(2mL) 중 4-(3,4-다이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올(화합물 **2** 유리 염기, 60mg,  $162\mu\text{mol}$ ), 탄산세슘(70mg,  $215\mu\text{mol}$ ) 및 아이오도메탄( $13\mu\text{l}$ ,  $208\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 90°C에서 22분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}(50\text{mL})$ 로 희석시키고 나서, 물(10mL)로 세척하고 이어서 염수(10mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조 시킨 후, 여과시키고, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc} = 100:0$  내지  $75:25$ )에 의한 정제에 의해 4-(3,4-다이메톡시벤질)-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 무색 오일로서 수득하였다(33mg). 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mL) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.15M HCl 용액(1.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 이어서  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 세척하고, 건조 후, 4-(3,4-다이메톡시벤질)-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 **3**을 닦갈색 고체로서 수득하였다(23mg, 수율 34%).

**3**

[0358]

[0359] MW: 419.90; 수율: 34%; 황색 고체; Mp(°C): 182.2 (dec.).

[0360]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[0361]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 2.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.69 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.80 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.87 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH).

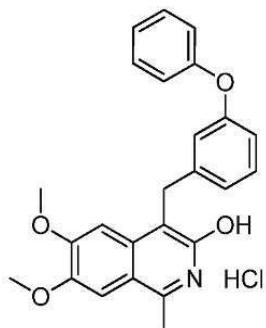
[0362]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.6, 30.9, 56.5, 56.6, 57.0, 57.2, 63.8, 104.6, 106.4, 113.2, 113.5, 120.9, 121.6, 121.7, 132.7, 140.0, 149.4, 150.8, 151.9, 152.5, 152.8, 159.1.

[0363] MS-ESI m/z (상대 강도): 384 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[0364] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.23분, 피크 면적 96.2%.

#### 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(3-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 4의 제조

[0366] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(152mg, 693  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.38mℓ, 0.76 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 1-(브로모메틸)-3-페녹시벤젠(191mg, 726  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 이 혼합물을 130°C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10mℓ)로 희석시키고 나서 EtOAc(50mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mℓ)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:3)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(3-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 28mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시키고 나서 MeOH 중 0.09M HCl 용액(2mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(3-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 4를 갈색 고체로서 수득하였다(31mg, 수율 10%).



**4**

[0367]

MW: 437.92; 수율: 10%; 갈색 고체; Mp(°C): 95.1 (dec.).

[0369]

$R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95:3$ ).

[0370]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.81-6.87 (m, 4H, 4xArH), 6.99-7.12 (m, 3H, 3xArH), 7.23-7.29 (m, 3H, 3xArH), 7.43 (s, 1H, ArH).

[0371]

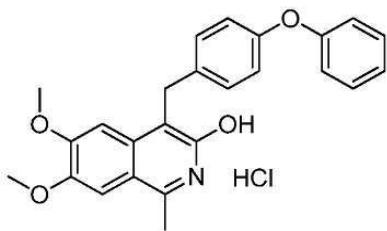
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.3, 31.1, 56.9, 57.0, 103.6, 105.9, 114.6, 118.0, 119.5, 119.9 (2xC), 120.0, 124.2, 124.5, 130.8 (2xC), 131.2, 140.5, 142.0, 150.6, 151.2, 151.9, 158.4, 159.0, 159.2.

[0372] MS-ESI m/z (상대 강도): 402 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0373] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.78분, 피크 면적 97.7%.

[0374] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(4-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 5의 제조

[0375] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(152mg, 693  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.38ml, 0.76 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서, 1-(브로모메틸)-4-페녹시벤젠(191mg, 726  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 이 혼합물을 140°C에서 50분 동안 마이크로파 조사 하에, 이어서 160°C에서 50분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:3)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(4-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 43mg를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(3ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(4-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 5를 갈색 고체로서 수득하였다(47mg, 수율 15%).



**5**

[0376]

MW: 437.92; 수율: 15%; 갈색 고체; Mp(°C): 98.0 (dec.).

[0378]

$R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95:3$ ).

[0379]

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-6.90 (m, 4H, 4xArH), 7.03-7.08 (m, 1H, ArH), 7.18-7.28 (m, 5H, 5xArH), 7.43-7.45 (m, 1H, ArH).

[0380]

<sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.3, 30.6, 56.8, 57.1, 103.7, 105.9, 115.0, 119.7 (2xC), 120.1 (2xC), 120.1, 124.4, 130.7 (2xC), 130.9 (2xC), 134.7, 140.5, 150.5, 151.1, 151.9, 157.5, 158.6, 159.0.

[0381]

MS-ESI m/z (상대 강도): 402 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0382]

HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.89분, 피크 면적 97.8%.

[0383]

4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 6의 제조

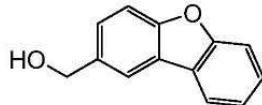
[0384]

다이벤조[b,d]퓨란-2-일메탄을 CCH 34116

[0385]

자석 교반기가 장착된 50ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(10ml) 중 다이벤조[b,d]퓨란-2-카브알데하이드(191mg, 973  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{NaBH}_4$ (37mg, 0.978 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서, 1N 수성 HCl 용액 10ml를 첨가하여 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2

$\times 50\text{m}\ell$ )로 추출하였다. 유기상을 물(10m $\ell$ ), 염수(10m $\ell$ )로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 다이벤조[*b, d*]퓨란-2-일메탄을 CCH 34116을 회백색 고체로서 수득하였다(192mg, 수율 100%).



### CCH 34116

[0386] MW: 198.22; 수율: 100%; 회백색 고체.

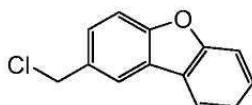
[0388] R<sub>f</sub>: 0.45 (사이클로헥산:EtOAc = 1:1).

[0389] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 181.1 ([M-OH]<sup>+</sup>, 100).

[0390] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.74분.

### 2-(클로로메틸)다이벤조[*b, d*]퓨란 CCH 34116-2

다이벤조[*b, d*]퓨란-2-일메탄을 CCH 34116(174mg, 878 μmol)을, 자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10m $\ell$ ) 중에 즉시 용해시킨 후 SOCl<sub>2</sub>(1.0m $\ell$ , 13.78 mmol)를 서서히 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20분 동안 80°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20m $\ell$ )에 장입시킨 후 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 2-(클로로메틸)다이벤조[*b, d*]퓨란 CCH 34116-2를 회색 고체로서 수득하였다(189mg, 수율 99%).



### CCH 34116-2

[0394] MW: 216.66; 수율: 99%; 회색 고체.

[0395] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.32-7.37 (m, 1H, ArH), 7.44-7.58 (m, 4H, 4xArH), 7.92-7.97 (m, 2H, 2xArH).

[0396] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 46.6, 111.8, 111.9, 120.8, 121.0, 122.9, 123.8, 124.6, 127.5, 127.9, 132.2, 156.0, 156.7.

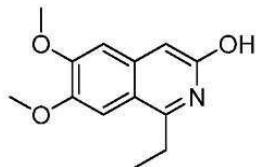
[0397] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 181.1 ([M-Cl]<sup>+</sup>, 100).

[0398] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 6.61분.

### 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136

자석 교반기가 장착된 500mL 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 프로피온산 무수물(24.0m $\ell$ , 187.2 mmol) 중 에틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세테이트 SLA 28134(10.01g, 47.6 mmol)의 용액에 HClO<sub>4</sub>(수중 대략 70% 용액, 4.89 mL, 56.6 mmol)를 30분의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 실온까지 가온시키고, 45분 동안 교반 후, Et<sub>2</sub>O(450m $\ell$ )로 희석시켰다. 얻어진 고체를 여과하고, Et<sub>2</sub>O로 수회 세척하여, 갈색 고체 10.5g을 얻었다. 빙욕 중에서 냉각되고 자석 교반기가 장착된 500mL 등근 바닥 플라스크 속에서 H<sub>2</sub>O(54m $\ell$ ) 중 이 고체

(9.98g, 29.8 mmol)의 혼탁액에 전한 NH<sub>4</sub>OH(81mℓ)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 빙욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얻어진 고체를 여과시켜, 여과액의 pH가 중성으로 될 때까지 다량의 물로 세척하였다. 이 고체를 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>의 존재 중 진공 하에 건조시켜, 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136을 황색 고체로서 수득하였다(5.30g, 수율 48%).

**SLA 28136**

[0401]

[0402] MW: 233.26; 수율: 48%; 황색 고체; Mp(°C): 219.7

[0403]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD = 1:1, δ): 1.42 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.11 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.56 (s, 1H, ArH), 6.74 (s, 1H, ArH), 6.92 (s, 1H, ArH).

[0404]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD = 1:1, δ): 17.6, 28.0, 59.5, 59.7, 105.6, 106.6, 108.8, 116.4, 146.7, 152.0, 154.7, 159.3, 165.0.

[0405]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 234.1 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0406]

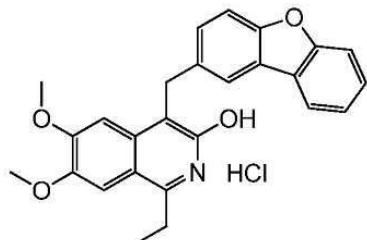
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.47분.

[0407]

4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 6

[0408]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(50mg, 214 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.11mℓ, 0.22 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2-(클로로메틸)다이벤조[b,d]퓨란 CCH 34116-2(47mg, 217 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(50mℓ)의 혼합물로 희석시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 96:4)에 의한 정제에 의해 4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올(10mg, 11%)을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.2M HCl 용액(0.25mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 6을 담갈색 고체로서 수득하였다(11mg, 수율 11%).

**6**

[0409]

[0410] MW: 449.93; 수율: 11%; 담갈색 고체; Mp(°C): 225.6 (dec.).

[0411]

R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[0412]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.49 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.33–3.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23–7.53 (m, 7H, 7xArH), 7.90–7.92 (m, 2H, 2xArH).

[0413]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.7, 25.3, 31.3, 56.8, 56.9, 103.8, 105.3, 112.6, 112.7, 115.2, 119.0, 121.2, 121.7, 124.0, 125.0, 125.8, 128.5, 128.6, 134.6, 141.3, 151.7, 152.0, 155.2, 156.3, 157.9, 159.0.

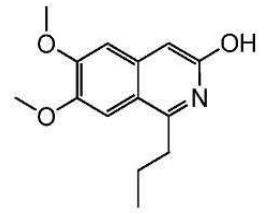
[0414]  $\text{MS-ESI m/z}$  (상대 강도): 414.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

[0415] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 6.14분, 피크 면적 95.0%.

4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 7의 제조

6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142

[0418] 자석 교반기가 장착된 등근 바닥 플라스크 속에서 부티르산 무수물( $150\text{mL}$ ) 중 3,4-다이메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스터 SLA 28134( $15.0\text{g}$ , 71 mmol)의 용액에 과염소산( $10\text{mL}$ )을  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하여 흑색의 점성질 혼합물을 얻었으며, 이것을  $\text{Et}_2\text{O}(600\text{mL})$ 로 희석시켰다. 형성된 침전물을 여과하고,  $\text{Et}_2\text{O}(3 \times 150\text{mL})$ 로 세척하고 나서, 고진공 하에 건조시켜 황색 고체( $23.34\text{g}$ )를 얻었다. 이 고체를 물  $300\text{mL}$  중에 혼탁시키고 암모니아(25% 수성 용액,  $90\text{mL}$ )를  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과시키고 나서, 고진공 하에 건조시켜 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142를 황색 고체로서 수득하였다( $14.12\text{g}$ , 수율 80%).



RBO 35142

[0420] MW: 247.30; 수율: 80%; 황색 고체; Mp(°C): 227.2°C.

[0421]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , d): 1.01 (t, 3H,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.13 (t, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.58 (s, 1H, ArH), 6.62 (s, 1H, ArH), 6.87 (s, 1H, ArH), OH는 관찰되지 않음.

[0422]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , d): 13.8, 22.9, 32.7, 55.8, 56.2, 102.3, 102.7, 104.7, 112.7, 141.9, 148.3, 150.5, 154.7, 162.0.

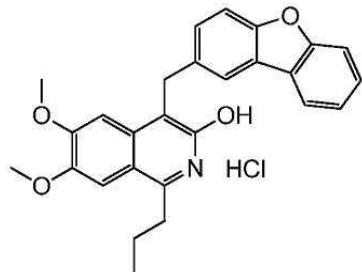
[0423]  $\text{MS-ESI m/z}$  (상대 강도): 248 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0424] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.56분, 피크 면적 99.9%.

4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 7

[0426] 자석 교반기가 장착된  $20\text{mL}$  마이크로파 바이알 속에서 톨루엔( $10\text{mL}$ ) 중에서 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142( $75\text{mg}$ ,  $303\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액( $0.15\text{mL}$ , 0.30 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2-(클로로메틸)다이벤조[*b,d*]퓨란 CCH 34116-2( $70\text{mg}$ ,  $323\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 이 혼합물을  $150^\circ\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1(50\text{mL})$ 로 희석시키

고 나서, 염수(10mℓ)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 96:4)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올(11mg, 수율 8%)을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.20M HCl 용액(0.25mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **7**을 담갈색 고체로서 수득하였다(11mg, 수율 8%).

**7**

[0427]

**MW:** 463.95; **수율:** 8%; 담갈색 고체; **Mp(°C):** 212.7 (dec.)

[0429]

**R<sub>f</sub>** (유리 염기): 0.32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95.5:4.5$ ).

[0430]

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.11 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.93 (섹스튜플렛(sextuplet), 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.32–3.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.26–7.49 (m, 6H, 6xArH), 7.89–7.91 (m, 2H, 2xArH).

[0431]

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.2, 24.7, 31.3, 33.4, 56.8, 57.0, 103.8, 105.6, 112.5, 112.8, 115.4, 119.5, 121.2, 121.7, 124.0, 125.0, 125.8, 128.6 (2xC), 134.7, 141.1, 151.5, 151.9, 153.9, 156.3, 157.9, 159.0.

[0432]

**MS-ESI m/z** (상대 강도): 428.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

[0433]

**HPLC:** 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 6.38분, 피크 면적 96.9%.

[0434]

4-([1,1'-비아이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **8**의 제조

[0435]

4-(3-브로모벤질)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28138

[0436]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 **SLA 28136**(1.00g, 4.29 mmol)의 교반 용액에 1-브로모-3-(브로모메틸)벤젠(1.07g, 4.29 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.07mℓ, 2.14 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150mℓ)로 희석시키고 나서 염수(50mℓ)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 92:8)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 4-(3-브로모벤질)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 **SLA 28138**을 갈색 고체로서 수득하였다(0.403mg, 수율 23%).

**SLA 28138**

[0437]

[0438] MW: 402.28; 수율: 23%; 갈색 고체; Mp(°C): 251.4

[0439]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.41 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.12 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.74 (s, 1H, ArH), 6.89 (s, 1H, ArH), 7.07-7.13 (m, 1H, ArH), 7.26-7.29 (m, 2H, 2xArH), 7.53-7.54 (m, 1H, ArH).

[0440]

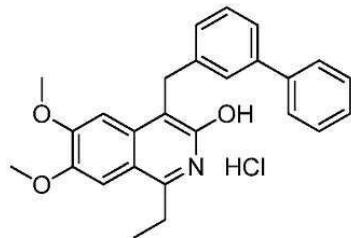
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.2, 24.6, 31.1, 55.8, 55.8, 100.2, 102.8, 112.4, 113.4, 122.4, 127.1, 128.9, 129.8, 131.6, 139.0, 144.0, 146.9, 150.0, 154.6, 160.9.

[0441]

#### 4-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 8

[0442]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 EtOH(0.9mL) 중 4-(3-브로모벤질)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28138(79mg, 0.196 mmol)의 교반 용액에 페닐보론산(48mg, 0.393 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.0mg), 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(0.30mL, 0.60 mmol), H<sub>2</sub>O(2.7mL), 다이메톡시에탄(3.5mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 셀라이트 플러그(celite plug)에 통과시키고 염수(10mL)로 세척하였다. 이 셀라이트 플러그를 이어서 더욱 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 세척하고, 유기층을 염수(20mL)로 세척하였다. 유기층을 합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 98:2)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 4-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(3mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 8을 황색 고체로서 수득하였다(42mg, 수율 49%).

**8**

[0443]

[0444] MW: 435.94; 수율: 49%; 황색 고체; Mp(°C): 159.5

[0445]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.47 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.39 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.166 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.30-7.54 (m, 9H, 9xArH).

[0446]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.1, 23.8, 29.9, 55.3, 55.4, 102.4, 103.9, 113.5, 117.5, 124.9, 126.4, 126.5,

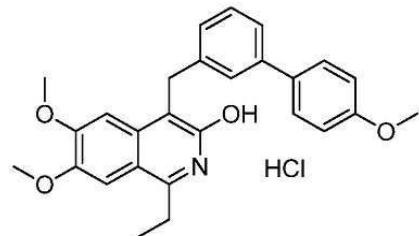
126.6, 126.6, 127.0, 128.4, 128.4, 128.8, 138.9, 139.7, 140.6, 141.6, 150.0, 150.5, 153.8, 157.5.

[0447] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 400 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0448] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 5.45분, 피크 면적 98.2%.

[0449] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 9의 제조

[0450] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 EtOH(0.9ml) 중 4-(3-브로모벤질)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28138(79mg, 0.196 mmol)의 교반 용액에 4-메톡시페닐보론산(60mg, 0.393 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.0mg), 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(0.3ml), H<sub>2</sub>O(2.7ml) 및 다이메톡시에탄(3.5ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(30ml)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 셀라이트 플러그에 통과시키고 나서, 염수(10ml)로 세척하였다. 이 셀라이트 플러그를 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 더욱 세척하고, 유기층을 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 98:2)에 의한 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(3ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 9를 황색 고체로서 수득하였다(55mg, 수율 60%).



**9**

[0451] MW: 465.17; 수율: 60%; 황색 고체; Mp(°C): 130.7

[0452] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.44–1.47 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.34–3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90–6.94 (m, 2H 2xArH), 7.10–7.45 (m, 8H, 8xArH).

[0453] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.1, 23.8, 30.0, 54.2, 55.3, 55.5, 102.4, 103.9, 113.8 (2xC), 117.5, 124.4, 125.9, 126.1, 127.4, 128.8, 132.9, 138.9, 139.7, 141.2, 150.5, 159.3 (5xC 관찰되지 않음).

[0454] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 430 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0455] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 5.52분, 피크 면적 95.2%.

[0456] 4-((3'-아미노-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 10의 제조

[0457] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 EtOH(0.9ml) 중 4-(3-브로모벤질)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28138(79mg, 0.196 mmol)의 교반 용액에 다이-tert-부틸 3-아미노페닐보로네이트(49mg, 0.393 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.0mg), 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(0.3ml), H<sub>2</sub>O(2.7ml) 및 다이메톡시에탄(3.5ml)을 첨가

하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(30mℓ)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 셀라이트 플러그에 통과시키고 나서, 염수(10mℓ)로 세척하였다. 이 셀라이트 플러그를 이어서 더욱 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)로 세척하고, 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하였다. 유기층을 합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 98:2)에 의한 정제에 의해 4-((3'-아미노-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mℓ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(3mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 4-((3'-아미노-[1,1'-바이페닐]-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **10**을 황색 고체로서 수득하였다(43mg, 수율 69%).

**10**

[0459]

**MW:** 450.96; **수율:** 49%; 황색 고체; **Mp(°C)** 225.1

[0461]

<sup>1</sup>**H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.40 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.21-7.27 (m, 2H, 2xArH), 7.37-7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.49-7.53 (m, 2H, 2xArH), 7.57-7.62 (m, 3H, 3xArH), 7.66 (d, 1H, J = 7.0 Hz, ArH).

[0462]

<sup>13</sup>**C-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.6, 25.3, 31.4, 56.9, 57.1, 103.9, 105.5, 114.9, 119.1, 122.6, 123.0, 126.5, 128.1, 128.7, 129.2, 130.7, 131.8, 132.6, 141.0, 141.1, 141.2, 144.4, 151.5, 152.1, 155.4, 159.1.

[0463]

**MS-ESI m/z (%) 상대 강도:** 415 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0464]

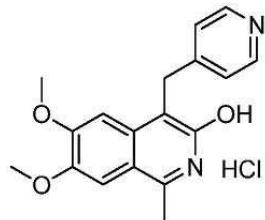
**HPLC:** 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.97분, 피크 면적 97.3%.

[0465]

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(페리딘-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **11**의 제조

[0466]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톤투엔(10mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(197mg, 899 μ mol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(1.20mℓ, 2.40 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 4-(브로모메틸)페리딘 하이드로브로마이드(250mg, 988 μ mol)를 첨가하고, 이 혼합물을 110°C에서 15분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5mℓ)로 희석시키고 나서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)로 추출하였다. 이 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(페리딘-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 70mg을 황색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(5mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.15M HCl 용액(7mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(페리딘-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **11**을 황색 고체로서 수득하였다(78mg, 수율 25%).



[0467]

[0468] MW: 346.81; 수율: 25%; 황색 고체; Mp(°C): 158.2 (dec.).

[0469]

 $R_f$  (유리 염기): 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[0470]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, 2H, J = 6.4 Hz, 2xArH), 8.77 (d, 2H, J = 6.4 Hz, 2xArH).

[0471]

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 17.8, 30.5, 55.8, 56.2, 100.9, 105.0, 109.0, 116.2, 126.6 (2xC), 137.5, 140.9 (2xC), 148.0, 149.7, 154.1, 155.8, 161.2.

[0472]

MS-ESI m/z (상대 강도): 311 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0473]

HPLC 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.60 분, 피크 면적 99.3%.

[0474]

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-페닐피리딘-2-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 12의 제조

[0475]

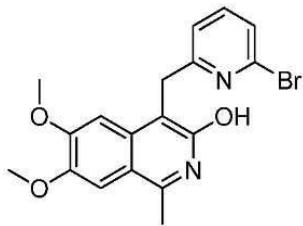
4-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34150

[0476]

자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중 2-브로모-6-(하이드록시메틸)피리딘(0.54g, 2.87 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(4.2ml, 57.90 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CHCl<sub>3</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(2회 행함), 2-브로모-6-(클로로메틸)피리딘 하이드로클로라이드 CCH 34150-1을 갈색 고체로서 수득하였다(0.65g, 수율 93%).

[0477]

고체 CCH 34150-1(300mg, 1.23 mmol)을 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 2N 수성 KOH 용액(0.72ml, 1.44 mmol) 및 톨루엔(10ml)과 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(318mg, 1.45 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 얻어진 혼합물을 150°C에서 20분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 2N 수성 KOH 용액(0.30ml, 0.60 mmol)의 다른 부분을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=9:1(90ml)로 희석시키고, 얻어진 유기 용액을 염수(15ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 4-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34150을 황색 고체로서 수득하였다(234mg, 수율 42%).

**CCH 34150**

[0478]

[0479] MW: 389.24; 수율: 42%; 황색 고체.

[0480]

R<sub>f</sub>: 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 94:6).

[0481]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.32 (브로드 s, 1H, OH), 6.81 (s, 1H, ArH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.26–7.41 (m, 3H, 3xArH).

[0482]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 17.1, 33.9, 55.8, 56.4, 101.1, 102.6, 112.8, 113.4, 122.1, 125.4, 139.2, 139.6, 140.5, 143.8, 147.3, 155.1, 160.1, 163.2.

[0483]

MS-ESI m/z (상대 강도): 389 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, 94), 391 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br, 100).

[0484]

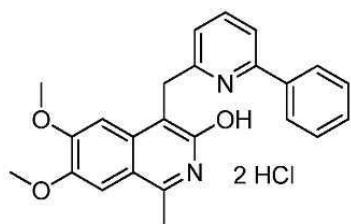
HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.34분.

[0485]

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-페닐파리딘-2-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 12

[0486]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 무수 EtOH(0.9mL) 중 4-((6-브로모파리딘-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34150(59mg, 152 μ mol)의 교반 용액에 페닐보론산(18mg, 148 μ mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mg, 14 μ mol), 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(0.30mL, 0.60 mmol), H<sub>2</sub>O(2.7mL) 및 다이메톡시에탄(3.5mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 셀라이트 플러그를 통해서 여과시키고, 이어서 염수(10mL)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 상기 셀라이트 플러그를 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 더 세척하고, 얻어진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기상을 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 대비 94:6)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-페닐파리딘-2-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 32mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mL) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-페닐파리딘-2-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 12를 담갈색 고체로서 수득하였다(38mg, 수율 56%).

**12**

[0487]

[0488] MW: 459.36; 수율: 56%; 담갈색 고체; Mp(°C): 208.4 (dec.).

[0489]

R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[0490]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.33

(s, 1H, ArH), 7.41 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.72–7.76 (m, 3H, 3xArH), 8.09–8.12 (m, 2H, 2xArH), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 8.45 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, ArH).

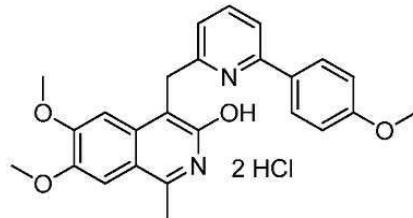
[0491]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.7, 30.1, 57.0, 57.8, 102.7, 106.4, 109.3, 120.0, 125.2, 125.6, 129.9 (2xC), 130.8 (2xC), 132.6, 133.5, 140.7, 148.3, 152.1, 152.2, 152.3, 155.0, 155.8, 160.2.

[0492] MS-ESI m/z (상대 강도): 387 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[0493] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.97분, 피크 면적 98.7%.

[0494] 6,7-다이메톡시-4-((6-(4-메톡시페닐)페리딘-2-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 13의 제조

[0495] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 EtOH(0.9mℓ) 중 4-((6-브로모페리딘-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34150(59mg, 152 μmol)의 교반 용액에 4-메톡시페닐보론산(23mg, 151 μmol), Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mg, 14 μmol), 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(0.30mℓ, 0.60 mmol), H<sub>2</sub>O(2.7mℓ) 및 다이메톡시에탄(3.5mℓ)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(30mℓ)로 희석시키고 나서, 이 용액을 셀라이트 플러그를 통해서 여과시키고 나서, 염수(10mℓ)로 세척하였다. 유기상을 단리시키고, 상기 셀라이트 플러그를 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)로 더 세척하고, 얻어진 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하였다. 유기층을 이어서 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-(4-메톡시페닐)페리딘-2-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 39mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.0mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((6-(4-메톡시페닐)페리딘-2-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 13을 갈색 고체로서 수득하였다(45mg, 수율 61%).



**13**

[0496] MW: 489.39; 수율: 61%; 갈색 고체; Mp(°C) 190.3 (dec.).

[0498]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 94:6).

[0499]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23–7.36 (m, 4H, 4xArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 8.06–8.17 (m, 3H, 3xArH), 8.33–8.39 (m, 1H, ArH).

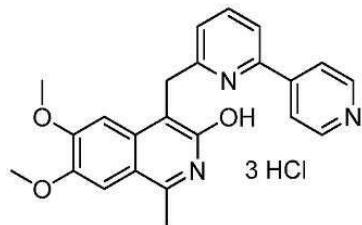
[0500]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.5, 30.1, 56.3, 56.9, 57.6, 102.4, 106.2, 109.5, 116.3 (2xC), 119.5, 124.0, 124.4, 124.7, 131.5 (2xC), 140.7, 147.8, 151.6, 151.9, 154.8, 155.5, 160.0, 164.9 (1xC 관찰되지 않음).

[0501] MS-ESI m/z (상대 강도): 417 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[0502] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.06분, 피크 면적 98.7%.

[0503] 4-([2,4'-바이피리딘]-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 트라이하이드로클로라이드 14의 제조

[0504] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 EtOH(0.9ml) 중 4-((6-브로모피리딘-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34150(53mg, 136 μmol)의 교반 용액에 4-페리디닐보론산(17mg, 138 μmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mg, 14 μmol), 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(0.30ml, 0.60 mmol), H<sub>2</sub>O(2.7ml) 및 다이메톡시에탄(3.5ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(30 ml)로 희석시키고 나서, 이 용액을 셀라이트 플러그를 통해서 여과시키고 나서 염수(10ml)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 상기 셀라이트 플러그를 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 더 세척하고, 유기층을 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층들을 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제에 의해 4-(2,4'-바이피리딘-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 16mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-(2,4'-바이피리딘-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 트라이하이드로클로라이드 트라이하이드로클로라이드 14를 담갈색 고체로서 수득하였다(20mg, 수율 30%).

**14**

[0505] MW: 496.81; 수율: 30%; 담갈색 고체; Mp(°C) > 250 (dec.).

[0506] R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 92:8).

[0507] [0508] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.71 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 8.05 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 8.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 8.68 (d, 2H, J = 5.4 Hz, 2xArH), 8.94 (d, 2H, J = 5.4 Hz, 2xArH).

[0509] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.4, 34.1, 56.9, 57.2, 103.4, 106.0, 113.7, 120.1, 122.7, 125.3 (2xC), 127.2, 140.6, 140.7, 143.3 (2xC), 150.8, 151.3, 151.6, 152.0, 156.6, 159.3, 161.3.

[0510] MS-ESI m/z (상대 강도): 388 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

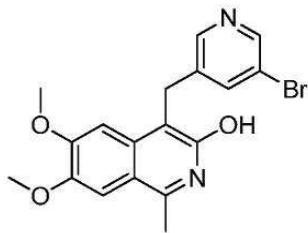
[0511] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.31분, 피크 면적 98.1%.

[0512] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5-페닐피리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 15의 제조

[0513] 4-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34166

[0514] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(318mg, 1.45 mmol) 및 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 하이드로클로라이드(352mg, 1.45 mmol)의 혼합물에 2N 수성 KOH(1.42ml, 2.84 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(90ml)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 염수(15ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제 후, 증발 및 건조시켜, 4-((5-

브로모파리딘-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34166을 황색 고체로서 수득하였다(189 mg, 수율 33%).



### CCH 34166

[0515] MW: 389.24; 수율: 33%; 황색 고체.

[0517]  $R_f$ : 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  중 7N  $\text{NH}_3$  = 95:5).

[0518]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 4.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 (s, 1H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 8.46 (s, 1H, ArH), 8.59 (s, 1H, ArH), OH는 관찰되지 않음.

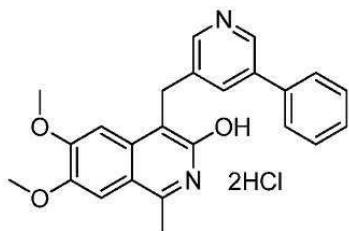
[0519]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 17.2, 28.3, 55.9, 55.9, 99.4, 103.3, 112.0, 113.4, 120.8, 138.6, 138.7, 138.8, 144.9, 147.0, 148.0, 148.4, 155.2, 160.8.

[0520] MS-ESI m/z (상대 강도): 389 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 94), 391 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 100).

[0521] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.77분.

[0522] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5-페닐파리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 15

[0523] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 무수  $\text{EtOH}(0.9\text{ml})$  중 4-((5-브로모파리딘-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34166(66mg, 170  $\mu\text{mol}$ )의 교반 용액에 페닐보론산(20mg, 164  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10mg, 14  $\mu\text{mol}$ ), 2N 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액(0.30ml, 0.60 mmol),  $\text{H}_2\text{O}(2.7\text{ml})$  및 다이메톡시에탄(3.5ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{EtOAc}(30\text{ml})$ 로 희석시키고 나서, 이 용액을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고 나서, 염수(10ml)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 셀라이트 플러그를 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(50\text{ml})$ 로 더욱 세척하고, 유기층을 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 합하여  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 92:8)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5-페닐파리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 60mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 플라스크 속에서  $\text{MeOH}(2\text{ml})$  중에 용해시킨 후  $\text{MeOH}$  중 0.49M  $\text{HCl}$  용액(1.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5-페닐파리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 15를 담갈색 고체로서 수득하였다(71mg, 수율 91%).



### 15

[0524] MW: 459.36; 수율: 91%; 담갈색 고체; Mp(°C): 89.0

[0526]  $R_f$  (유리 염기): 0.15 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 93:7$ ).

[0527]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}, \delta$ ): 3.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.86 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.53–7.58 (m, 4H, 4xArH), 7.80–7.82 (m, 2H, 2xArH), 8.64 (s, 1H, ArH), 8.87 (s, 1H, ArH), 9.08 (s, 1H, ArH).

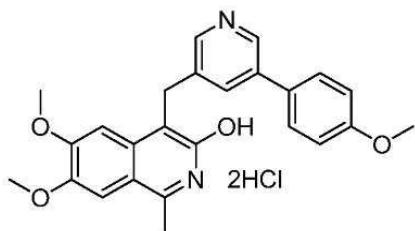
[0528]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}, \delta$ ): 17.6, 28.6, 56.9, 57.4, 102.4, 106.2, 111.6, 119.3, 128.5 (2xC), 130.7 (2xC), 131.4, 134.6, 139.0, 139.9, 140.1, 141.4, 141.5, 145.0, 151.1, 151.4, 152.7, 159.3.

[0529] MS-ESI m/z (상대 강도): 387 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0530] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.68분, 피크 면적 98.5%.

[0531] 6,7-다이메톡시-4-((5-(4-메톡시페닐)파리딘-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 16의 제조

[0532] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 무수  $\text{EtOH}(0.9\text{mℓ})$  중 4-((5-브로모파리딘-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 34166(53mg, 136  $\mu\text{mol}$ )의 교반 용액에 4-메톡시페닐보론산(41mg, 270  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (10mg, 14  $\mu\text{mol}$ ), 2N 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액(0.30mℓ, 0.60 mmol),  $\text{H}_2\text{O}(2.7\text{mℓ})$  및 다이메톡시에탄(3.5mℓ)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 140°C에서 25분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{EtOAc}(30\text{mℓ})$ 로 희석시키고 나서, 이 용액을 셀라이트 플러그를 통해서 여과시킨 후, 염수(10mℓ)로 세척하였다. 유기상을 단리시키고, 상기 셀라이트 플러그를 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(50\text{mℓ})$ 로 더욱 세척하고, 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하였다. 유기층들을 이어서 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 94:6)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((5-(4-메톡시페닐)파리딘-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 32mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{MeOH}(2\text{mℓ})$  중에 용해시킨 후  $\text{MeOH}$  중 0.49M HCl 용액(0.5mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((5-(4-메톡시페닐)파리딘-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 16을 담갈색 고체로서 수득하였다(37mg, 수율 56%).



**16**

[0533]

MW: 489.39; 수율: 56%; 담갈색 고체; Mp(°C): 195.0 (dec.)

[0534]

$R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 94:6$ ).

[0535]

[0536]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}, \delta$ ): 3.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.13–7.19 (m, 3H, 3xArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.75 (d, 2H,  $J = 7.3$  Hz, 2xArH), 8.55 (s, 1H, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH), 9.01 (s, 1H, ArH).

[0537]

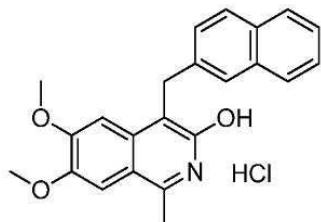
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}, \delta$ ): 17.5, 28.5, 56.0, 56.8, 57.4, 102.2, 106.0, 111.8, 116.1 (2xC), 119.3, 126.4, 129.7 (2xC), 138.2, 138.8, 140.2, 141.3, 141.5, 144.0, 150.8, 151.5, 152.8, 159.4, 162.9.

[0538] MS-ESI m/z (상대 강도): 417 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0539] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.73분, 피크 면적 97.7%.

[0540] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 17의 제조

[0541] 자석 교반기가 장착된 10ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(4.5ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(232mg, 1.06 mmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.55ml, 1.10 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2-(브로모메틸)나프탈렌(252mg, 1.14 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 110°C에서 15분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5ml)로 희석시키고 나서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 210mg를 황색 고체로서 얻었다. 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(10ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.15M HCl 용액(8ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시키고 나서 건조 후 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 17을 황색 고체로서 수득하였다(230mg, 수율 55%).



**17**

[0542]

MW: 395.88; 수율: 55%; 황색 고체; Mp(°C): 171.6 (dec.).

[0544]

R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[0545]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO d<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD와 교환, δ): 2.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.41–7.47 (m, 4H, 4xArH), 7.76–7.83 (m, 4H, 4xArH).

[0546]

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 17.2, 30.0, 56.0, 56.2, 102.1, 105.1, 113.3, 117.6, 125.4, 126.1, 126.2, 127.1, 127.2, 127.4, 127.9, 131.6, 132.9, 137.2, 137.9, 148.9, 149.3, 151.0, 156.0.

[0547]

MS-ESI m/z (상대 강도): 360 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0548]

HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.30분, 피크 면적 99.6%.

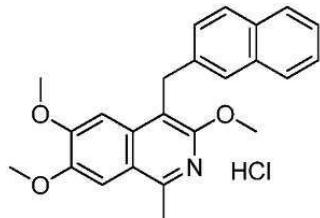
[0549]

3,6,7-트라이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 18의 제조

[0550]

자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 건조 DMF(6ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 CCH 29038 유리 염기(58mg, 161 μmol)의 용액에 LiHMDS(TBME 중 1.0N, 175 μl, 175 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 다이메틸 셀페이트(18μl, 192 μmol)를 이어서 0°C에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시키고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40ml)에 장입시켰다. 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로

헥산:EtOAc = 100:0 내지 86:14)에 의한 정제에 의해 3,6,7-트라이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린 23mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.50M HCl 용액(0.4ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40 °C에서 진공 하에 농축시켜 3,6,7-트라이메톡시-1-메틸-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 18을 갈색 고체로서 수득하였다(25mg, 수율 38%).

**18**

[0551] MW: 409.91; 수율: 38%; 갈색 고체; Mp(°C): 129.7 (dec.)

[0553] R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 86:14).

[0554] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.34–7.42 (m, 4H, 4xArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.64–7.78 (m, 4H, 4xArH).

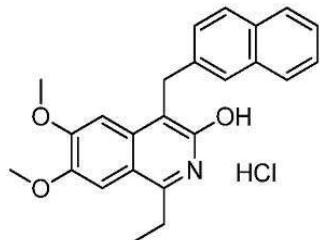
[0555] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.8, 31.6, 56.9, 57.1, 63.4, 104.4, 106.3, 120.2, 121.7, 126.8, 127.4, 127.7 (2xC), 128.4, 128.6, 129.6, 133.7, 135.0, 137.6, 139.9, 152.2, 152.6, 152.7, 159.1.

[0556] MS-ESI m/z (상대 강도): 374 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0557] HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 6.25분, 피크 면적 97.8%.

#### 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 19의 제조

[0559] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(125mg, 536 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.30ml, 0.60 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 2-(브로모메틸)나프탈렌(123mg, 556 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10ml)로 희석시키고 나서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 97:3)에 의한 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 41mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10 ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.42M HCl 용액(4.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 19를 황색 고체로서 수득하였다(44mg, 수율 20%).

**19**

[0561] MW: 409.91; 수율: 20%; 갈색 고체; Mp(°C): 166.0

[0562]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 97:3).

[0563]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.50 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 (q, 2H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.39–7.43 (m, 3H, 3xArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.70–7.73 (m, 1H, ArH), 7.78–7.81 (m, 2H, 2xArH).

[0564]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.6, 25.3, 31.6, 56.8, 56.9, 103.9, 105.4, 114.8, 119.1, 126.8, 127.4, 127.5, 127.6, 128.5, 128.6, 129.6, 133.8, 135.0, 137.2, 141.4, 151.5, 152.1, 155.3, 159.1.

[0565] MS-ESI m/z (상대 강도): 374 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[0566] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.64분, 피크 면적 95.0%.

#### 6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 20의 제조

[0568] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(125mg, 505 μ mol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.30mℓ, 0.60 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2-(브로모메틸)나프탈렌(123mg, 556 μ mol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10mℓ)로 희석시키고 나서,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (80mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 97:3)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 57mg를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.42M HCl 용액(4.0mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 6,7-다이메톡시-4-(나프탈렌-2-일메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 20을 황색 고체로서 수득하였다(62mg, 수율 29%).



**20**

[0569]

[0570] MW: 423.93; 수율: 29%; 갈색 고체; Mp(°C): 135.0

[0571]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 97:3).

[0572]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.12 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.89–1.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.39–7.46 (m, 4H, 4xArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.69–7.81 (m, 3H, 3xArH).

[0573]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.1, 24.6, 31.6, 33.4, 56.8, 56.9, 103.8, 105.6, 114.9, 119.5, 126.8, 127.4, 127.5, 127.6, 128.5, 128.6, 129.6, 133.7, 135.0, 137.3, 141.3, 151.5, 152.0, 154.0, 159.1.

[0574] MS-ESI m/z (상대 강도): 388 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

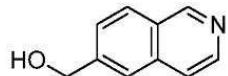
[0575] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT =

5.80분, 피크 면적 96.0%.

[0576] 4-(아이소퀴놀린-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 21의 제조

[0577] 아이소퀴놀린-6-일메탄올 MDE 32046

[0578] 자석 교반기가 장착된 100mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 0℃에서 무수 EtOH(25mℓ) 중 메틸 아이소퀴놀린-6-카복실레이트(0.50g, 2.67 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(404mg, 10.68 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 4시간 환류 하에 교반하였다. 이 용액을 이어서 0℃까지 냉각시킨 후 6N 수성 HCl 용액 2.0mℓ로 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고 나서, 2N 수성 NaOH 용액 5.3mℓ로 염기성화하였다. EtOH를 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 아이소퀴놀린-6-일메탄올 MDE 32046을 회백색 고체로서 수득하였다(263mg, 수율 62%).



### MDE 32046

[0580] MW: 159.19; 수율: 62%; 회백색 고체; Mp(℃): 78.2

[0581] R<sub>f</sub>: 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[0582] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.02 (브로드 s, 1H, OH), 4.93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.61-7.65 (m, 1H, ArH), 7.70-7.76 (m, 2H, 2xArH), 7.80 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 9.20 (s, 1H, ArH).

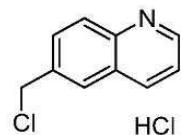
[0583] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 65.0, 116.8, 126.5, 127.0, 127.6, 127.9, 130.7, 136.4, 152.0, 153.1.

[0584] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 160 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0585] HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.53분.

[0586] 6-(클로로메틸)아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32048

[0587] 자석 교반기가 장착된 50mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mℓ) 중 퀴놀린-4-일메탄올 MDE 32046(0.24g, 1.51 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(2.3mℓ, 31.2 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ) 중에 장입시킨 후, 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 6-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32048을 회백색 고체로서 수득하였다(301mg, 수율 93%).



### MDE 32048

[0589] MW: 214.09; 수율: 93%; 회백색 고체; Mp(℃): 202.4

[0590] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.48 (dd, 1H, J = 7.0 Hz, ArH), 6.65-6.73 (m, 2H, 2xArH), 6.95-

6.97 (m, 2H, 2xArH), 8.28 (s, 1H, ArH).

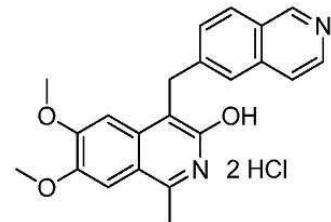
[0591]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 41.7, 126.3, 128.3, 129.0, 131.9, 132.7, 138.7, 140.5, 142.0, 150.0.

[0592]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 178 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 180 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 32).

[0593] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.30분.

[0594] 4-(아이소퀴놀린-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 21

[0595] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(158mg, 721  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.70ml, 1.40 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 MDE 32048(185mg, 864  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 94:6)에 의한 정제에 의해 4-(아이소퀴놀린-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 56mg를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(3ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.09M HCl 용액(5.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 4-(아이소퀴놀린-6-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 21을 갈색 고체로서 수득하였다(67mg, 수율 21%).



**21**

[0596] MW: 433.33; 수율: 21%; 갈색 고체; Mp(°C) > 250 (dec.).

[0598]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 94:6$ ).

[0599]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.97–8.13 (m, 4H, 4xArH), 8.48 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 9.79 (s, 1H, ArH).

[0600]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 16.2, 28.0, 56.9, 57.5, 102.2, 106.0, 119.4, 124.2, 127.6, 128.3, 131.4, 131.7, 138.1, 140.6, 140.7, 114.6, 148.6, 151.1, 151.6, 159.6 (2xC 관찰되지 않음).

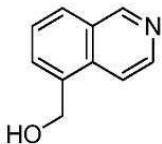
[0601]  $\text{MS-ESI m/z}$  (상대 강도): 361 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0602] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.38분, 피크 면적 96.7%.

[0603] 4-(아이소퀴놀린-5-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 22의 제조

[0604] 아이소퀴놀린-5-일메탄올 MDE 32040

[0605] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 무수 EtOH(20ml) 중 아이소퀴놀린-5-카복스알데하이드(0.65g, 4.14 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(156mg, 4.14 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 용액을 이어서 0°C까지 냉각시킨 후, 6N 수성 HCl 용액 2.8ml로 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 나서, 2N 수성 NaOH 용액(8.3ml)로 염기성화하였다. EtOH를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 아이소퀴놀린-5-일메탄을 MDE 32040을 회백색 고체로서 수득하였다(536mg, 수율 81%).



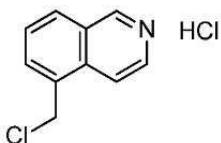
### MDE 32040

- [0606]
- [0607] MW: 159.19; 수율: 81%; 회백색 고체; Mp(°C): 101.2
- [0608] R<sub>f</sub>: 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).
- [0609] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.23 (브로드 s, 1H, OH), 5.13 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.55 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.76 (d, 1H, J = 7.0 Hz, ArH), 7.86–7.88 (m, 2H, 2xArH), 8.48 (d, 1H, J = 6.0 Hz, ArH), 9.17 (s, 1H, ArH).
- [0610] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 62.5, 116.8, 126.9, 127.7, 128.8, 129.2, 134.0, 136.0, 143.1, 152.9.
- [0611] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 160 ([MH]<sup>+</sup>, 100).
- [0612] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.41분.

### 5-(클로로메틸)아이소퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32044

[0613]

[0614] 자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중 아이소퀴놀린-5-일메탄을 MDE 32040(0.53g, 3.33 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(4.9ml, 67.4 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 5-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32044를 회백색 고체로서 수득하였다(301mg, 수율 42%).



### MDE 32044

- [0615]
- [0616] MW: 214.09; 수율: 42%; 회백색 고체; Mp(°C): 207.3
- [0617] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.45 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, ArH), 6.76 (d, 1H, J = 7.1 Hz, ArH), 6.97 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.12–7.19 (m, 2H, 2xArH), 8.29 (s, 1H, ArH).
- [0618] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 42.9, 123.6, 129.7, 132.2, 132.8, 132.9, 136.3, 138.7, 139.1, 149.1.

[0619] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 178 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 180 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 32).

[0620] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.96분, 피크 면적%.

[0621] 4-(아이소퀴놀린-5-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 22

[0622] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(158mg, 721 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.86ml, 1.72 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서, MDE 32016(185mg, 864 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 4-(아이소퀴놀린-5-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 48mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(3ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.09M HCl 용액(4.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-(아이소퀴놀린-5-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 22를 갈색 고체로서 수득하였다(58mg, 수율 19%).



**22**

[0623] MW: 433.33; 수율: 19%; 갈색 고체; Mp(°C) > 250 (dec.).

[0624] R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 94:6).

[0625] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.02 (s, 1H, ArH), 7.50-7.54 (m, 2H, 2xArH), 7.84 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, ArH), 8.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 8.78 (d, 1H, J = 4.5 Hz, ArH), 9.00-9.02 (m, 1H, ArH), 9.87 (s, 1H, ArH).

[0626] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.5, 28.2, 56.9, 57.1, 103.0, 106.3, 112.0, 120.0, 123.6, 129.7, 130.7, 132.2, 132.7, 136.2, 136.7, 139.5, 141.0, 148.8, 151.4, 152.1, 159.6 (1xC 관찰되지 않음).

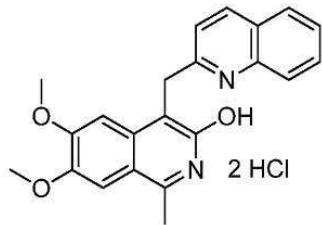
[0627] MS-ESI m/z (상대 강도): 361 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0628] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.11분, 피크 면적 99.5%.

[0629] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 23의 제조

[0630] 자석 교반기가 장착된 10ml 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(3ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(147mg, 0.67 mmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.70ml, 1.40 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드(158mg, 0.74 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 115°C에서 25분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 2N 수성 KOH 용액(0.30ml, 0.60 mmol)의 다른 부분을 이어서 실온에서 첨가하고 나서,

2-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드(70mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 115°C에서 10분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5mL)로 회석시키고 나서, 10% 수성 시트르산 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 100:7)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 49mg을 황색 고체로서 얻었다. 유리 염기(45mg)를 자석 교반기가 장착된 25mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(10mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.09M HCl 용액(5.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-2-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **23**을 황색 고체로서 수득하였다(54mg, 수율 19%).

**23**

[0632]

[0633] MW: 433.33; 수율: 19%; 갈색 고체; Mp(°C): 196.7 (dec.).

[0634]

R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:7).

[0635]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.65 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.97 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 8.18–8.23 (m, 1H, ArH), 8.30 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 8.41 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 9.00 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH).

[0636]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.6, 31.1, 56.9, 57.7, 102.3, 106.3, 109.4, 119.6, 121.2, 122.8, 129.2, 130.4, 131.0, 136.5, 139.5, 140.8, 148.5, 151.8, 151.9, 153.2, 159.4, 160.1.

[0637]

MS-ESI m/z (상대 강도): 361 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0638]

HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.09분, 피크 면적 99.6%.

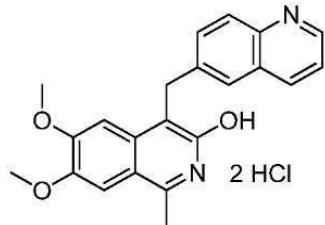
[0639]

#### 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-6-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **24**의 제조

[0640]

자석 교반기가 장착된 10mL 마이크로파 바이알 속에서 DME(5mL) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(200mg, 0.912 mmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.95mL, 1.90 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서, 6-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드(234mg, 1.093 mmol, 실온에서 1시간 동안 SOCl<sub>2</sub>(1mL) 중 퀴놀린-6-일 메탄 올(330mg)을 교반하고 나서 진공 하에 농축시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와의 공중발을 반복시켜 제조됨)를 첨가한 후, 이 혼합물을 115°C에서 25분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5mL)로 회석시키고 나서, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mL)로 세척하고, 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 추가로 추출하였다. 다이클로로메탄 상을 염수(10mL)로 세척하고 나서, 첫번째 유기상과 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-6-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 37mg을 황색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(10mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.09M HCl 용액(4.0mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-6-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **24**

를 갈색 고체로서 수득하였다(44mg, 수율 11%).

**24**

[0641]

**MW:** 433.33; **수율:** 11%; **갈색 고체;** **Mp(°C):** 269.9 (dec.).

[0643]

**R<sub>f</sub>** (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 92:8$ ).

[0644]

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.53 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, ArH), 8.06–8.10 (m, 1H, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH), 8.22 (dd, 1H,  $J = 1.6$  및 8.9 Hz, ArH), 8.30 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, ArH), 9.12 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 9.20 (dd, 1H,  $J = 1.3$  및 5.4 Hz, ArH).

[0645]

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.5, 31.2, 56.9, 57.2, 103.1, 106.2, 113.1, 120.2, 121.9, 123.4, 128.6, 130.8, 137.6, 138.1, 140.5, 143.1, 145.4, 148.4, 151.4, 151.6, 152.0, 159.5.

[0646]

**MS-ESI m/z** (상대 강도): 361 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0647]

**HPLC:** 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.18분, 피크 면적 99.8%.

[0648]

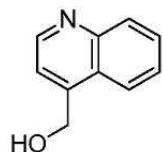
6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 25의 제조

[0649]

#### 퀴놀린-3-일메탄올 MDE 32014

[0650]

자석 교반기가 장착된 100ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 EtOH:THF = 1:1(40ml)의 혼합물 중에서 4-퀴놀린카복스알데하이드(0.47g, 3.00 mmol)의 용액에  $\text{NaBH}_4$ (0.11g, 3.01 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 용액을 이어서 0°C까지 냉각시킨 후 6N 수성 HCl 용액(2ml)으로 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 나서, 2N 수성 NaOH 용액(6ml)으로 염기성화시키고. EtOH를 40°C에서 진공 하에 제거하고 나서, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(2 \times 50\text{ml})$ 로 추출하였다. 유기상을 염수(10ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 퀴놀린-4-일메탄올 **MDE 32014**를 회백색 고체로서 수득하였다(311mg, 수율 65%).



[0651]

#### **MDE 32014**

[0652]

**MW:** 159.19; **수율:** 65%; **회백색 고체;** **Mp(°C):** 109.3

[0653]

**R<sub>f</sub>** : 0.25 (EtOAc = 100%).

[0654]

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.86 (브로드 s, 1H, OH), 5.23 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.51–7.56 (m, 2H, 2xArH), 7.69 (dd,

1H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.94 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.67–8.77 (m, 1H, ArH).

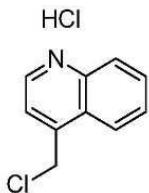
[0655]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 61.3, 118.1, 122.9, 125.8, 126.7, 129.3, 129.7, 146.8, 147.6, 150.2.

[0656] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 160 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0657] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.20분.

#### 4-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32016

[0659] 자석 교반기가 장착된 50ml 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18ml) 중 퀴놀린-4-일메탄 올 MDE 32014(0.28g, 1.76 mmol)의 용액에  $\text{SOCl}_2$ (2.6ml, 36.0 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 4-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32016을 회백색 고체로서 수득하였다(246mg, 수율 65%).



#### **MDE 32016**

[0661] MW: 214.09; 수율: 65%; 회백색 고체; Mp(°C): 40.1

[0662]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 4.91 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 8.07 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 8.21–8.35 (m, 3H, 3xArH), 8.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 9.26 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, ArH).

[0663]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 42.0, 122.3, 122.9, 126.4, 128.3, 131.7, 136.3, 139.1, 146.0, 156.9.

[0664] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 178 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 180 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 32).

[0665] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.43분.

#### 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 25

[0667] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(120mg, 547  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.58ml, 1.16 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 MDE 32016(130mg, 607  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 37mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(4ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-4-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 25를 갈색 고체로서 수득하였다(44mg, 수율 19%).



[0668]

**25**

[0669] MW: 433.33; 수율: 19%; 갈색 고체; Mp(°C): 236.6 (dec.).

[0670]

R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[0671]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.38–7.40 (m, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 8.17–8.36 (m, 3H, 3xArH), 8.90–8.98 (m, 2H, 2xArH).

[0672]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.5, 29.7, 56.9, 57.1, 102.6, 106.3, 110.3, 119.7, 121.2, 122.3, 126.8, 129.6, 131.6, 136.3, 138.7, 140.9, 145.4, 151.7, 151.9, 159.8, 160.3 (1xC 관찰되지 않음).

[0673]

MS-ESI m/z (상대 강도): 361 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0674]

HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.13분, 피크 면적 99.4%.

[0675]

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 26의 제조

[0676]

퀴놀린-3-일메탄올 MDE 32002

[0677]

자석 교반기가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 무수 EtOH(25mL) 중 3-퀴놀린카복스알데하이드 (0.39g, 2.48 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(48mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, NaBH<sub>4</sub>(48mg, 1.26 mmol)의 제2부분을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이 용액을 이어서 0°C로 냉각시킨 후, 6N 수성 HCl 용액(2mL)으로 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고 나서, 2N 수성 NaOH 용액(8mL)으로 염기성화하였다. EtOH를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 퀴놀린-3-일메탄올 MDE 32002를 회백색 고체로서 수득하였다(280mg, 수율 71%).



[0678]

**MDE 32002**

[0679] MW: 159.19; 수율: 71%; 회백색 고체; Mp(°C): 87.6

[0680]

R<sub>f</sub> : 0.25 (EtOAc = 100%).

[0681]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.80 (브로드 s, 1H, OH), 4.90 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.49–7.54 (m, 1H, ArH), 7.64–7.70 (m,

1H, ArH), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.50 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH).

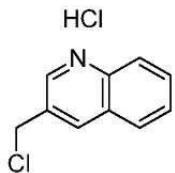
[0682]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 62.6, 126.9, 127.7, 127.9, 128.9, 129.4, 133.8, 147.3, 150.1 (1xC 관찰되지 않음).

[0683] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 160 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0684] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.62분.

#### 3-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32004

[0686] 자석 교반기가 장착된 25ml 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml) 중 퀴놀린-3-일메탄 올 MDE 32002(0.26g, 1.63 mmol)의 용액에  $\text{SOCl}_2$ (2.4ml, 33.1 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32004를 회백색 고체로서 수득하였다(301mg, 수율 85%).



#### **MDE 32004**

[0688] MW: 214.09; 수율: 85%; 회백색 고체; Mp(°C): 192.1

[0689]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 8.01–8.06 (m, 1H, ArH), 8.24–8.26 (m, 1H, ArH), 8.31 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.39 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 9.32 (s, 1H, ArH), 9.41–9.42 (m, 1H, ArH).

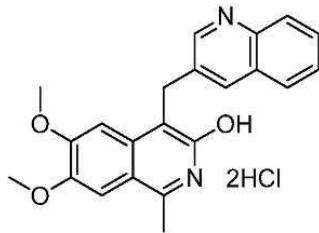
[0690]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 42.3, 121.5, 130.3, 130.7, 131.9, 134.5, 136.8, 138.6, 146.5, 147.8.

[0691] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 178 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 180 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 32).

[0692] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.55분.

#### 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 26

[0694] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(120mg, 547  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.58ml, 1.16 mmol)을 실온에서 첨가한 후 MDE 32004(130mg, 607  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml)로 희석시키고 나서,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 92:8)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 67mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(6ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 26을 갈색 고체로서 수득하였다(80mg, 수율 31%).

**26**

[0695]

[0696] MW: 433.33; 수율: 31%; 갈색 고체; Mp(°C): 229.7 (dec.).

[0697]

 $R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95:5$ ).

[0698]

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.88 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.22 (s, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.93 (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 8.11-8.26 (m, 3H, 3xArH), 8.88 (s, 1H, ArH), 9.25 (s, 1H, ArH).

[0699]

 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.6, 28.6, 56.9, 57.5, 102.8, 106.4, 111.7, 120.2, 121.3, 130.2, 130.4, 131.6, 135.1, 136.0, 137.9, 140.5, 146.5, 146.5, 151.8, 152.1, 159.9 (1xC 관찰되지 않음).

[0700]

MS-ESI m/z (상대 강도): 361 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0701]

HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.24분, 피크 면적 98.9%.

[0702]

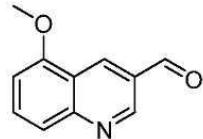
6,7-다이메톡시-4-((5-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 27의 제조

[0703]

5-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35110

[0704]

2개의 20ml 마이크로파 바이알에 자석 교반기를 장착하고, 무수 EtOH(10ml) 중 3-메톡시아닐린 (0.625ml, 5.6 mmol)의 용액을 주입한 후, 비나미디늄 비스-테트라플루오로보레이트 RW/EXH 001-AB(6.0g, 16.8 mmol)를 첨가하고, 각 바이알을 150°C에서 15분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하면서 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, AcOH(10ml)를 각 바이알에 첨가하고 나서 150°C에서 15분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 실온까지 냉각시키고 250ml 등근 바닥 플라스크 속에 합한 후, THF:1N 수성 HCl=1:1(40ml)의 혼합물을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 중화시켰다. THF 및 EtOH를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리 액 사이클로헥산:EtOAc = 75:25)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 5-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35110A를 황색 고체로서 수득하였다(90mg, 수율 4%).

**RBO 35110A**

[0705]

MW: 187.20; 수율: 4%; 황색 고체.

[0706]

 $R_f$ : 0.18 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[0708]

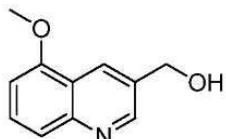
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.92-6.98 (m, 1H, ArH), 7.75-7.83 (m, 2H, 2xArH), 9.00 (s, 1H,

ArH), 9.32 (s, 1H, ArH), 10.21 (s, 1H, HC=O).

[0709]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 56.0, 105.5, 119.7, 121.6, 127.8, 133.1, 135.7, 149.3, 151.2, 156.3, 190.9.

[0710] (5-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 CCH 34144-3

[0711] 자석 교반기가 장착된 100m $\ell$  둥근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 THF(20m $\ell$ ) 중 5-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35110A(98mg, 524  $\mu\text{mol}$ )의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(20mg, 529  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(10m $\ell$ )의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 20분 동안 그 온도에서 교반한 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(8m $\ell$ )으로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60m $\ell$ )로 추출하고, 유기층을 염수(10m $\ell$ )로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해 (5-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 CCH 34144-3을 담갈색 고체로서 수득하였다(80mg, 수율 81%).



**CCH 34144-3**

[0712] MW: 189.21; 수율: 81%; 담갈색 고체.

[0713]  $R_f$  : 0.20 (EtOAc 100%).

[0715]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.25 (브로드 s, 1H, OH), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.90 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.86 (dd, 1H,  $J$  = 0.7 및 7.6 Hz, ArH), 7.57-7.70 (m, 2H, 2xArH), 8.54-8.55 (m, 1H, ArH), 8.88 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, ArH).

[0716]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 55.8, 63.2, 104.5, 120.3, 121.2, 128.8, 129.4, 132.6, 148.4, 150.4, 155.2.

[0717] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 190 ( $\text{MH}^+$ , 100).

[0718] HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5 $\mu\text{m}$ , C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.57분.

[0719] 3-(클로로메틸)-5-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 CCH 34144B

[0720] 자석 교반기가 장착된 25m $\ell$  둥근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12m $\ell$ ) 중 (5-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 CCH 34144-3(80mg, 423  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 SOC<sub>l</sub><sub>2</sub>(0.60m $\ell$ , 8.27 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20m $\ell$ ) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-5-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 CCH 34144B를 회백색 고체로서 수득하였다(87mg, 수율 84%).



**CCH 34144B**

[0722] MW: 244.12; 수율: 84%; 회백색 고체; Mp(°C): 50.3

[0723]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.19 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.80 (브로드 s, 1H, NH), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.36 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 7.87 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, ArH), 8.13 (dd, 1H,  $J$  = 8.3 Hz, ArH), 9.31 (s, 1H, ArH), 9.44 (s, 1H, ArH).

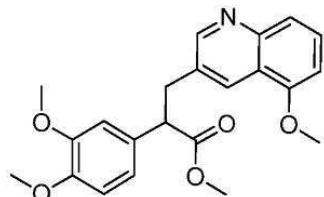
[0724]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 42.8, 58.2, 110.1, 113.3, 123.5, 133.4, 138.7, 139.7, 143.2, 146.3, 157.8.

[0725] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 208 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 210 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 35).

[0726] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.61분.

메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)-3-(5-메톡시퀴놀린-3-일)프로파노에이트 CCH 34144-5

[0728] 자석 교반기가 장착된 25mL 등근 바닥 플라스크 속에서 -66°C에서 건조 THF(10mL) 중 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세테이트 SLA 28134(73mg, 347  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 LiHMDS(TBME 중 1.0N, 0.70mL, 700  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 이 혼합물을 20분 동안 그 온도에서 교반하였다. 3-(클로로메틸)-5-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 CCH 34144B(84 mg, 344  $\mu\text{mol}$ )를 이어서 첨가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하여 온도가 실온에 이르도록 하였다. 혼합물을 이어서  $\text{H}_2\text{O}(4\text{mL})$ 을 주의해서 첨가하여 반응중지시키고 EtOAc(30mL)로 희석시켰다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mL)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10mL)로 세척하고 나서, 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 의해 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)-3-(5-메톡시퀴놀린-3-일)프로파노에이트 34144-5를 담황색 오일로서 수득하였다(46mg, 수율 35%).



**CCH 34144-5**

[0729]

MW: 381.42; 수율: 35%; 담황색 오일.

[0731]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.20 (dd, 1H,  $J$  = 7.1 및 13.9 Hz, CHH), 3.56 (dd, 1H,  $J$  = 8.5 및 13.9 Hz, CHH), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 6H, 2x $\text{OCH}_3$ ), 3.85-3.91 (m, 1H, CH), 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.81-6.87 (m, 4H, 4xArH), 7.52-7.65 (m, 2H, 2xArH), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.66 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, ArH).

[0732]

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 37.3, 52.2, 52.8, 55.7, 55.9, 55.9, 104.3, 110.9, 111.3, 120.2, 120.4, 121.3, 128.8, 130.1, 130.4, 130.9, 147.8, 148.5, 149.1, 152.1, 154.9, 173.6.

[0733]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 382 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0734]

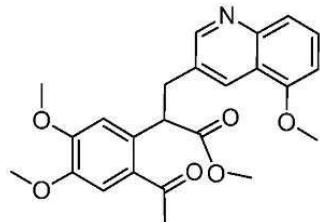
HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.99분.

메틸 2-(2-아세틸-4,5-다이메톡시페닐)-3-(5-메톡시퀴놀린-3-일)프로파노에이트 CCH 34154

[0736]

자석 교반기가 장착된 50mL 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 무수 아세트산(2.0mL, 21.2 mmol) 중 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)-3-(5-메톡시퀴놀린-3-일)프로파노에이트 CCH 34144-5(46mg, 121  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{HClO}_4$ (수

중 약 70% 용액, 0.1mℓ, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 실온까지 가온시키고, 45분 동안 교반하고 나서, Et<sub>2</sub>O(40mℓ)로 희석시켰다. 이 고체를 여과시키고, Et<sub>2</sub>O로 수회 세척하여 갈색 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mℓ) 중에 혼탁시킨 후, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화시켰다. 유기상을 단리시키고, 염수(10mℓ)로 세척 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제에 의해 메틸 2-(2-아세틸-4,5-다이메톡시페닐)-3-(5-메톡시퀴놀린-3-일)프로파노에이트 CCH 34154를 황색 고체로서 수득하였다(30mg, 수율 59%).

**CCH 34154**

[0737]

[0738] MW: 423.46; 수율: 59%; 황색 고체.

[0739]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.23 (d, 1H, J = 13.8 Hz, CHH), 3.52 (d, 1H, J = 13.8 Hz, CHH), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85–3.89 (m, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.82 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 6.89–6.91 (m, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.51–7.64 (m, 2H, 2xArH), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz, ArH).

[0740]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 29.3, 37.1, 48.3, 52.1, 55.7, 56.0, 56.1, 104.2, 111.7, 113.0, 120.4, 121.2, 128.7, 129.6, 130.4, 131.2, 132.3, 147.3, 147.7, 151.8, 152.4, 154.9, 173.8, 199.9.

[0741]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 424 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0742]

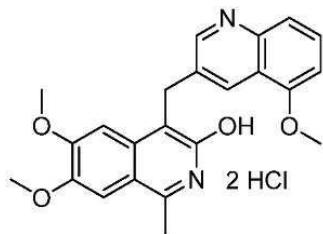
HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 214nm, RT = 3.90분.

[0743]

6,7-다이메톡시-4-((5-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 27

[0744]

자석 교반기가 장착된 2mℓ 마이크로파 바이알 속에서 메틸 2-(2-아세틸-4,5-다이메톡시페닐)-3-(5-메톡시퀴놀린-3-일)프로파노에이트 CCH 34154(30mg, 71 μ mol) 및 NH<sub>4</sub>OAc(0.50g, 6.49 mmol)의 혼합물을 160℃에서 7분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(50mℓ) 및 H<sub>2</sub>O(10mℓ)에 장입시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mℓ)로 추가로 추출하였다. 유기물을 합하여 염수(10mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 93:7)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((5-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 21mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 동근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(2mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((5-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 27을 갈색 고체로서 수득하였다(25mg, 수율 76%).



[0745]

[0746] MW: 463.35; 수율: 76%; 갈색 고체; Mp(°C) &gt; 250 (dec.).

[0747]

 $R_f$  : 0.20 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 93:7$ ).

[0748]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  피크에 의해 은폐된  $\text{CH}_2$ , 7.29 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.77 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 8.06–8.11(m, 1H, ArH), 9.16–9.19 (m, 2H, 2xArH).

[0749]

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.5, 28.6, 56.9, 57.4, 57.4, 102.6, 106.3, 109.4, 112.5, 119.9, 123.1, 134.1, 137.1, 138.8, 140.3, 141.4, 146.1, 151.6, 152.0, 152.2, 157.0, 159.8, (1xC 관찰되지 않음).

[0750]

MS-ESI m/z (상태 강도): 391 ( $[\text{MH}]^+$ , 100), 413 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 8).

[0751]

HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 214nm, RT = 3.49분, 피크 면적 98.4%.

[0752]

4-((5-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **28**의 제조

[0753]

7-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 29158A 및 5-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 29158B

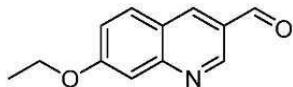
[0754]

자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 무수 EtOH(60ml) 중 3-아미노페놀(0.78g, 7.15 mmol)의 용액에 비나미디늄 비스-테트라플루오로보레이트(Tom, N.; Rue1, E., *Synthesis*, 2001, 9, 135의 방법에 따라 제조됨)(18.00g, 21.45 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 환류 하에 하룻밤 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 잔류물을 THF:1N 수성 HCl = 1:1(80ml)의 혼합물에 장입시키고, 50°C에서 1시간 동안 교반한 후 포화  $\text{NaHCO}_3$  수성 용액으로 중화시켰다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 96:4)에 의해 정제시켜 2개의 위치이성질체(regioisomer) **MDE 32056-2**의 혼합물(300mg, 수율 24%)을 수득하였다.

[0755]

자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 DMF(10ml) 중 **MDE 32056-2**(300mg, 1.73 mmol)의 혼탁액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.13g, 3.47 mmol)에 이어서 브로모에탄(0.273ml, 3.66 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, DMF를 60°C에서 진공 하에 제거하였다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)에 장입시키고, 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 7-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **CCH 29158A**를 담황색 고체로서 수득하였고(195mg, 수율 56%, 2단계에 걸친 수율 14%), 5-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **CCH 29158B**를 담황색 고체로서 수득하였다(106mg, 수율 30%, 2단계에 걸친 수율 7%).

[0756] 7-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 29158A:

**CCH 29158A**

[0757]

**MW:** 201.22; **수율:** 2단계에 걸친 수율 14%; **담황색 고체;** **Mp(°C)** 152.6

[0759]

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[0760]

<sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.52 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.23 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.26–7.30 (m, 1H, ArH), 7.44–7.47 (m, 1H, ArH), 7.84 (dd, 1H, J = 1.6 및 9.0 Hz, ArH), 8.51 (s, 1H, ArH), 9.26 (s, 1H, ArH), 10.17 (s, 1H, HC=O).

[0761]

<sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.5, 64.1, 108.3, 121.5, 122.1, 127.0, 130.5, 139.0, 150.0, 152.8, 162.7, 190.5.

[0762]

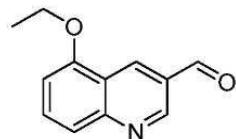
**MS-ESI m/z (%) 상대 강도:** 202 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0763]

**HPLC:** 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.04분.

[0764]

5-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 29158B:

**CCH 29158B**

[0765]

**MW:** 201.22; **수율:** 2단계에 걸친 수율 7%; **담황색 고체;** **Mp(°C)** 78.9

[0766]

**R<sub>f</sub>:** 0.18 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[0767]

<sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.59 (t, 3H, J = 8.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.25 (q, 2H, J = 8.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.91 (d, 1H, J = 7.0 Hz, ArH), 7.70–7.79 (m, 2H, 2xArH), 9.02–9.07 (m, 1H, ArH), 9.32 (d, 1H, J = 2.0 Hz, ArH), 10.22 (s, 1H, HC=O).

[0768]

<sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.7, 64.4, 106.1, 119.7, 121.3, 127.7, 133.2, 135.7, 149.3, 151.2, 155.7, 190.9.

[0769]

**MS-ESI m/z (%) 상대 강도:** 202 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0770]

**HPLC:** 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.04분.

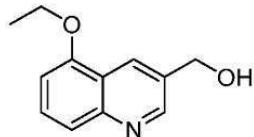
[0771]

(5-에톡시퀴놀린-3-일)메탄올 MDE 32076

[0772]

자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 THF(10ml) 중 5-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 29158B(98mg, 487 μmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(18mg, 476 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시킨 후 6N 수성 HCl 용액(0.33ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 15분 동안 그 온도에서 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(1.0ml)으로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 전공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하고 나서, 염수(10ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서

건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 97:3)에 의한 정제에 의해 (5-에톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **MDE 32076** 41mg을 무색 오일로서 수득하였다(41mg, 수율 41%).



### **MDE 32076**

[0774] MW: 203.24; 수율: 41%; 무색 오일 .

[0776] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.50 (t, 3H, J = 8.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.82-4.52 (브로드, s, 1H, OH), 4.14 (q, 2H, J = 8.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.84 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.75-6.79 (m, 1H, ArH), 7.47-7.60 (m, 2H, 2xArH), 8.52 (s, 1H, ArH), 8.74 (s, 1H, ArH).

[0777] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.7, 62.8, 64.0, 105.2, 120.5, 120.7, 129.0, 129.3, 132.9, 148.1, 150.2, 154.4.

[0778] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 204 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0779] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.65분.

### 3-(클로로메틸)-5-에톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 CCH 29192

[0781] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중 (5-에톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **MDE 32076**(40mg, 197 μmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(0.30ml, 4.13 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-5-에톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 **CCH 29192**를 황색 고체로서 수득하였다(51mg, 수율 100%).



### **CCH 29192**

[0782] MW: 258.14; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 218.5

[0784] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.62 (t, 3H, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.41 (q, 2H, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.78 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.09-8.15 (m, 1H, ArH), 9.34 (d, 1H, J = 1.5 Hz, ArH), 9.47 (s, 1H, ArH).

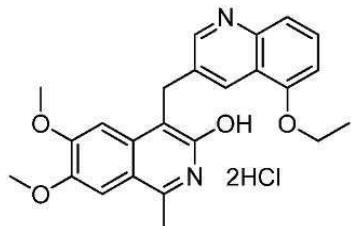
[0785] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.8, 42.4, 66.8, 110.3, 112.4, 123.2, 133.2, 138.3, 139.4, 142.7, 146.3, 156.8.

[0786] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 222 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 224 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 35).

[0787] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.52분.

4-((5-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 28

[0788] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(51mg, 233 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.22ml, 0.44 mmol)을 실온에서 첨가 후, CCH 29192(50mg, 194 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기층을 염수(10ml)로 세척하고, 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 4-((5-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(2ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-((5-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 28을 황색 고체로서 수득하였다(11mg, 수율 12%).

**28**

[0790] MW: 477.38; 수율: 12%; 황색 고체; Mp(°C): 220.2 (dec.).

[0791] R<sub>f</sub> (유리 염기): 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 94:6).

[0792] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.52 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 4.36 (q, 2H, J = 7.06 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.32–7.36 (m, 2H, 2xArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.01–8.07 (m, 1H, ArH), 9.05 (s, 1H, ArH), 9.31 (s, 1H, ArH).

[0793] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.7, 17.5, 28.6, 56.9, 57.4, 66.6, 102.6, 106.3, 110.0, 112.3, 112.6, 119.8, 123.2, 134.0, 137.5, 138.9, 140.3, 141.8, 145.8, 151.4, 151.9, 152.3, 156.3, 159.8.

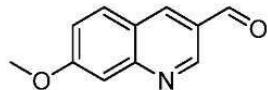
[0794] MS-ESI m/z (상대 강도): 405 [M+H]<sup>+</sup> (100).

[0795] HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), RT = 3.80분, 피크 면적 98.4%.

6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 29의 제조7-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 MDE 32006

[0796] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 무수 EtOH(10ml) 중 3-메톡시아닐린(0.40ml, 3.56 mmol)의 용액에 비나미디늄 비스-테트라플루오로보레이트(Tom, N.; Rue1, E., *Synthesis*, 2001, 9, 135의 방법에 따라 제조됨)(4.12g, 11.05 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 150°C에서 8분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, AcOH(5ml)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 150°C에서 8분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 실온까지 냉각시키고, 250ml 등근 바닥 플라스크 속으로 옮긴 후 THF:1N 수성 HCl = 1:1(40ml)의 혼합물을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시키고 나서, THF 및 EtOH를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼

럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 70:30)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 7-메톡시 쿠놀린-3-카브알데하이드 **MDE 32006**을 황색 고체로서 수득하였다(352mg, 수율 53%).



### **MDE 32006**

[0800] **MW:** 187.20; **수율:** 53%; **황색 고체;** **Mp(°C):** 126.5

[0802]  $R_f$  : 0.20 (사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 70:30).

[0803]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.29 (dd, 1H,  $J$  = 2.5 및 9.0 Hz, ArH), 7.49 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, ArH), 7.85 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, ArH), 8.53 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, ArH), 9.27 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, ArH), 10.18 (s, 1H,  $\text{HC=O}$ ).

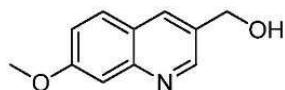
[0804]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 55.8, 107.7, 121.2, 122.2, 127.1, 130.5, 139.1, 150.0, 152.8, 163.4, 190.5.

[0805] **MS-ESI m/z (%) 상대 강도:** 188 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0806] **HPLC:** 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.42분.

### (7-메톡시쿠놀린-3-일)메탄올 **MDE 32010**

[0808] 자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서  $\text{EtOH}:\text{THF}$  = 18:6ml의 혼합물을 중 7-메톡시쿠놀린-3-카브알데하이드 **MDE 32006**(0.328g, 1.75 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드  $\text{NaBH}_4$ (66mg, 1.75 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 냉동에서 냉각시킨 후, 6N 수성 HCl 용액(1.20 ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(3.60ml)로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추출하고 나서, 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제정제 후, 증발 및 건조에 의해, (7-메톡시 쿠놀린-3-일)메탄올 **MDE 32010**을 회백색 고체로서 수득하였다(246mg, 수율 74%).



### **MDE 32010**

[0810] **MW:** 189.21; **수율:** 74%; **회백색 고체;** **Mp(°C):** 223.0

[0811]  $R_f$  : 0.20 ( $\text{EtOAc}$  100%).

[0812]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.63 (브로드 s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.83 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.17 (dd, 1H,  $J$  = 2.5 및 9.0 Hz, ArH), 7.35 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, ArH), 7.63 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, ArH), 8.02 (s, 1H, ArH), 8.74 (s, 1H, ArH).

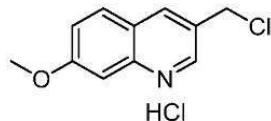
[0813]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 55.5, 62.7, 106.9, 120.1, 123.1, 128.7, 131.6, 133.9, 149.1, 150.2, 160.7.

[0814] **MS-ESI m/z (%) 상대 강도:** 190 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0815] **HPLC:** 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.32분.

[0816] 3-(클로로메틸)-7-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32012

[0817] 자석 교반기가 장착된 25ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12ml) 중 (7-메톡시퀴놀린-3-일)메탄을 **MDE 32006**(219mg, 1.16 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(1.68ml, 23.16 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-7-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 **MDE 32012**를 회백색 고체로서 수득하였다(246mg, 수율 87%).

**MDE 32012**

[0819] MW: 244.12; 수율: 87%; 회백색 고체; Mp(°C): 50.3

[0820] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 4.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.60–7.65 (m, 2H, 2xArH), 8.28 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 9.18 (s, 1H, ArH), 9.23 (s, 1H, ArH).

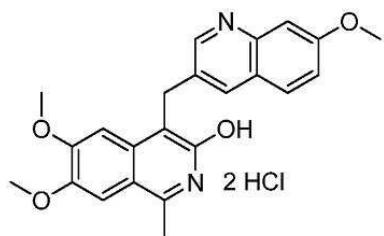
[0821] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 42.7, 57.7, 100.1, 125.3, 126.5, 132.0, 132.5, 141.8, 145.2, 147.6, 167.5.

[0822] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 208 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 210 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 35).

[0823] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.50분.

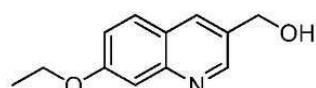
6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 29

[0825] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 **CCH 18060**(200mg, 912 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.95ml, 1.90 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 3-(클로로메틸)-7-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 **MDE 32012**(245mg, 1.00 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 20분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 2N 수성 KOH 용액의 다른 부분(0.30 ml, 0.60 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 150°C에서 20분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 EtOAc(50ml)로 희석시키고 나서, 10% 수성 시트르산 용액(5ml)에 의해 산성화된 후 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화시켰다. 유기상을 단리시키고, 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 23mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(4ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **29**를 갈색 고체로서 수득하였다(27mg, 수율 6%).



[0826]

[0827] MW: 463.35; 수율: 6%; 갈색 고체; Mp(°C) &gt; 250 (dec.).

[0828]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.50–7.53 (m, 3H, 3xArH), 8.09–8.12 (m, 1H, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH), 9.04 (s, 1H, ArH).[0829]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 17.5, 28.2, 56.9, 57.2, 57.4, 99.5, 102.6, 106.3, 112.1, 119.9, 124.8, 126.3, 131.7, 132.4, 140.4, 140.7, 144.5, 146.2, 151.4, 151.9, 152.4, 159.7, 166.5.[0830] MS-ESI m/z (상대 강도): 391 ( $[\text{MH}]^+$ , 100), 413 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 8).[0831] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.41분, 피크 면적 98.2%.[0832] 4-((7-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **30**의 제조[0833] (7-에톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **MDE 32072**[0834] 자석 교반기가 장착된 50mL 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 THF(10mL) 중 7-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH **29158A**(184mg, 0.91 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드  $\text{NaBH}_4$ (34mg, 0.90 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 6N 수성 HCl 용액(0.60mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(1.80mL)으로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)로 추출하고 나서, 염수(10mL)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 25:75)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, (7-에톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **MDE 32072**를 회백색 고체로서 수득하였다(94mg, 수율 51%).**MDE 32072**

[0835]

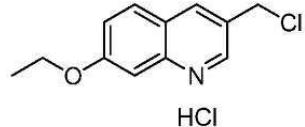
[0836] MW: 203.24; 수율: 51%; 회백색 고체; Mp(°C): 99.5

[0837]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.43 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.04 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.25 (브로드 s, 1H, OH), 4.79 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.12 (dd, 1H,  $J = 2.5$  및 9.0 Hz, ArH), 7.26 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, ArH), 7.57 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.97 (s, 1H, ArH), 8.67 (s, 1H, ArH).[0838]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.6, 62.4, 63.7, 107.2, 119.9, 123.0, 128.6, 131.8, 133.9, 148.9, 150.0, 160.0.[0839] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 204 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).[0840] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT =

3.62분.

[0841] 3-(클로로메틸)-7-에톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 CCH 29190

[0842] 자석 교반기가 장착된 25mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mℓ) 중 (7-에톡시퀴놀린-3-일)메탄올 MDE 32072(88mg, 433 μ mol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(0.64mℓ, 8.82 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ) 중에 장입시킨 후, 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-7-에톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 CCH 29190을 갈색 고체로서 수득하였다(113mg, 수율 100% 초과).



**CCH 29190**

[0843] MW: 258.14; 수율: 정량적; 갈색 고체; Mp(℃): 235.6

[0844] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.53 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.35 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.55–7.61 (m, 2H, 2xArH), 8.25 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 9.15 (s, 1H, ArH), 9.20 (s, 1H, ArH).

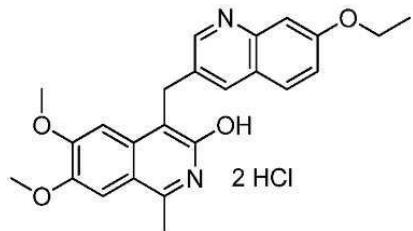
[0845] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.7, 42.4, 66.7, 100.3, 125.3, 126.1, 131.6, 132.2, 141.4, 144.7, 147.3, 166.4.

[0846] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 222 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 224 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 35).

[0847] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.15분.

[0848] 4-((7-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 30

[0849] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(112mg, 511 μ mol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.48mℓ, 0.96 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 CCH 29190(110mg, 426 μ mol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc(50mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 4-((7-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 47mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH(4mℓ) 중 0.09M HCl에 용해시키고, 이 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 4-((7-에톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 30을 황색 고체로서 수득하였다(56mg, 수율 28%).



**30**

[0852] MW: 477.38; 수율: 28%; 황색 고체; Mp(°C): 242.6 (dec.).

[0853]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.51 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.30 (q, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.76 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.46–7.53 (m, 3H, 3xArH), 8.09 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 8.78 (s, 1H, ArH), 9.00 (s, 1H, ArH).

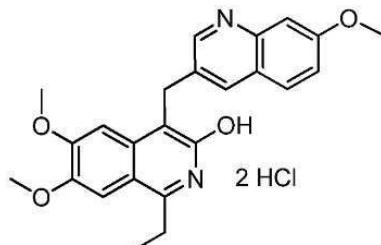
[0854]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.6, 17.4, 28.2, 56.8, 57.3, 66.5, 99.9, 102.4, 106.2, 112.2, 119.5, 125.0, 126.3, 131.7, 132.4, 140.4, 140.8, 144.5, 146.1, 151.1, 151.7, 159.6, 165.7.

[0855] MS-ESI m/z (상대 강도): 405 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0856] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.81분, 피크 면적 98.0%.

[0857] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 31의 제조

[0858] 자석 교반기가 장착된 20m $\ell$  마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(10m $\ell$ ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(121mg, 519  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.57m $\ell$ , 1.14 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 3-(클로로메틸)-7-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32012(136mg, 557  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 2시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50m $\ell$ ) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (10m $\ell$ )로 희석시켰다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50m $\ell$ )로 추가로 추출하였다. 유기상을 합하여 염수(10m $\ell$ )로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 34mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10m $\ell$  등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2m $\ell$ ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(3.0m $\ell$ )을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 31을 갈색 고체로서 수득하였다(40mg, 수율 16%).



**31**

[0859]

MW: 477.38; 수율: 16%; 갈색 고체; Mp(°C): 247.9 (dec.).

[0860]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.49 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.76 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.50–7.55 (m, 3H, 3xArH), 8.11 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH), 8.81 (s, 1H, ArH), 9.04 (s, 1H, ArH).

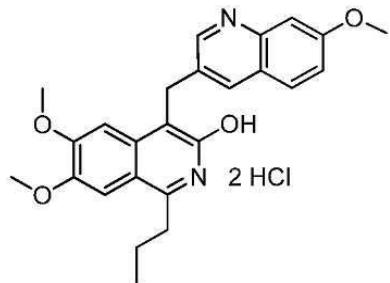
[0861]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.6, 25.3, 28.1, 56.9, 57.1, 57.4, 99.4, 102.5, 105.5, 112.3, 118.6, 124.8, 126.2, 131.5, 132.2, 140.6, 140.8, 144.2, 146.1, 151.9, 155.6, 159.5, 166.4, (1xC 관찰되지 않음).

[0862] MS-ESI m/z (상대 강도): 405 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[0863] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.47분, 피크 면적 95.2%.

[0865] 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **32**의 제조

[0866] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(10ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(117mg, 473 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.52ml, 1.04 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서, 3-(클로로메틸)-7-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 MDE 32012(124mg, 508 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 2시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml) 및 H<sub>2</sub>O(10ml)로 희석시켰다. 유기상을 단리시키고, 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추가로 추출하였다. 유기상을 합하여 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 26mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((7-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **32**를 갈색 고체로서 수득하였다(30mg, 수율 13%).

**32**

[0867] MW: 491.41; 수율: 13%; 갈색 고체; Mp(°C): 253.5 (dec.).

[0868] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.13 (t, 3H, J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90-1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.36-3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.22 (s, 1H, ArH), 7.52-7.54 (m, 3H, 3xArH), 8.12 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 8.81 (s, 1H, ArH), 9.05 (s, 1H, ArH).

[0869] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.2, 24.5, 28.1, 33.5, 56.9, 57.1, 57.4, 99.3, 102.6, 105.8, 112.3, 119.3, 124.8, 126.2, 131.5, 132.0, 140.6, 140.8, 144.3, 146.1, 151.9, 152.0, 154.6, 159.6, 166.4.

[0870] MS-ESI m/z (상대 강도): 419 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

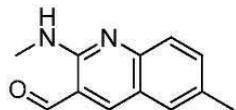
[0871] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.82분, 피크 면적 95.1%.

[0872] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **33**의 제조

[0873] 6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-카르알데하이드 **MDE 32036**

[0874] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 1,4-다이옥산(10ml) 중 2-클로로-6-메틸퀴놀린-3-카복스 알데하이드(400mg, 1.95 mmol)의 용액에 메틸아민(H<sub>2</sub>O 중 40중량%, 1.68ml, 19.5 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 120°C에서 10분 동안 마이크로파 조사 하에, 이어서 160°C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl=1:1(50ml)의 혼합물에 장입시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하

고, 잔류물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수성 용액으로 중화시킨 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 91:9)에 의해 정제시킨 후, 증발 및 건조시켜, 6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 **MDE 32036**을 황색 고체로서 수득하였다(330mg, 수율 85%).

**MDE 32036**

[0876] **MW**: 200.24; **수율**: 85%; 황색 고체; **Mp(°C)**: 96.9

[0878]  $R_f$  : 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 91:9).

[0879]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 (d, 3H,  $J$  = 4.9 Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 7.40-7.43 (m, 1H, ArH), 7.48 (dd, 1H,  $J$  = 4.9 및 8.6 Hz, ArH), 7.61 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, ArH), 7.95-7.99 (브로드 m, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, ArH), 9.95 (s, 1H,  $\text{HC=O}$ ).

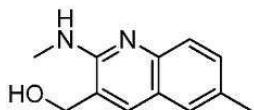
[0880]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.0, 27.6, 117.4, 121.7, 126.3, 128.0, 131.9, 135.8, 147.9, 149.7, 155.1, 193.1.

[0881] **MS-ESI** m/z (% 상대 강도): 201 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[0882] **HPLC**: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.09분.

#### (6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 MDE 32060

[0884] 자석 교반기가 장착된 50mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 THF(10mℓ) 중 6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 **MDE 32036**(134mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에  $\text{NaBH}_4$ (25mg, 0.66 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 6N 수성 HCl 용액(0.45mℓ)의 첨가에 의해 반응중지 시켰다. +4°C에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(1.35mℓ)으로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mℓ)로 추출하고 나서, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 **MDE32060**을 백색 고체로서 수득하였다(73mg, 수율 55%).

**MDE 32060**

[0886] **MW**: 202.25; **수율**: 55%; 백색 고체; **Mp(°C)**: 169.8

[0887]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO d}_6$ ,  $\delta$ ): 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.94 (d, 3H,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 4.47-4.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.37 (t, 1H,  $J$  = 5.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.22-6.24 (브로드 m, 1H,  $\text{NHCH}_3$ ), 7.28 (dd, 1H,  $J$  = 2.0 및 8.4 Hz, ArH), 7.40-7.42 (m, 1H, ArH), 7.46 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH).

[0888]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO d}_6$ ,  $\delta$ ): 20.7, 28.0, 59.9, 122.6, 124.4, 125.2, 126.3, 129.9, 130.2, 131.9, 145.2, 155.0.

[0889] **MS-ESI** m/z (% 상대 강도): 203 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[0890] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.21분.

[0891] 3-(클로로메틸)-N,6-다이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 MDE 32062

[0892] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml) 중 6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄을 MDE32060(56mg, 0.28 mmol)의 용액에  $\text{SOCl}_2$ (0.40ml, 5.51 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-N,6-다이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 MDE 32062를 회백색 고체로서 수득하였다(56mg, 수율 78%).



[0893]

[0894] MW: 257.16; 수율: 78%; 회백색 고체; Mp(°C): 92.4

[0895]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 (d, 3H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 3.45–3.56 (브로드 m, NH), 4.98 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.63 (dd, 1H,  $J = 1.5$  및 8.5 Hz, ArH), 7.67–7.71 (m, 1H, ArH), 8.11 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 8.45 (s, 1H, ArH), 9.09–9.32 (브로드 s, 1H, NH).

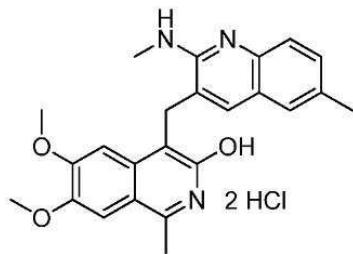
[0896]  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 20.5, 30.1, 41.3, 117.9, 120.5, 122.1, 127.8, 134.1, 134.7, 141.8, 151.0, (1xC 관찰되지 않음).

[0897] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 221 ([MH]<sup>+</sup>,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 223 ([MH]<sup>+</sup>,  $^{37}\text{Cl}$ , 32).

[0898] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 5.51분.

[0899] 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 33

[0900] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(40mg, 182 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.17ml, 0.34 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 3-(클로로메틸)-N,6-다이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 MDE 32062(39mg, 152 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10ml)로 세척하고 나서 합하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 94:6 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 12mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(1.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 33을 갈색 고체로서 수득하였다(14mg, 수율 19%).

**33**

[0901]

[0902] MW: 476.40; 수율: 19%; 갈색 고체; Mp(°C) &gt; 250 (dec.).

[0903]  $R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 90:10$ ).[0904]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}, \delta$ ): 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.43–7.58 (m, 4H, 4xArH), 7.87 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH).[0905]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}, \delta$ ): 17.5, 20.9, 27.0, 30.0, 56.9, 57.3, 102.3, 106.2, 118.1, 119.4, 122.6, 124.1, 128.8, 134.7, 134.8, 137.1, 139.3, 141.1, 151.1, 151.7, 154.2, 159.7 (2xC 관찰되지 않음).[0906] MS-ESI m/z (상대 강도): 404 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).[0907] HPLC: 방법 A(10분), XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.01분, 피크 면적 96.6%.[0908] 6,7-다이메톡시-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 다이하이드로클로라이드 34의 제조[0909] 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(250mg, 1 mmol)의 용액에 2N KOH 용액(1ml, 2 mmol)을 첨가하고 나서 3-(클로로메틸)-N,6-다이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 MDE 32062(352mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하고 나서, 실온까지 냉각시켰다. 휘발물을 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (50ml)의 혼합물에 도로 장입시켰다. 유기층을 물( $3 \times 20\text{ml}$ ), 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 황색 고체를 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지  $90:10$ )에 의해 정제시키고, 증발 및 건조 후, 6,7-다이메톡시-4-(6-메틸-2-메틸아미노-퀴놀린-3-일메틸)-1-프로필-아이소퀴놀린-3-올(26mg)을 얻었다. 이 유리 염기를  $\text{MeOH}(5\text{ml})$ 에 용해시키고,  $\text{MeOH}$  중 0.19N HCl 용액( $600\mu\text{l}$ , 0.11 mmol)을 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4°C에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 또한  $\text{P}_2\text{O}_5$  상에서 진공 펌핑 하에 건조시킨 후, 6,7-다이메톡시-4-((6-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 34를 황색 고체로서 수득하였다(28.7mg, 수율 5%).**34**

[0910]

[0911] MW: 504.45; 수율: 5%; 황색 고체; Mp(°C): 264.2°C

[0912]  $R_f$  : 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1, 유리 염기).

[0913] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.15 (t, 3H, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.33-7.78 (m, 2H, ArH), 7.53-7.59 (m, 2H, ArH), 7.92 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH).

[0914] <sup>13</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.3, 21.0, 24.7, 27.1, 30.2, 33.7, 57.0, 57.5, 102.7, 106.0, 109.9, 118.1, 119.3, 122.6, 123.8, 128.8, 134.7, 134.8, 137.1, 139.1, 141.6, 152.1, 152.6, 154.2, 155.0, 159.9.

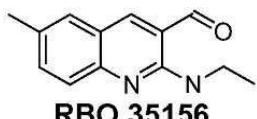
[0915] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 432 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0916] HPLC: 방법 A, XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 4.14분, 피크 면적 99.0%.

[0917] 4-((2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 35의 제조

#### 2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35156

[0919] 20mL 마이크로파 바이알 속에서 다이옥산(10mL) 중 2-클로로-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드(1.0g, 4.86 mmol)의 용액에 에틸아민(4mL, 수중 70%)을 첨가하고, 얹어진 혼합물을 160°C에서 마이크로파 조사 하에 45분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 용액 THF:1N HCl = 1:1(25mL)에 붓고 25분 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 용액으로 pH = 7이 될 때까지 중화시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 추출하였다. 유기 층을 H<sub>2</sub>O(3×30mL), 염수(30mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35156을 황색 고체로서 수득하였다(566mg, 수율 54%).



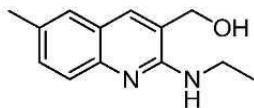
[0920]

[0921] MW: 214.27; 수율: 54%; 황색 고체.

[0922] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.33 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.93 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 8.13 (s, 1H, ArH), 9.95 (s, 1H, HC=O).

#### (2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올 RBO 35160

[0924] 0°C에서 EtOH:THF = 7:3(35mL)의 혼합물 중 2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35156(500mg, 2.33 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(88mg, 2.33 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 0°C에서 냉각시키고 나서, 6N HCl(6mL)으로 처리하였다. 이 용액을 이어서 pH = 7이 될 때까지 2N NaOH 용액으로 중화시키고, 진공 하에 45°C에서 농축시켰다. 조절의 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL) 중에 희석시키고, 염수(3×50mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 증발시켜, (2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올 RBO 35160을 황색 고체로서 수득하였다(460mg, 수율 91%).

**RBO 35160**

[0925]

[0926] MW: 216.29; 수율: 91%; 황색 고체.

[0927]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.29 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6.86 (s, 1H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz, ArH), 7.57 (d, 1H, J = 6.0 Hz, ArH).

[0928]

MS-ESI m/z (상대 강도): 217 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0929]

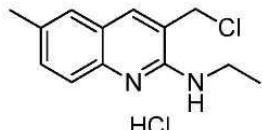
HPLC: 방법 A, XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.28분, 피크 면적 99.9%.

[0930]

3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 RBO 35162

[0931]

자석 교반기가 장착된 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL) 중 (2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄을 RBO 35160(460mg, 2.13 mmol)의 용액에 염화티오닐(1.55mL, 21.3 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 45°C에서 증발시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 함께 2회 공증발시켜 SOCl<sub>2</sub>를 제거하여 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 RBO 35162를 황색 고체로서 수득하였다(520mg, 수율 90%).



[0932]

MW: 301.17; 수율: 90%; Mp(°C): 253.5

[0934]

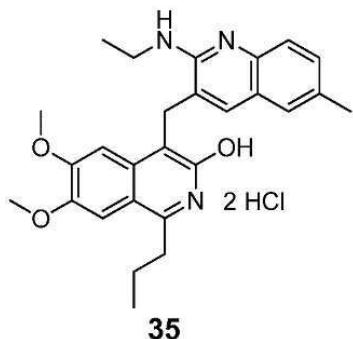
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.43 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.67 (m, 2H, 2xArH), 7.86 (d, 1H, J = 6 Hz, ArH), 8.39 (s, 1H, ArH).

[0935]

4-((2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 35

[0936]

자석 교반기를 구비한 20mL 마이크로파 바이알 속에서 틀루엔(15mL) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 34142(250mg, 1.0 mmol)의 용액에 2N LiOH 용액(1mL, 2.0 mmol)을 첨가하고 나서 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 RBO 35162(271.2mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 150°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 상기 바이알을 실온까지 냉각시키고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(3×30mL), 염수(30mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 후, 여과시키고 나서, 감압 하에 증발시켜 황색 고체를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액 = 95:5)에 의한 정제 후, 증발에 의해, 4-(6-에틸아미노-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필-아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 실온에서 5분 동안 MeOH 중 0.49N HCl 용액(5mL)에 의해 처리하고 나서 증발 및 건조시켜, 4-((2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드를 황색 고체 35로서 수득하였다(21.5mg, 수율 4%).



[0937]

[0938] MW: 518.48; 수율: 4%; 황색 고체; Mp(°C): 252.6°C

[0939]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.13 (t, 3H, J = 9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.53 (t, 3H J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.33 (MeOD 뒤에 솔더(shoulder), CH<sub>2</sub>N), 3.78 (q, 2H, J = 9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 2H, 2xArH), 7.57 (d, 1H, J = 9Hz, ArH), 7.70 (브로드 s, 1H, ArH), 7.85 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH).

[0940]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.8, 14.1, 20.9, 24.6, 27.5, 33.5, 39.1, 56.7, 57.2, 102.0, 105.7, 110.0, 118.0 (2xC), 122.5, 124.6, 128.7, 134.7 (2xC), 137.1, 140.0, 141.7, 151.3, 153.2, 159.4, (2xC 관찰되지 않음).

[0941]

MS-ESI m/z (상대 강도): 446 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0942]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.58분, 피크 면적 95.0%.

[0943]

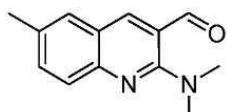
4-((2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 36의 제조

[0944]

2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35148

[0945]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 다이옥산(10mL) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(1.0g, 4.86 mmol)의 교반 용액에 다이메틸아민(수 중 40%, 6.1mL, 48.6 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 45분 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)에 도로 장입시켰다. 유기층을 물(3×20mL), 염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35148을 황색 오일로서 수득하였다(988mg, 수율 95%).

**RBO 35148**

[0946]

MW: 214.26; 수율: 95%; 황색 오일.

[0947]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 7.50 (m, 1H, 2xArH), 7.69 (d, 1H, J = 10 Hz, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 10.15 (s, 1H, HC=O).

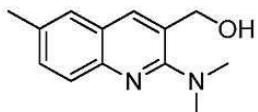
[0948]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 215 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0950] HPLC: 방법 A, XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.33분, 피크 면적 98%.

[0951] (2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올 RBO 40152

[0952] 자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 EtOH:THF = 50ml:20ml 혼합물 중 2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-카브알데하이드 RBO 35148(988mg, 4.61 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(174mg, 4.61 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 6N 수성 HCl 용액(2ml)으로 처리하였다. 4°C에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(6ml)을 이용해서 pH = 9로 만들었다. 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하였다. 유기층을 물(3x20ml), 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올 RBO 40152를 황색 오일로서 수득하였다(900mg, 수율 90%).



**RBO 40152**

[0953] MW: 216.29; 수율: 90%; 황색 오일.

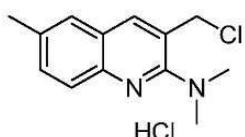
[0955] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.94 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 4.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.76 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), OH 관찰되지 않음.

[0956] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 217.0 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0957] HPLC: 방법 A, XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.18분, 피크 면적 98%.

[0958] 3-(클로로메틸)-N,N,6-트라이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 RBO 35154

[0959] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml) 중 2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올 RBO 40152(900mg, 4.16 mmol)의 교반 용액에 SOCl<sub>2</sub>(3ml, 42 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)와 함께 40°C에서 진공 하에 2회 공증발시켜 3-(클로로메틸)-N,N,6-트라이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 RBO 35154를 황색 고체로서 수득하였다(558mg, 수율 50%).



**RBO 35154**

[0960] MW: 271.19; 수율: 50%; 황색 고체.

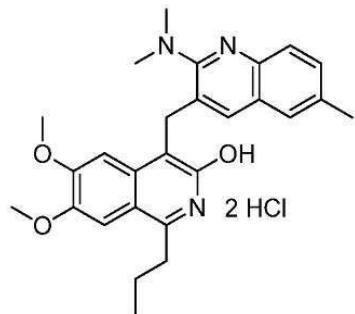
[0962] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, δ): 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.73 (m, 2H, 2xArH), 7.90 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 8.58 (s, 1H, ArH).

[0963] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 231.1 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0964] HPLC: 방법 A, XTerra(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.43분, 피크 면적 65%. [RT = 3.11분, 피크 면적 35% (m/z = 217.1)]

[0965] 4-((2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 36

[0966] 자석 교반기가 장착된 100mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 틀루엔(10mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(173mg, 0.638 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-N,N,6-트라이메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 RBO 35154(158mg, 0.638 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ)에 도로 장입시켰다. 이 용액을 물(3×10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액 = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 4-((2-(다이메틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 20.2mg을 황색 고체로서 얻었다. 유리 염기를 MeOH(2mℓ)에 용해시키고, MeOH 중 0.19M HCl 용액(0.525mℓ)의 첨가에 의해 염으로 전환시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 4-(2-다이메틸아미노-6-메틸-퀴놀린-3-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 36을 황색 고체로서 수득하였다 (22.2mg, 수율 6.7%).

**36**

[0967] MW: 504.45; 수율: 6.7%; 황색 고체; Mp(°C): 68.5

[0969] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.10 (t, 3H, J = 9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.91 (q, 2H J = 9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (s, 1H, ArH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.61 (m, 2H, 2xArH), 7.90 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH).

[0970] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.2, 21.0, 24.7, 29.5, 33.6, 43.4 (2xC), 56.9, 57.2, 102.7, 106.0, 112.3, 118.5 (2xC), 119.6, 123.8, 126.9, 128.5, 131.5, 135.8, 138.2, 141.2, 143.8, 152.2, 155.2, 157.4, 159.9, (2xC 관찰되지 않음).

[0971] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 446.3 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

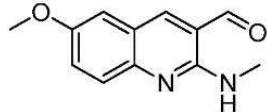
[0972] HPLC: 방법 A, XTerra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, 검출 UV 254nm, RT = 4.27분, 피크 면적 97%.

[0973] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 37의 제조

[0974] 6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28150

[0975] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 1,4-다이옥산(10mℓ) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브 알데하이드(1.50g, 6.77 mmol)의 교반 용액에 메틸아민(수중 40중량% 용액, 2.10mℓ, 24.3 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 6시간 동안 160℃에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40℃

에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl=1:1(50mℓ)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF를 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, 6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28150을 주황색 오일로서 수득하였다(1.44g, 수율 98%).



### SLA 28150

[0976] MW: 216.24; 수율: 98%; 주황색 오일.

[0978] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.15 (d, 3H, J = 4.9 Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.97 (d, 1H, J = 2.9 Hz, ArH), 7.33 (dd, 1H, J = 2.9 및 9.2 Hz, ArH), 7.64 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.84 (브로드 s, 1H, NH), 8.14 (s, 1H, ArH), 9.97 (s, 1H, HC=O).

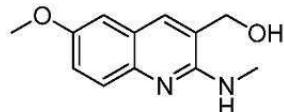
[0979] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 27.6, 55.5, 106.8, 117.4, 121.9, 125.9, 127.9, 147.1, 147.2, 154.5, 154.8, 193.1.

[0980] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 217.1 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0981] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.99분.

[0982] ((6-메톡시)-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28152

[0983] 자석 교반기가 장착된 250mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(80mℓ) 중 6-메톡시-2-(메틸아미노) 퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28150(1.006g, 4.65 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드 NaBH<sub>4</sub>(0.176g, 4.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40mℓ)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 15분 동안, 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mℓ)로 추출하고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (6-메톡시)-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28152를 주황색 오일로서 수득하였다(0.907g, 수율 89%).



### SLA 28152

[0984] MW: 218.25; 수율: 89%; 주황색 오일.

[0986] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.09 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1H, J = 2.9 Hz, ArH), 7.19 (dd, 1H, J = 2.9 Hz 및 9.1 Hz, ArH), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.69 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), OH 및 NH는 관찰되지 않음.

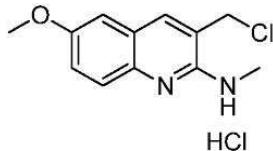
[0987] <sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ): 28.1, 55.2, 59.9, 106.8, 119.2, 123.1, 124.7, 126.7, 131.7, 142.2, 153.8, 154.2.

[0988] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 219.1 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[0989] HPLC: 방법 A(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 5.01분.

[0990] 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SLA 28154**

[0991] 자석 교반기가 장착된 250mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mℓ) 중 (6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 **SLA 28152**(0.906g, 4.15 mmol)의 교반 용액에 SOCl<sub>2</sub>(6.03mℓ, 83.1 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ) 중에 장입시킨 후, 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 도로 놓축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SLA 28154**(1.20g, 100% 초과)를 황색 고체로서 수득하였다.



### **SLA 28154**

[0992] MW: 273.16; 수율: 정량적; 황색 고체.

[0994] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD와 교환, δ): 3.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09(d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.35 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.2 Hz, ArH), 8.10 (s, 1H, ArH), 8.32 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

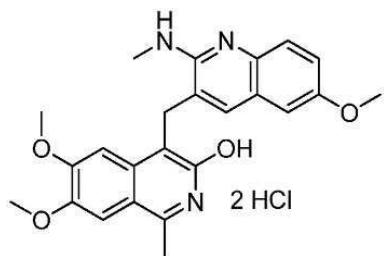
[0995] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD와 교환, δ): 30.3, 40.9, 55.7, 108.4, 119.6, 121.6, 122.0, 123.2, 131.1, 141.3, 150.5, 157.2.

[0996] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 237.3 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 239.3 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 33).

[0997] HPLC: 방법 A(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 4.65분.

[0998] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 37

[0999] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 **CCH 18060**(77mg, 351 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.35mℓ, 0.70 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SLA 28154**(90mg, 350 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 160℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10mℓ)로 희석시키고 나서, EtOAc(50mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)로 추가로 추출하였다. 두 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 19mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.09M HCl 용액(2mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40℃에서 진공 하에 놓축시켜 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **37**을 갈색 고체로서 수득하였다(22mg, 수율 13%).

**37**

[1000]

[1001] MW: 492.39; 수율: 13%; 갈색 고체; Mp(°C) &gt; 250(dec.).

[1002]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.03 (s, 2H, 2xArH), 7.32 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.40–7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.98 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH).

[1003]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.5, 26.6, 30.0, 56.1, 56.8, 57.3, 101.7, 105.3, 109.0, 109.6, 118.7, 119.3, 122.8, 123.0, 123.7, 130.7, 138.7, 140.4, 149.8, 151.0, 152.6, 158.0, 159.0, (1xC 관찰되지 않음).

[1004]

MS-ESI m/z (상대 강도): 420 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1005]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.30분, 피크 면적 96.4%.

[1006]

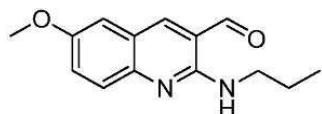
6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시)-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 38의 제조

[1007]

6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28172

[1008]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 (1.50g, 6.77 mmol)의 교반 용액에 프로판-1-아민(5.6ml, 67.7 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl = 1:1(50ml)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, 6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28172를 주황색 고체로서 수득하였다 (1.68g, 수율 99%).

**SLA 28172**

[1009]

[1010] MW: 244.29; 수율: 99%; 주황색 고체; Mp(°C): 110.0

[1011]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.66–1.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56–3.62 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.97 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.33 (dd, 1H, J = 2.8 및 9.2 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.89 (브로드 s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, ArH), 9.97 (s, 1H, HC=O).

[1012]

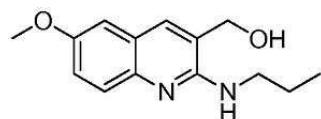
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 11.7, 22.6, 42.5, 55.5, 106.7, 117.2, 121.9, 125.9, 128.0, 147.2, 147.3, 154.0,

154.8, 193.2.

[1013] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.68분.

(6-메톡시)-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28174

[1015] 자석 교반기가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(120ml) 중 6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28172(1.565g, 6.41 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드  $\text{NaBH}_4$ (0.242g, 6.41 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200ml)로 추출하고 나서, 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28174를 주황색 고체로서 수득하였다(1.55g, 수율 98%).



**SLA 28174**

[1016] MW: 246.30; 수율: 98%; 주황색 고체; Mp(°C): 113.5

[1018]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.02 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 1H, OH), 1.62–1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.45–3.55 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.87(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.74 (브로드 s, 1H, NH), 6.74 (d, 1H,  $J = 2.9$  Hz, ArH), 6.80 (s, 1H, ArH), 7.19 (dd, 1H,  $J = 2.9$  Hz 및 9.1 Hz, ArH), 7.59 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH).

[1019]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.8, 22.8, 42.9, 55.5, 63.9, 106.7, 120.3, 122.1, 123.3, 126.7, 134.1, 142.9, 154.5, 155.3.

[1020] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 245 ([ $\text{MH}^+$ ], 100),

[1021] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.22분.

3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-프로필퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28178

[1023] 자석 교반기가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (115ml) 중 (6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28174(1.45g, 5.88 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (8.53ml, 118 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-프로필퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28178(1.28g, 수율 82%)을 황색 고체로서 수득하였다.



**SLA 28178**

[1024] MW: 301.21; 수율: 82%; 황색 고체; Mp(°C): 118.8

[1026]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.02 (t, 3H,  $J = 6.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.82–1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04–4.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.24–7.28 (m, 1H, ArH), 8.02 (s, 1H, ArH), 8.17 (브로드 s, 1H, NH), 8.82 (d, 1H,  $J = 9.0\text{Hz}$ , ArH), 13.6 (브로드 s, 1H, NH).

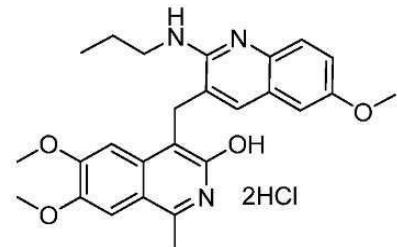
[1027]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.2, 21.9, 42.2, 45.7, 55.8, 108.0, 120.7, 121.6, 122.0, 123.1, 131.6, 141.4, 149.7, 157.1.

[1028]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 265.0 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 267.0 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 34).

[1029]  $\text{HPLC}$ : HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 4.10분.

[1030] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 38

[1031] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(10mℓ) 중 3-(클로로메틸)-6-메톡시-*N*-프로필퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28178(308mg, 1.16 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(255mg, 1.16 mmol)를 첨가하고 나서 2.0N 수성 LiOH 용액(1.17mℓ, 2.34 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150mℓ)로 희석시키고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 92:8)에 의한 정제 후 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 94:6)에 의한 새로운 정제에 의해 갈색 고체 37.6mg를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mℓ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.70mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 38을 황색 고체로서 수득하였다(36.7mg, 수율 6%).



**38**

[1032] MW: 520.45; 수율: 6%; 황색 고체; Mp(°C): 148.3

[1034]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.14 (t, 3H,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.90–1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62–3.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 4.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.34–7.38 (m, 2H,  $2\times\text{ArH}$ ), 7.87 (d, 1H,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , ArH), 7.91 (s, 1H, ArH).

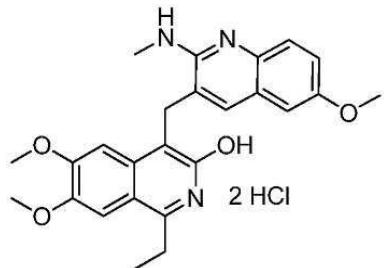
[1035]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 448 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1036]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), X Bridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.26분, 피크 면적 96.2%.

[1037] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 39의 제조

[1038] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔(10mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-

3-올 SLA 28136(200mg, 0.86 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28154(234mg, 0.86 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.86mℓ, 1.72 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 혼합률 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150mℓ)로 희석시키고 나서, 염수(20mℓ)로 세척시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 21mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mℓ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl(0.40mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40℃에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **39**를 황색 고체로서 수득하였다(20.0mg, 수율 5%).

**39**

[1039] MW: 506.42; 수율: 5%; 황색 고체; Mp(℃): 198.0

[1040] [1041] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.54 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.43 (q, 2H, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.32 (dd, 1H, J = 1.6 및 9.2 Hz, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[1042] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.7, 25.5, 27.0, 30.0, 56.3, 56.9, 57.4, 102.6, 105.8, 109.5, 109.8, 118.7, 119.6, 123.3, 123.7, 124.3, 131.2, 138.9, 141.7, 152.1, 152.9, 153.5, 156.1, 158.7, 159.9.

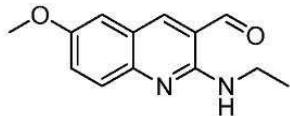
[1043] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 434 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1044] HPLC: 방법 B(10분), X Bridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.11분, 피크 면적 95.8%.

[1045] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **40**의 제조

[1046] 2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 28162**

[1047] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mℓ) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(1.51g, 6.80 mmol)의 교반 용액에 에틸아민(THF 중 2M, 33.8mℓ, 67.6 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160℃에서 6시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 진공 하에 40℃에서 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl=1:1(50mℓ)의 혼합물 중에 장압시키고 나서, 실온에서 15분 동안 교반하였다. THF를 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 28162**를 주황색 오일로서 수득하였다(1.19g, 수율 76%).

**SLA 28162**

[1048]

MW: 230.26; 수율: 76%; 주황색 오일.

[1050]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60–3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (d, 1H, J = 2.9 Hz, ArH), 7.33 (dd, 1H, J = 2.9 및 9.2 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.82 (브로드 s, 1H, NH), 8.13 (s, 1H, ArH), 9.97 (s, 1H, HC=O).

[1051]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.8, 35.4, 55.5, 106.4, 117.2, 121.9, 125.8, 128.0, 147.1, 147.3, 153.8, 154.8, 193.1.

[1052]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 231 ([MH]<sup>+</sup>, 100)

[1053]

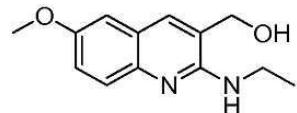
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.47분.

[1054]

(2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28164

[1055]

자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(120ml) 중 SLA 28162(1.495g, 6.49 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드 NaBH<sub>4</sub>(0.246g, 6.50 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 냉동 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 추출하고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 (2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28164를 주황색 오일로서 수득하였다(1.17g, 수율 78%).

**SLA 28164**

[1056]

MW: 232.28; 수율: 78%; 주황색 오일.

[1058]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.29 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30 (브로드 s, 1H, OH), 3.52–3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.64 (브로드 s, 1H, NH), 6.74 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 7.19 (dd, 1H, J = 2.8 및 9.1 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH).

[1059]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.9, 35.9, 55.5, 63.9, 106.7, 120.4, 122.1, 123.0, 126.8, 134.2, 143.0, 154.6, 155.2.

[1060]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 233.2 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1061]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.33분.

[1062]

3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민 SLA 28166

[1063]

자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(127ml) 중 (2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린

-3-일)메탄올 SLA 28164(1.150g, 4.95 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (7.18m $\ell$ , 99.0 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20m $\ell$ ) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28166을 황색 고체로서 수득하였고(1.43g, 수율 100%), 이것은 다음 단계에서 즉시 이용되었다.



### SLA 28166

[1064] MW: 287.18; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 168.7

[1066]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10–4.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, ArH), 7.25–7.29 (m, 1H, ArH), 8.05 (s, 1H, ArH), 8.42–8.50 (브로드 m, 1H, NH), 8.83 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 13.51 (브로드 s, 1H, NH).

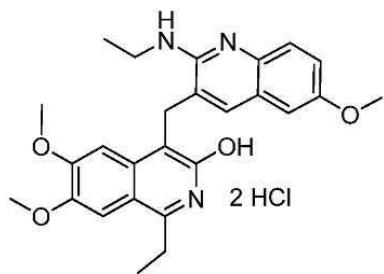
[1067]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.0, 39.2, 42.0, 55.8, 108.1, 120.3, 121.6, 122.4, 122.9, 131.5, 141.3, 149.5, 157.0.

[1068] MS-ESI m/z (상대 강도): 251 ([MH] $^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 253 ([MH] $^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 35).

[1069] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.92분.

[1070] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 40

[1071] 자석 교반기가 장착된 20m $\ell$  마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10m $\ell$ ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(250mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28166(308mg, 1.07 mmol)을 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.07m $\ell$ , 2.14 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 1.5시간 동안 150°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150m $\ell$ )로 희석시키고 나서, 염수(20m $\ell$ )로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 정제 후 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 92:8)에 의한 새로운 정제에 의해 1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 29mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 생성물을 자석 교반기가 장착된 10m $\ell$  둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2m $\ell$ ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.55m $\ell$ )을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 40을 황색 고체로서 수득하였다(20mg, 수율 4%).

**40**

[1072]

[1073] MW: 520.45; 수율: 4%; 황색 고체; Mp(°C): 218.4 (dec.)

[1074]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.40–1.44 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (s, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.25 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH).

[1075]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.8, 14.7, 25.4, 27.4, 39.0, 56.3, 56.8, 57.3, 102.2, 105.5, 109.5, 110.0, 117.8, 119.6, 123.3, 123.6, 124.9, 131.2, 139.8, 141.7, 151.6, 152.5, 155.3, 158.8, 159.5.

[1076]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 462 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1077]

HPLC: 방법 B(10분), X Bridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.46분, 피크 면적 99.4%.

[1078]

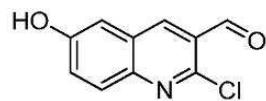
1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올을 다이하이드로클로로라이드 41의 제조

[1079]

2-클로로-6-하이드록시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 41026

[1080]

자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(36ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(1.01g, 4.54 mmol)의 용액에 BBr<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0N 용액, 13.60ml, 13.60 mmol)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 욕을 제거하고, 실온에서 하룻밤 교반을 계속하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 교반 하에 물과 염음의 혼합물(50ml)에 적가하였다. 첨가 완료 후, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 나서 여과시키고 건조시켜, 2-클로로-6-하이드록시퀴놀린-3-카브알데하이드를 황색 고체로서 수득하였다(0.77g, 수율 82%).

**SLA 41026**

[1081]

[1082] MW: 207.61; 수율: 82%; 황색 고체; Mp(°C): 205.0

[1083]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, δ): 7.43 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.52 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.1 Hz, ArH), 7.90 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.77 (s, 1H, ArH), 10.35 (s, 1H, HC=O), 10.46 (브로드 s, 1H, OH).

[1084]

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO, δ): 110.2, 126.1, 126.2, 127.8, 129.3, 139.5, 143.7, 145.4, 156.7, 189.6.

[1085]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 208 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 210 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 36).

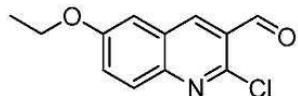
[1086]

HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT =

2.55분.

[1087] 2-클로로-6-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 41028

[1088] 자석 교반기가 장착된 50mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 전조 DMF(15mℓ) 중 2-클로로-6-하이드록시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41026**(0.70g, 3.37 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.21g, 3.71 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후 브로모에탄(0.30mℓ, 4.05 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시키고 나서, Et<sub>2</sub>O(100mℓ) 및 H<sub>2</sub>O(10mℓ)로 회색시켰다. 유기상을 단리시키고, H<sub>2</sub>O(2×10mℓ), 염수(20mℓ)로 더욱 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc:= 100:0 내지 75:25)에 의한 정제 후, 중발 및 건조에 의해, 2-클로로-6-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41028**을 황색 고체로서 수득하였다(544mg, 수율 68%).



**SLA 41028**

[1089] MW: 235.67; 수율: 68%; 황색 고체; Mp(℃): 165.7

[1091] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.53 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.17 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.51 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.2 Hz, ArH), 7.95 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.62 (s, 1H, ArH), 10.55 (s, 1H, HC=O).

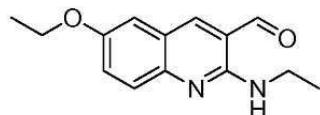
[1092] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.6, 64.2, 107.1, 126.4, 126.8, 127.8, 129.9, 138.6, 145.8, 147.6, 158.2, 189.5.

[1093] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 236 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1094] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.32분.

[1095] 6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 41034

[1096] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 2-클로로-6-에톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(298mg, 1.26 mmol)의 교반 용액에 에틸아민(THF 중 2.0N, 13.0mℓ, 26.0 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 140℃에서 10시간 동안 마이크로파 조사 하에, 이어서 130℃에서 13시간 동안 여전히 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시키고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl=1:1(50mℓ)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 놓축시켜, 6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41034**를 주황색 고체로서 수득하였다(313mg, 수율 100% 초과).



**SLA 41034**

[1098] MW: 244.29; 수율: 정량적; 주황색 고체.

[1099] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.47 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.61-3.70 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.09 (q, 2H, J = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.95 (d, 1H, J = 2.6 Hz, ArH), 7.33 (dd, 1H, J = 2.6 및 9.1 Hz,

ArH), 7.60 (d, 1H,  $J$  = 9.1 Hz, ArH), 7.81 (브로드 s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, ArH), 9.96 (s, 1H, HC=O).

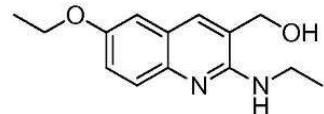
[1100]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.8, 14.8, 35.4, 63.8, 107.5, 117.2, 121.9, 126.2, 127.9, 147.2, 153.8, 154.1, 193.1, (1xC 관찰되지 않음).

[1101] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 245 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[1102] HPLC: 방법 B(5분), X Bridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.13분.

### (6-에톡시)-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41040

[1104] 자석 교반기가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(50ml) 중 6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 41034(0.605g, 2.48 mmol)의 교반 용액에  $\text{NaBH}_4$ (0.094g, 2.48 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200ml)로 추출하고 나서, 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41040을 주황색 고체로서 수득하였다(481mg, 수율 79%).



### **SLA 41040**

[1106] MW: 246.30; 수율: 79%; 주황색 고체, Mp(°C): 133.8

[1107]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.32 (t, 3H,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.43–1.51 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.52–3.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (q, 2H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.64 (브로드 s, 1H, NH), 6.75 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz, ArH), 6.92 (s, 1H, ArH), 7.17–7.23 (m, 1H, ArH), 7.61 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, ArH).

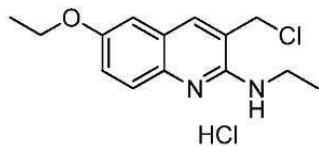
[1108]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.9, 14.9, 36.0, 63.8, 63.9, 107.7, 120.8, 122.1, 123.3, 126.8, 134.2, 142.9, 153.9, 155.1.

[1109] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 247 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[1110] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.17분.

### 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41042

[1112] 자석 교반기가 장착된 100ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40ml) 중 6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41040(0.457g, 1.86 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (2.63ml, 37.1 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41042를 황색 고체로서 수득하였다(552mg, 수율 99%).

**SLA 41042**

[1113]

MW: 301.21; 수율: 99%; 황색 고체; Mp(°C): 118.7

[1115]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.38–1.50 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.73 (q, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.43–7.47 (m, 1H, ArH), 7.92 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH).

[1116]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.7, 15.0, 38.8, 42.0, 65.4, 110.7, 119.8, 123.5, 123.8, 124.9, 132.0, 143.7, 151.2, 158.2.

[1117]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 265 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 267 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38).

[1118]

HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.44분.

[1119]

4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 41

[1120]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(140mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41042(181mg, 0.60 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.60ml, 1.20 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제 후 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 97:3)에 의한 2차 정제 후, 증발에 의해, 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 33mg을 갈색 고체로서 수득하였다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.05ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 놓축시켜, 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 41을 황색 고체로서 수득하였다(31.4mg, 수율 10%).

**41**

[1121]

MW: 534.47; 수율: 10%; 황색 고체; Mp(°C): 242.2

[1123]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.28 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.35–1.45 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.28 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.65 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88–3.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),

4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (s, 1H, ArH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.26 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 7.77 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[1124] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.0, 14.7, 15.0, 25.6, 27.2, 39.2, 57.1, 57.5, 65.3, 102.7, 105.8, 110.2, 118.7, 119.6, 123.7, 124.4, 131.1, 139.5, 141.7, 152.0, 152.5, 153.1, 156.0, 158.0, 159.8, (2xC 관찰되지 않음).

[1125] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 462 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1126] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.57분, 피크 면적 96.2%

[1127] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 42의 제조

[1128] 자석 교반기가 장착된 100mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 p-사이멘(11mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(250mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-프로필퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28178(323mg, 1.07 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.07mℓ, 2.14 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 교반한 후, 새로운 부분의 SLA 28178(323mg, 1.07 mmol, 3회 행함)을 첨가하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150mℓ)로 희석시키고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제 후 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 2차 정제 후, 증발에 의해, 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 14.8mg을 갈색 고체로서 수득하였다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mℓ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.26mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 42를 황색 고체로서 수득하였다(6mg, 수율 10%).



**42**

[1129] MW: 534.47; 수율: 10%; 황색 고체; Mp(°C): 160.0

[1130] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.05 (t, 3H, J = 9.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.42 (t, 3H, J = 9.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.80-1.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30-3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.23 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[1131] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 11.7, 14.7, 22.6, 25.4, 27.3, 45.7, 56.3, 56.9, 57.3, 102.3, 105.6, 109.5, 109.9, 118.1, 119.6, 123.4, 123.6, 124.7, 131.2, 139.7, 141.7, 151.7, 152.6, 155.7, 158.8, 159.6, (1xC 관찰되지 않음).

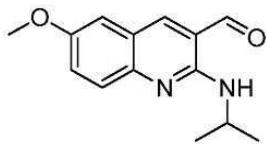
[1132] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 462 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1134] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 4.51분.

[1135] 1-에틸-4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 43의 제조

[1136] 2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 28186**

[1137] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 (1.50g, 6.77 mmol)의 교반 용액에 프로판-2-아민(5.76ml, 67.7 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 160°C에서 12.5시간 동안 교반하고, 최종적으로, 180°C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl = 1:1(50ml)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이어서 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 놓축시켜, 2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 28186**을 주황색 고체로서 수득하였다(1.64g, 수율 99%).



**SLA 28186**

[1138]

MW: 244.29; 수율: 99%; 주황색 고체; Mp(°C): 160.0

[1140]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.32 (d, 6H, J = 6.0 Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44-4.57 (m, 1H, CH), 6.96 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.32 (dd, 1H, J = 2.8 및 9.2 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.75 (브로드 d, 1H, J = 9.0 Hz, CHNH), 8.12 (s, 1H, ArH), 9.96 (s, 1H, HC=O).

[1141]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 22.9, 41.8, 55.5, 106.6, 117.1, 121.8, 125.8, 128.1, 147.2, 147.4, 153.2, 154.7, 193.2, (1xC 관찰되지 않음).

[1142]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 245 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1143]

HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.76분.

[1144]

(2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **SLA 28188**

[1145]

자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(100ml) 중 2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 28186**(1.55g, 6.35 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드 NaBH<sub>4</sub>(0.24g, 6.35 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40 ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 추출하고, 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켜 (2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **SLA 28188**을 주황색 고체로서 수득하였다(1.45g, 수율 93%).

**SLA 28188**

[1146] MW: 246.30; 수율: 93%; 주황색 고체; Mp(°C): 150.0

[1148]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ), 2.46 (브로드 s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36–4.45 (m, 1H, CH), 4.56 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.37 (브로드 d, 1H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CHNH}$ ), 6.82 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, ArH), 7.18 (dd, 1H,  $J = 2.8$  및 9.1 Hz, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.60 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH).

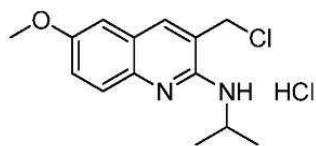
[1149]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.0 (2xC), 42.2, 55.4, 63.8, 106.6, 120.3, 122.2, 122.9, 127.1, 134.3, 143.1, 154.2, 154.5.

[1150] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 247 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1151] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.13분.

**3-(클로로메틸)-N-아이소프로필-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28190**

[1153] 자석 교반기가 장착된 250mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (115mL) 중 (2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄을 SLA 28188(1.41g, 5.72 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (8.30mL, 114 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-N-아이소프로필-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28190을 황색 고체로서 수득하였다(1.79g, 수율 100% 초과).

**SLA 28190**

[1155] MW: 301.21; 수율: 정량적; 황색 고체; Mp(°C): 145.0

[1156]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.49 (d, 6H,  $J = 6.3$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.01 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.28–5.38 (m, 1H, CH), 7.02 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, ArH), 7.20 (브로드 d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, NH), 7.29 (dd, 1H,  $J = 2.7$  및 9.2 Hz, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 9.00 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 14.11 (s, 1H, NH).

[1157]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 22.0, 42.2, 46.7, 56.4, 109.9, 120.0, 123.4, 123.9, 124.5, 132.2, 143.9, 150.3, 158.9, (1xC 관찰되지 않음).

[1158] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 265 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 267 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 38)

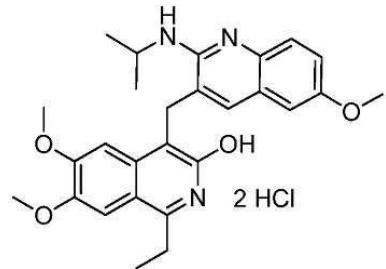
[1159] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.40분.

[1160] 1-에틸-4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로

클로라이드 43

[1161]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 3-(클로로메틸)-N-아이소프로필-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28190(323mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(250mg, 1.07 mmol)을 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.07ml, 2.14 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 93:7)에 의한 2차 정제 후, 증발에 의해, 1-에틸-4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 60mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.04ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 1-에틸-4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 43을 황색 고체로서 수득하였다(69mg, 수율 12%).

**43**

[1162]

**MW:** 534.47; **수율:** 12%; **황색 고체;** **Mp(°C):** 257.6

[1164]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.52-1.59 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.48 (q, 2H, J = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.50-4.59 (m, 1H, CH), 7.15-7.16 (m, 2H, 2xArH), 7.33 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.62 (s, 1H, ArH), 8.00 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH).

[1165]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.7, 22.3, 25.5, 27.3, 46.6, 56.3, 57.0, 57.4, 102.6, 105.8, 109.4, 110.0, 118.7, 119.7, 123.4, 123.6, 124.4, 131.2, 139.6, 141.7, 151.6, 152.0, 152.9, 156.1, 158.7, 159.9, (1xC 관찰되지 않음).

[1166]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 462 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1167]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.50분, 피크 면적 97.2%.

[1168]

4-((2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 44의 제조

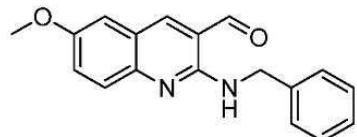
[1169]

2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 41002

[1170]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(2.00g, 9.02 mmol)의 교반 용액에 벤질아민(4.88ml, 90.20 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 160°C에서, 이어서 45분 동안 180°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl = 1:1(50ml)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성

용액으로 중화시킨 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 목적으로 하는 생성물 및 그의 벤질 이민 유도체의 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 THF:1N 수성  $\text{HCl}$  = 1:1(20mℓ)의 혼합물에 장입시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화  $\text{NaHCO}_3$  수성 용액으로 중화시킨 후,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41002**를 황색 고체로서 수득하였다 (0.431g, 수율 16%).



### **SLA 41002**

[1171] MW: 292.33; 수율: 16%; 황색 고체; Mp(°C): 131.7

[1173]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , δ): 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.86 (d, 2H,  $J$  = 6.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.99–7.00 (m, 1H, ArH), 7.23–7.44 (m, 6H, 6xArH), 7.62 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.20 (브로드 s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H,  $\text{HC=O}$ ).

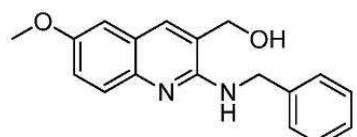
[1174]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , δ): 44.5, 55.6, 106.7, 117.3, 122.2, 125.9, 127.1, 127.8 (2xC), 128.1, 128.4, 128.5 (2xC), 139.5, 147.1, 153.6, 155.0, 193.0.

[1175] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 293 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[1176] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.51분.

### (2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41006

[1178] 자석 교반기가 장착된 100mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(50mℓ) 중 2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41002**(0.40g, 1.37 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드  $\text{NaBH}_4$ (0.24g, 6.35 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성  $\text{HCl}$  용액(15mℓ)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성  $\text{NaOH}$  용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200mℓ)로 추출하고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **SLA 41006**을 황색 고체로서 수득하였다(0.395g, 수율 98%).



### **SLA 41006**

[1180] MW: 294.35; 수율: 98%; 황색 고체; Mp(°C): 132.2

[1181]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , δ): 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.76 (d, 2H,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 5.90–5.92 (브로드 m, NH 또는 OH), 6.86 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz, ArH), 7.20 (dd, 1H,  $J$  = 2.8 Hz 및 9.0 Hz, ArH), 7.26–

7.36 (m, 5H, 4xArH 및 NH 혹은 OH), 7.39–7.42 (m, 2H, 2xArH), 7.62 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, ArH).

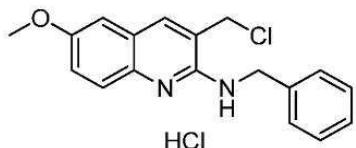
[1182]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 45.4, 55.6, 63.9, 106.6, 120.6, 122.1, 123.5, 127.1, 127.4, 128.0 (2xC), 128.5 (2xC), 134.5, 139.9, 143.1, 154.7, 154.9.

[1183] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 295 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1184] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.34분.

[1185] *N*-벤질-3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41008

[1186] 자석 교반기가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml) 중 (2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41006(0.101g, 0.343 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (0.50ml, 6.86 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 놓축시켜(3회 행함), *N*-벤질-3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41008(120mg, 수율 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.



**SLA 41008**

[1188] MW: 349.25; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 233.2

[1189]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.97–4.98 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 7.33–7.46 (m, 7H, 7xArH), 7.83 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 8.49 (s, 1H, ArH).

[1190]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 42.1, 46.9, 56.4, 110.0, 119.8, 123.7, 123.9, 124.9, 128.2 (2xC), 129.2, 130.1 (2xC), 132.0, 136.3, 144.2, 151.6, 159.1.

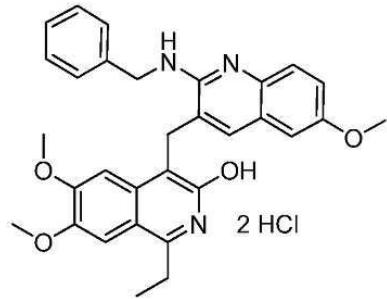
[1191] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 313 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 315 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 38),

[1192] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.59분.

[1193] 4-((2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 44

[1194] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(70mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 *N*-벤질-3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41008(105mg, 0.30 mmol)을 첨가하고 나서 2N 수성  $\text{LiOH}$ (0.30ml, 0.60 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 희석시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 97:3)에 의한 정제 후, 증발에 의해, 4-((2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 17.3mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.28ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-((2-(벤질아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다

이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **44**를 황색 고체로서 수득하였다(16mg, 수율 9%).

**44**

[1195]

[1196] MW: 582.52; 수율: 9%; 황색 고체; Mp(°C): 250.0

[1197]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.23-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.27 (d, 1H, J = 2.6 Hz, ArH), 7.34-7.41 (m, 7H, 7xArH), 7.79 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH).

[1198]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.7, 25.4, 27.4, 47.1, 56.3, 56.8, 57.2, 102.1, 105.6, 109.4, 109.9, 119.6, 123.6, 123.9, 128.4 (2xC), 129.2, 130.1 (2xC), 131.1, 136.6, 140.4, 141.7, 152.7, 155.6, 158.9, 159.5, (4xC 관찰되지 않음).

[1199]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 510 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1200]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.62분, 피크 면적 95.3%.

[1201]

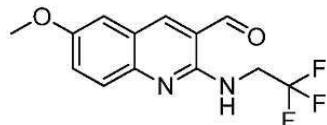
1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **45**의 제조

[1202]

6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41066**

[1203]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mL) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 (1.50g, 6.77 mmol)의 교반 용액에 2,2,2-트라이플루오로에탄아민(10.06mL, 102.0 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 160°C에서 10시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HC1 = 1:1(50mL)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(20mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, 6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 41066**을 주황색 고체로서 수득하였다(2.22g, 수율 100% 초과).

**SLA 41066**

[1204]

MW: 284.23; 수율: 100% 초과; 주황색 고체; Mp(°C) 129.2

[1205]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.37-4.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.02 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.38 (dd, 1H, J = 2.8 Hz 및 9.1 Hz, ArH), 7.65 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.24 (s, 1H, ArH), 10.01 (s, 1H, HC=O).

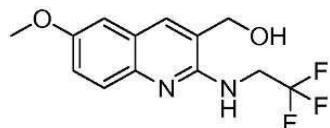
[1207]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 41.0 (q,  $J = 34.2$  Hz), 55.2, 106.1, 116.8, 122.5, 125.8, 127.9, 145.9, 146.6, 152.3, 155.2, 192.7, ( $\text{CF}_3$ 는 관찰되지 않음).

[1208]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 285 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1209]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(5분), X Bridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.11분.

[1210] (6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41068

[1211] 자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(150ml) 중 6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 41066(1.98g, 6.97 mmol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드  $\text{NaBH}_4$ (0.264g, 6.98 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500ml)로 추출하고 나서, 염수(50ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 정제정제 후, 증발 및 건조에 의해, (6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41068을 주황색 고체로서 수득하였다(1.47g, 수율 74%).



**SLA 41068**

[1213] MW: 286.25; 수율: 74%; 주황색 고체; Mp(°C): 171.9

[1214]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.34 (q, 2H,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.02 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, ArH), 7.21 (dd, 1H,  $J = 2.7$  및 9.1 Hz, ArH), 7.65 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH).

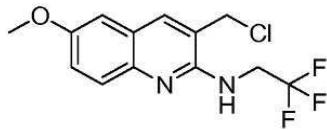
[1215]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 43.2 (q,  $J = 33.5$  Hz), 56.7, 63.8, 107.8, 122.1, 124.3, 125.5, 128.5, 136.2, 143.6, 155.2, 156.7, ( $\text{CF}_3$ 는 관찰되지 않음).

[1216]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 287 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1217]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.15분.

[1218] 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41070

[1219] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중 (6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 41068(1.45g, 5.07 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOC}_2$ (7.35ml, 101.3 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41070을 황색 고체로서 수득하였다(1.74g, 수율 100% 초과).

**SLA 41070**

[1220]

[1221] MW: 341.16; 수율: 100% 초과; 황색 고체; Mp(°C): 231.2

[1222]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.65 (q, J = 8.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.45 (d, 1H, J = 2.4 Hz, ArH), 7.52 (dd, 1H, J = 2.4 Hz 및 9.2 Hz, ArH), 8.01 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.60 (s, 1H, ArH).

[1223]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 41.8, 44.1 (q, J = 34.7 Hz), 56.5, 109.7, 120.1, 123.8, 124.3, 125.6 (q, J = 279.4 Hz), 125.6, 131.9, 145.3, 151.9, 159.5.

[1224]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 305 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 307 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38).

[1225]

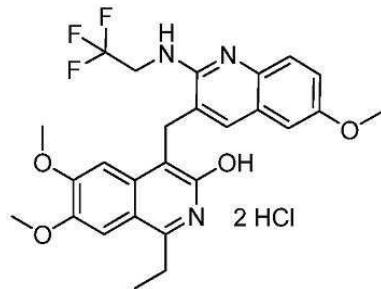
HPLC: 방법 B, XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.50분.

[1226]

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 45

[1227]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(342mg, 1.47 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41070(500mg, 1.47 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.47ml, 2.94 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 회석시키고, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 97:3)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 2차 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 233mg를 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl(3.05ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 45를 황색 고체로서 수득하였다(200mg, 수율 24%).

**45**

[1228]

[1229] MW: 574.42; 수율: 24%; 황색 고체; Mp(°C): 118.6

[1230]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.46-1.58 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45-3.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.81 (q, 2H, J = 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.11 (s, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.77 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, 1H, J =

9.1 Hz, ArH).

[1231]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.7, 25.5, 27.3, 44.5 (q,  $J = 34.9$  Hz), 56.4, 57.0, 57.4, 102.6, 105.9, 109.2, 109.6, 118.9, 119.9, 124.2, 124.5, 124.5, 125.8 (q,  $J = 279.3$  Hz), 131.0, 141.0, 141.6, 152.1, 152.7, 153.0, 156.4, 159.3, 160.0.

[1232]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 502 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1233]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.41분, 피크 면적 99.0%.

[1234] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 46의 제조

#### 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SIL 32164

[1236] 자석 교반기가 장착된 500ml 등근 바닥 플라스크 속에서 아이소부티르산 무수물(60.5ml, 364.8 mmol) 중 메틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)아세테이트 **SLA 28134**(10.09g, 48.0 mmol)의 용액에  $\text{HClO}_4$ (수중 약 70% 용액, 4.91 ml, 56.8 mmol)를 10분의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하고 나서,  $\text{Et}_2\text{O}$ (400ml)로 희석시켰다. 얻어진 고체를 여과하고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 수회 세척하여 갈색 고체 16.88g을 얻었다. 이 고체를 이어서 자석 교반기가 장착된 500ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{H}_2\text{O}$ (70ml) 중에 혼탁시키고, 냉육 속에서 냉각시킨 후, 진한  $\text{NH}_4\text{OH}$ (180ml)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 냉육을 제거하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 이어서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100ml)로 추출하고, 유기층을 분리시키고 나서, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×100ml)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(50ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 **SIL 32164**를 황색 고체로서 수득하였다(9.69g, 수율 82%).



**SIL 32164**

[1238] MW: 247.29; 수율: 82%; 황색 고체; Mp(°C): 175.0

[1239]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.52 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 3.63–3.70 (m, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.57 (s, 1H, ArH), 6.60 (s, 1H, ArH), 6.94 (s, 1H, ArH), OH는 관찰되지 않음.

[1240]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.1 (2xC), 29.4, 55.8, 56.0, 101.8, 102.8, 104.8, 111.8, 142.0, 147.5, 154.5, 154.8, 161.2.

[1241]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 248 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1242]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(5분), X Bridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.13분.

[1243] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 46

[1244]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mℓ) 중 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SIL 32164(149mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41042(181mg, 0.68 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.60mℓ, 1.20 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150mℓ)로 희석시키고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 97:3)에 의한 2차 정제에 의해 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 16mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mℓ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.05mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40℃에서 진공 하에 농축시켜, 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **46**을 황색 고체로서 수득하였다(12mg, 수율 4%).

**46**

[1245]

MW: 548.50; 수율: 4%; 황색 고체; Mp(°C): 222.2

[1246]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.42 (t, 3H, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.46–1.55 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.69 (q, 2H, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.97–4.05 (m, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (q, 2H, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.33 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.83 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH).

[1247]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.7, 15.0, 21.3, 28.0, 30.3, 39.0, 56.6, 57.1, 65.3, 103.3, 104.8, 110.2, 114.7, 115.2, 119.5, 123.4, 123.6, 125.9, 131.1, 140.7, 141.9, 150.3, 152.5, 156.7, 158.0, 158.5, (1xC 관찰되지 않음).

[1248]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 476 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1249]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.78분, 피크 면적 98.3%.

[1250]

4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **47**의 제조

[1251]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mℓ) 중 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드(250mg, 0.87 mmol)의 교반 용액에 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SIL 32164(215mg, 0.87 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.87mℓ, 1.74 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150mℓ)로 희석시키고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 2차 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 38mg을

갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.70ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **47**을 황색 고체로서 수득하였다(24mg, 수율 5%).

**47**

[1253]

**[1254]** MW: 534.47; 수율: 5%; 황색 고체.

[1255]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.51–1.65 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.72–3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12–4.30 (m, 1H, CH), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH).

[1256]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 462 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1257]

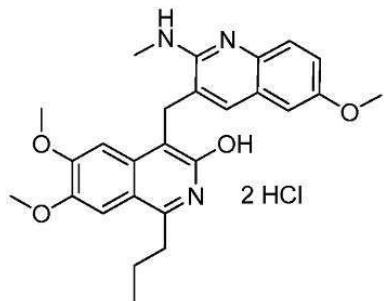
HPLC: 방법 B(10분), X Bridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.50분, 피크 면적 98.4%.

[1258]

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **48**의 제조

[1259]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 **RBO 35142**(250mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-메틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SLA 28154**(276mg, 1.01 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.01ml, 2.02 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1 혼합물(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제 후, 중발 및 건조에 의해, 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 39mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.40ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **48**을 황색 고체로서 수득하였다(31mg, 수율 6%).

**48**

[1260]

[1261] MW: 520.45; 수율: 6%; 황색 고체, Mp(°C): 216.9 (dec.)

[1262]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.13 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.30 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.11 (s, 1H, ArH), 7.31 (dd, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.88 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH).[1263]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.2, 24.7, 27.1, 29.9, 33.6, 56.3, 56.9, 57.3, 102.4, 105.9, 109.5, 109.9, 119.0, 119.6, 123.3, 123.7, 124.3, 131.2, 139.0, 141.7, 152.0, 153.2, 153.5, 154.7, 158.8, 159.9.[1264] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 448.3 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).[1265] HPLC: 방법 B(10분), X Bridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.34분, 피크 면적 99.6%.[1266] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 49의 제조[1267] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(149mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41042(181mg, 0.68 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.60ml, 1.20 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 97:3)에 의한 2차 정제에 의해 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 35mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 49를 황색 고체로서 수득하였다(14mg, 수율 4%).

**49**

[1268]

[1269] MW: 548.50; 수율: 4%; 황색 고체; Mp(°C): 132.2

[1270]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.17 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.57 (t, 3H, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.91–2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30–3.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72–3.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09–4.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13–7.20 (m, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.39–7.43 (m, 2H, 2xArH), 7.90 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 8.06 (s, 1H, ArH).

[1271]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 476 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1272]

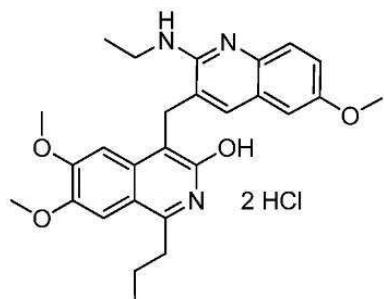
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.77분, 피크 면적 97.8%.

[1273]

4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 50의 제조

[1274]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10mL) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(250mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28166(290mg, 1.01 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.01mL, 2.02 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150mL)로 회색시키고 나서, 염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 2차 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 25mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.45mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 합하여, 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 50을 황색 고체로서 수득하였다(30mg, 수율 6%).

**50**

[1275]

[1276] MW: 534.47; 수율: 6%; 황색 고체; Mp(°C): 218.4 (dec.)

[1277]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.02 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.79–1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.18–3.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (q, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.23 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 7.79 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH).

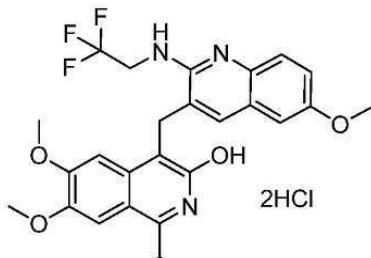
[1278]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 13.8, 14.2, 24.6, 30.8, 33.5, 39.1, 56.3, 56.8, 57.3, 102.1, 105.7, 109.5, 119.6, 123.3, 123.6, 123.6, 131.2, 139.9, 141.7, 151.3, 152.5, 153.9, 158.8, 159.4, (3xC 관찰되지 않음).

[1279]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 462.3 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1280] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.50분, 퍼크 면적 99.4%.

[1281] 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 51의 제조

[1282] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SIL 32164(362mg, 1.46 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트라이플루오로에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 41070(500mg, 1.47 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 LiOH의 2N 수성 용액 (1.47ml, 2.94 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온 까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 97:3)에 의한 2차 정제 후, 증발에 의해, 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 161mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 51을 황색 고체로서 수득하였다(130mg, 수율 15%).



**51**

[1283]

MW: 588.45; 수율: 15%; 황색 고체; Mp(°C): 210.0

[1285]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.62 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz,  $2x\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.18–4.25 (m, 1H, CH), 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.73 (q, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.27 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, ArH), 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.6$  Hz 및  $J = 9.2$  Hz, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH).

[1286]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 21.3 (2xC), 27.4, 30.6, 44.3 (q,  $J = 35.2$  Hz), 56.4, 56.9, 57.3, 102.1, 105.5, 109.2, 109.6, 117.6, 119.8, 124.5, 124.5, 125.6 (q,  $J = 281.9$  Hz), 131.0, 141.4, 141.9, 151.7, 153.0,

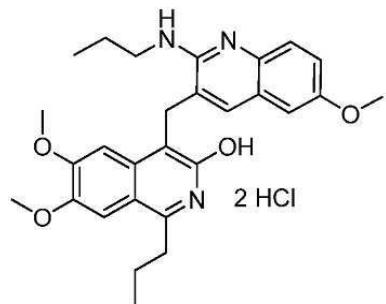
154.5, 158.6, 159.3, 159.8, (1xC 관찰되지 않음).

[1287] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 516 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1288] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.64분, 피크 면적 99.1%

[1289] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 52의 제조

[1290] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필-아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(250mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-프로필퀴놀린-2-아민유리 염기 SLA 28178(269mg, 1.01 mmol)을 첨가하고 나서 n-BuLi(헥산 중 1.6M, 0. 65ml, 1.04 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 92:8)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 2차 정제 후, 증발에 의해, 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 70mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.40ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 52를 황색 고체로서 수득하였다(26.6mg, 수율 5%).



**52**

[1291] MW: 548.50; 수율: 5%; 황색 고체; Mp(°C): 148.3

[1293] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.02-1.18 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.80-1.85 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.20-3.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.57-3.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.23 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[1294] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 11.8, 14.2, 22.6, 24.6, 27.5, 33.5, 45.7, 56.3, 56.8, 57.3, 102.4, 105.7, 109.5, 109.5, 119.6, 119.6, 123.3, 123.3, 123.6, 124.8, 131.2, 139.9, 141.7, 151.4, 152.6, 154.1, 158.8, 159.9.

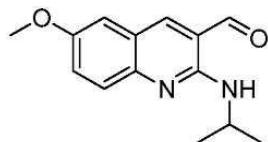
[1295] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 476 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1296] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 4.72분, 피크 면적 95.1%.

[1297] 4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드

로클로라이드 53의 제조[1298] 2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28186

[1299] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mℓ) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(1.50g, 6.77 mmol)의 교반 용액에 프로판-2-아민(5.76mℓ, 67.7 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 160℃에서 12.5시간 동안, 그리고 최종적으로, 180℃에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40℃에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl = 1:1(50mℓ)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mℓ)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28186을 주황색 고체로서 수득하였다(1.64g, 수율 99%).

**SLA 28186**

[1300] MW: 244.29; 수율: 99%; 주황색 고체; Mp(℃): 160.0

[1302] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.32 (d, 6H, J = 6.0 Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44-4.57 (m, 1H, CH), 6.96 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.32 (dd, 1H, J = 2.8 및 9.2 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.75 (브로드 d, 1H, J = 9.0 Hz, CHNH), 8.12 (s, 1H, ArH), 9.96 (s, 1H, HC=O).

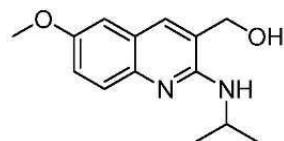
[1303] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 22.9, 41.8, 55.5, 106.6, 117.1, 121.8, 125.8, 128.1, 147.2, 147.4, 153.2, 154.7, 193.2, (1xC 관찰되지 않음).

[1304] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 245 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

[1305] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.76분.

(2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28188

[1307] 자석 교반기가 장착된 250mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(100mℓ) 중 2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 28186(1.55g, 6.35 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.24g, 6.35 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 후, 냉동 중에서 냉각시키고 나서, 1N 수성 HCl 용액(40mℓ)를 첨가하여 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 중화시켰다. THF를 40℃에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mℓ)로 추출하였다. 유기층을 염수(20mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, (2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28188을 주황색 고체로서 수득하였다(1.45g, 수율 93%).

**SLA 28188**

[1309] MW: 246.30; 수율: 93%; 주황색 고체; Mp(℃): 150.0

[1310]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ), 2.46 (브로드 s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36–4.45 (m, 1H, CH), 4.56 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.37 (브로드 d, 1H,  $J = 6.0$  Hz, NH), 6.82 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, ArH), 7.18 (dd, 1H,  $J = 2.8$  및 9.1 Hz, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.60 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH).

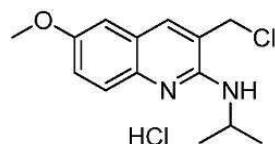
[1311]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.0, 42.2, 55.4, 63.8, 106.6, 120.3, 122.2, 122.9, 127.1, 134.3, 143.1, 154.2, 154.5, (1xC 관찰되지 않음).

[1312] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 247 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

[1313] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.13분.

[1314] 3-(클로로메틸)-N-아이소프로필-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28190

[1315] 자석 교반기가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (115ml) 중 (6-메톡시)-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 28188(1.41g, 5.72 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (8.30ml, 114 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 놓축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-N-아이소프로필-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28190을 황색 고체로서 수득하였다(1.79g, 수율 100% 초과).



**SLA 28190**

[1317] MW: 301.21; 수율: 정량적; 황색 고체; Mp(°C): 145.0

[1318]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.49 (d, 6H,  $J = 6.3$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.01 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.28–5.38 (m, 1H, CH), 7.02 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, ArH), 7.20 (브로드 d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, NH), 7.29 (dd, 1H,  $J = 2.7$  및 9.2 Hz, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 9.00 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH).

[1319]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 22.0, 42.2, 46.7, 56.4, 109.9, 120.0, 123.4, 123.9, 124.5, 132.2, 143.9, 150.3, 158.9, (1xC 관찰되지 않음).

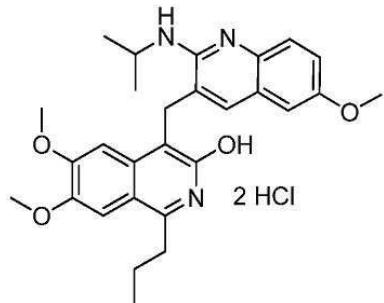
[1320] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 265 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 267 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 38)

[1321] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.40분.

[1322] 4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 53

[1323] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10ml) 중 3-(클로로메틸)-N-아이소프로필-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28190(305mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(250mg, 1.01 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.01ml, 2.02 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 94:6)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 2차 정제에 의해 4-((2-(아

이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 61mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.05ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-((2-(아이소프로필아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **53**을 황색 고체로서 수득하였다(68mg, 수율 12%).

**53**

[1324]

[1325] MW: 548.50; 수율: 12%; 황색 고체; Mp(°C): 148.3

[1326]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.10 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (d, 6H,  $J = 5.4$  Hz,  $2x\text{CH}_3$ ), 1.85–1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.22–3.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29–4.40 (m, 3H, CH 및  $\text{CH}_2$ ), 7.06 (s, 1H, 1xArH), 7.24 (s, 1H, 1xArH), 7.32–7.36 (m, 2H, 2xArH), 7.84 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, 1xArH), 8.08 (s, 1H, 1xArH).

[1327]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 476 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1328]

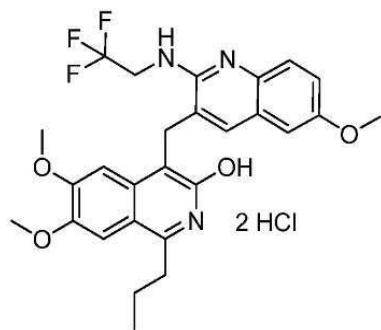
HPLC: 방법 B(10분) XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.57분, 피크 면적 95.2%.

[1329]

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **54**의 제조

[1330]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO **35134**(116mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SLA 41062**(160mg, 0.47 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 LiOH의 2N 수성 용액(0.47ml, 0.94 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 97:3)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 2차 정제 후, 증발에 의해, 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 30mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.05ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, then 40°C에서 진공 하에 교반하여 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-((2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **SLA 41064**를 황색 고체로서 수득하였다(31mg, 수율 11%).

**54**

[1331]

[1332] MW: 588.45; 수율: 11%; 황색 고체; Mp(°C): 245.5

[1333]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.13 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90–1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.31–3.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.65 (q, 2H, J = 8.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.42–7.45 (m, 2H, 2xArH), 7.95 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH).

[1334]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.1, 24.6, 27.8, 33.5, 44.3 (q, J = 34.4 Hz), 56.4, 56.8, 57.3, 101.8, 105.6, 109.2, 117.7, 119.8, 124.3, 124.4, 125.2, 127.5, 131.0, 141.6, 141.8, 151.1, 153.1, 153.7, 155.8, 159.3, 159.3. CF<sub>3</sub>는 관찰되지 않음.

[1335]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 516 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1336]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.70분, 피크 면적 95.1%.

[1337]

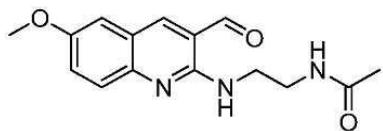
N-(2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 55의 제조

[1338]

N-(2-((3-포르밀-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 41086

[1339]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 (1.00g, 4.51 mmol)의 교반 용액에 에틸렌다이아민(2.71g, 45.09 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에, 이어서 45분 동안 180°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 THF:1N 수성 HCl = 1:1 (50ml)의 혼합물 중에 장입시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 추출하였다. 유기층을 단리시키고, 염수(20ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, 갈색 고체 1.22g을 얻었다. 이 고체(600mg, 2.45 mmol)를 이어서 자석 교반기가 장착된 250ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml) 중에 용해시킨 후 트라이틸아민(0.481ml, 3.46 mmol) 및 무수 아세트산(0.28ml, 2.96 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 유기 용액을 이어서 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 대지 50:50)에 의한 정제에 의해 N-(2-((3-포르밀-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 41086을 갈색 고체로서 수득하였다(150mg, 수율 21%).

**SLA 41086**

[1340]

[1341] MW: 287.31; 수율: 21%; 갈색 고체; Mp(°C): 147.2

[1342]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.51-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.77-3.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.02 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.38 (dd, 1H, J = 2.8 Hz 및 9.2 Hz, ArH), 7.46 (브로드 s, 1H, NH), 7.58 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.17-8.22 (브로드 m, 1H, NH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.99 (s, 1H, HC=O).

[1343]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.3, 40.1, 42.2, 55.6, 106.9, 117.4, 122.4, 126.3, 127.3, 146.2, 147.4, 154.5, 155.3, 170.3, 192.9.

[1344]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 288 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1345]

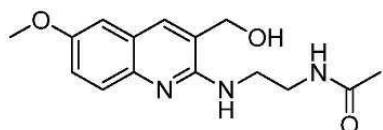
HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 1.98분.

[1346]

N-(2-(3-(하이드록시메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 41088

[1347]

자석 교반기가 장착된 100ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(20ml) 중 N-(2-((3-포르밀-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 41086(147mg, 512 μ mol)의 교반 용액에 나트륨 보로하이드라이드 NaBH<sub>4</sub>(19mg, 502 μ mol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 N-(2-((3-(하이드록시메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 41088을 주황색 고체로서 수득하였다(113mg, 수율 76%).

**SLA 41088**

[1348]

[1349] MW: 289.33; 수율: 76%; 주황색 고체; Mp(°C): 168.5

[1350]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.39-3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64-3.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (d, 1H, J = 2.6 Hz, ArH), 7.18 (dd, 1H, J = 2.6 및 9.1 Hz, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.55 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), OH는 관찰되지 않음.

[1351]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.1, 40.7, 42.4, 55.5, 63.2, 106.7, 120.8, 122.8, 123.5, 126.6, 134.8, 142.4, 154.9, 155.5, 171.1.

[1352]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 290 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1353]

HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.03분.

[1354] *N*-(2-((3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 **SLA 41090**

[1355] 자석 교반기가 장착된 100ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중 *N*-(2-((3-(하이드록시메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 41088**(113mg, 391 μmol)의 교반 용액에 SOC<sub>12</sub>(0.28ml, 3.86 mol)를 적가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), *N*-(2-((3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 **SLA 41090**을 황색 고체로서 수득하였다(135mg, 수율 100%).

**SLA 41090**

[1356] MW: 344.24; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 197.5

[1358] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.50-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72-3.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.90-4.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.42 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 8.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH).

[1359] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 22.4, 38.7, 41.9, 42.9, 56.5, 109.8, 120.3, 123.7, 123.8, 124.8, 132.3, 143.8, 151.7, 159.1, 175.8.

[1360] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 308 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 310 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38).

[1361] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.18분.

[1362] *N*-(2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 **55**

[1363] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 *N*-(2-((3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 41090**(128mg, 0.372 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 **RBO 35134**(103mg, 0.417 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.21ml, 0.42 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 대비 92:8)에 의한 정제에 의해 *N*-(2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 19.4mg를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl(1.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 *N*-(2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **55**를 황색 고체로서 수득하였다(20mg, 수율 9%).

**55**

[1364]

[1365] MW: 591.53; 수율: 9%; 황색 고체; Mp(°C): 165.8

[1366]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.21–1.29 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92–1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.34–3.55 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.70–3.98 (m, 8H, 2xOCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.07–7.18 (m, 2H, 2xArH), 7.33 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.45–7.61 (m, 2H, 2xArH), 8.01 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH).

[1367]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.3, 22.5, 24.8, 27.2, 33.7, 37.9, 39.0, 43.5, 56.5, 57.1, 57.6, 102.9, 106.0, 109.4, 119.3, 120.0, 123.6, 123.9, 124.4, 131.3, 139.5, 141.7, 152.2, 152.9, 154.9, 158.8, 160.0, 175.7, (1xC 관찰되지 않음).

[1368]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 519 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1369]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.28분, 피크 면적 98.2%.

[1370]

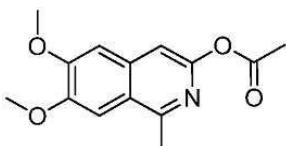
4-((2-(2-아세트아마이도에틸)아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 56의 제조

[1371]

6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32158

[1372]

자석 교반기가 장착된 500ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(230ml) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(3.11g, 14.19 mmol)의 용액에 DIEA(2.46ml, 14.88 mmol), DMAP(173mg, 1.42 mmol) 및 무수 아세트산(1.39ml, 14.80 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 유기 용액을 이어서 염수(50ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 최종적으로, 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의해 정제시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32158을 회백색 고체로서 수득하였다(3.26g, 수율 88%).

**SIL 32158**

[1373]

[1374] MW: 261.27; 수율: 88%; 회백색 고체; Mp(°C): 139.4

[1375]

R<sub>f</sub>(유리 염기): 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 50:50).

[1376]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH).

[1377]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.4, 22.1, 56.0 (2xC), 103.7, 105.2, 108.2, 122.2, 135.4, 149.7, 151.9, 153.2, 155.9, 169.7.

[1378]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 262 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1379]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.04분.

[1380] 1-(브로모메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32162

[1381] 자석 교반기가 장착된  $10\text{mL}$  마이크로파 바이알 속에서 건조  $\text{CCl}_4$ ( $5\text{mL}$ ) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32158(261mg, 1.00 mmol)의 용액에 벤조일 페옥사이드(12mg, 0.05 mmol)를 첨가하고 나서, NBS(178mg, 1.00 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 15분 동안  $130^\circ\text{C}$ 에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온 까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)로 희석시키고 나서, 염수(5mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc} = 100:0$  내지 75:25)에 의해 1-(브로모메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32162를 황색 고체로서 수득하였다(140mg, 수율 41%).



**SIL 32162**

[1383] MW: 340.17; 수율: 41%; 황색 고체; Mp(°C): 164.9

[1384]  $R_f$  : 0.2 (사이클로헥산: $\text{EtOAc} = 75:25$ ).

[1385]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH).

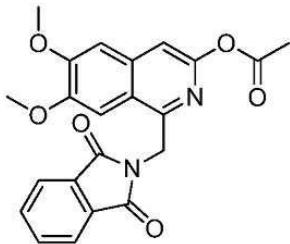
[1386]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.4, 31.2, 56.2 (2xC), 103.2, 105.2, 111.0, 121.5, 136.6, 150.3, 151.6, 152.4, 153.7, 169.5.

[1387]  $\text{MS-ESI m/z}$  (상대 강도): 340 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 63), 342 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 68).

[1388]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.77분.

[1389] 1-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32166

[1390] 자석 교반기가 장착된  $250\text{mL}$  둥근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{DMF}$ ( $60\text{mL}$ ) 중 1-(브로모메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32162(2.57g, 7.56 mmol)의 교반 용액에 칼륨 프탈이미드(2.43g, 13.12 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서,  $\text{Et}_2\text{O}$ (150mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (40mL)로 희석시켰다. 고체가 생성되어, 여과에 의해 단리시켰다. 수상을 분리 후,  $\text{Et}_2\text{O}$ (100mL)로 희석시키고 나서, 15분 동안 격렬하게 교반하고, 여과에 의해 단리된(3회 행함) 새로운 양의 고체를 얻었다. 이어서, 이 고체를 합하여,  $\text{Et}_2\text{O}$ (100mL)로 추가로 세척하고,  $\text{P}_2\text{O}_5$ 의 존재 하에 진공 하에 하룻밤 건조시켜, 1-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32166 2.10g을 희백색 고체로서 수득하였다(68%).

**SIL 32166**

[1391]

[1392] MW: 406.39; 수율: 68%; 회백색 고체; Mp(°C): 247.0 (dec.).

[1393]

R<sub>f</sub> : 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 50:50).

[1394]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 5.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.69–7.75 (m, 2H, 2xArH), 7.85–7.91 (m, 2H, 2xArH).

[1395]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 21.4, 41.2, 56.1, 56.2, 102.4, 105.1, 109.8, 120.9, 123.4 (2xC), 132.3, 134.0 (2xC), 136.1, 150.2, 150.8, 151.9, 153.3, 168.2 (2xC), 169.3, (1xC 관찰되지 않음).

[1396]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 407 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1397]

HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.92분.

[1398]

2-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 CCH 42006-1 및 2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 하이드로클로라이드 CCH 42006B

[1399]

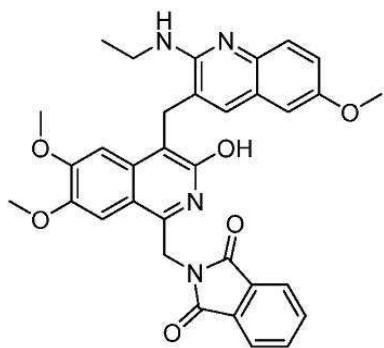
자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9ml) 중 1-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 SIL 32166(297mg, 0.73 mmol)의 용액에 MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액(1ml)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안, 이어서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 얻어진 고체를 THF(7ml)에 장입시키고, 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알로 옮긴 후 2N 수성 LiOH 용액(0.37ml, 0.74 mmol) 및 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민 SLA 28166 유리 염기(240mg, 0.96 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(80ml)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 97:3)에 의한 정제에 이은 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 2차 정제에 의해 2-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 CCH 42006-1을 황색 오일로서 수득하였다(75mg, 32%).

[1400]

정제 동안, 2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온을 또한 단리시켰다. 유리 염기(23mg)를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 하이드로클로라이드 CCH 42006B를 황색 고체로서 수득하였다(25mg, 수율 9%).

[1401]

2-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 CCH 42006-1:

**CCH 42006-1**

[1402]

[1403] MW: 578.61; 수율: 32%; 황색 오일.

[1404]

 $R_f$  (유리 염기): 0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 97:3$ ).

[1405]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.23 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.51 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.76 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, ArH), 6.88 (s, 1H, ArH), 7.07 (dd, 1H,  $J = 2.5$  및 9.0 Hz, ArH), 7.24-7.28 (m, 1H, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.55-7.63 (m, 3H, 3xArH), 7.72-7.76 (m, 2H, 2xArH).

[1406]

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.6, 28.2, 36.6, 38.4, 55.5, 56.0, 56.1, 62.1, 100.6, 102.3, 106.3, 112.4, 115.2, 119.5, 122.5, 123.2, 123.5 (2xC), 127.0, 131.8 (2xC), 134.2 (2xC), 134.8, 138.9, 141.5, 148.0, 154.4, 158.6, 168.0 (2xC), (3xC 관찰되지 않음).

[1407]

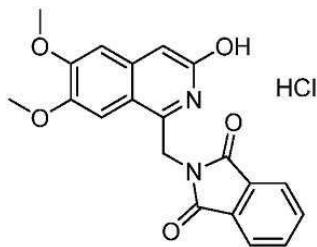
MS-ESI m/z (% 상대 강도): 579 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1408]

HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.53분.

[1409]

2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 하이드로클로라이드 CCH 42006B:

**CCH 42006B**

[1410]

[1411] MW: 400.81; 수율: 9%; 황색 고체; Mp(°C): 274.1

[1412]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 1:1$ ,  $\delta$ ): 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.16-7.20 (m, 2H, 2xArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.81-7.91 (m, 4H, 4xArH).

[1413]

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 1:1$ ,  $\delta$ ): 38.6, 57.2, 57.4, 103.7, 105.2, 105.4, 118.7, 124.9 (2xC), 133.0 (2xC), 136.1 (2xC), 143.4, 145.7, 152.3, 155.5, 158.8, 169.3 (2xC).

[1414]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 365 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

- [1415] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5 $\mu$ m, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.02분, 피크 면적 98.9%.
- [1416] 1-(아세트아마이도메틸)-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 **56**
- [1417] 자석 교반기가 장착된 10ml 마이크로파 바이알 속에서 EtOH(5ml) 중 2-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 CCH 42006-1(75mg, 130  $\mu$ mol)의 용액에 하이드라진 1수화물(26 $\mu$ l, 536  $\mu$ mol)을 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 130°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물 CCH 42006-2를 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml) 중에 용해시키고, 이 용액의 절반(대략 65  $\mu$ mol)을 자석 교반기가 장착된 5ml 마이크로파 바이알로 옮긴 후 다이아이소프로필아미노메틸-폴리스테아렌 수지(3mmol/g, 86mg, 258  $\mu$ mol), DMAP(2mg, 16  $\mu$ mol) 및 무수 아세트산(34.5 $\mu$ l, 365  $\mu$ mol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20분 동안 100°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)로 희석시키고 나서, 탈지면을 통해 여과시키고 나서 염수(5ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제에 의해 1-(아세트아마이도메틸)-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 **56**을 회백색 고체로서 수득하였다(25mg, 수율 72%).
- 56**
- [1418]
- [1419] MW: 532.59; 수율: 72%; 회백색 고체; Mp(°C): 262.5
- [1420] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.67-3.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03-4.04 (m, 5H, OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>), 4.58-4.62 (브로드 m, 1H, NH), 5.01-5.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (d, 1H, J = 2.6 Hz, ArH), 6.94 (s, 1H, ArH), 7.08-7.16 (m, 3H, 2xArH 및 NH), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.64 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH).
- [1421] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 15.1, 21.1, 23.3, 27.1, 36.7, 42.1, 55.4, 56.0, 56.4, 102.6, 102.9, 106.0, 115.7, 120.2, 120.5, 121.3, 123.6, 127.4, 134.2, 134.9, 142.3, 150.2, 150.6, 151.4, 153.6, 153.7, 154.8, 169.6, 170.1.
- [1422] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 533 ([MH]<sup>+</sup>, 100), 555 ([M+Na]<sup>+</sup>, 16).
- [1423] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.85분, 피크 면적 96.2%.
- [1424] N-((2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 디아하이드로클로라이드 **57**의 제조
- [1425] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9ml) 중 1-(아세트아마이도메틸)-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 **56**을 용해시키고, 이 용액에 3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일 아민(3mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 130°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물 CCH 42006-2를 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml) 중에 용해시키고, 이 용액의 절반(대략 65  $\mu$ mol)을 자석 교반기가 장착된 5ml 마이크로파 바이알로 옮긴 후 다이아이소프로필아미노메틸-폴리스테아렌 수지(3mmol/g, 86mg, 258  $\mu$ mol), DMAP(2mg, 16  $\mu$ mol) 및 무수 아세트산(34.5 $\mu$ l, 365  $\mu$ mol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20분 동안 100°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)로 희석시키고 나서, 탈지면을 통해 여과시키고 나서 염수(5ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제에 의해 N-((2-((3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸)아세트아마이드 디아하이드로클로라이드 **57**을 회백색 고체로서 수득하였다(25mg, 수율 72%).

노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-일 아세테이트 **56**(20mg, 38  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 MeOH 7N NH<sub>3</sub> 용액(1mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(50mL)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아세트아마이드를 얻었다. 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(3mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.4M HCl 용액(1mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **57**을 담황색 고체로서 수득하였다(17mg, 수율 79%).

**57**

[1426]

[1427] MW: 563.47; 수율: 79%; 담황색 고체; Mp(°C): 210.3

[1428]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 1.51-1.56 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83-3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.41-4.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.12-7.19 (m, 2H, 2xArH), 7.28-7.38 (m, 1H, ArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.66-7.72 (m, 1H, ArH), 7.93-8.01 (m, 1H, ArH).

[1429]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 14.0, 22.7, 27.0, 39.2, 40.2, 56.3, 57.2, 57.5, 102.5, 105.5, 109.5, 111.6, 119.0, 119.7, 123.4, 123.7, 124.1, 131.2, 139.2, 142.0, 149.1, 152.3, 152.4, 158.7, 160.1, 174.3, (1xC 관찰되지 않음).

[1430]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 533 ([MH]<sup>+</sup>, 100), 555 ([M+Na]<sup>+</sup>, 16).

[1431]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5 $\mu\text{m}$ , C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.85분, 피크 면적 96.2%.

[1432]

N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)메탄설폰아마이드 다이하이드로클로라이드 **58**의 제조

[1433]

잔류물의 다른 부분 CCH 42006-2(화합물 **56**의 제조 참조)을 자석 교반기가 장착된 5mL 마이크로파 바이알 속으로 옮긴 후 다이아이소프로필아미노메틸-폴리스테아렌 수지(3mmol/g, 86mg, 258  $\mu\text{mol}$ ), DMAP(2mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) 및 메탄설포닐 클로라이드(25 $\mu\text{l}$ , 323  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20분 동안 100°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석시키고 나서, 탈지면을 통해 여과시키고, 이어서 염수(5mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제에 의해 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메틸설폰아마이도메틸)아이소퀴놀린-3-일 메탄설포네이트를 담황색 고체로서 얻었다.

[1434]

이 고체(21mg, 35  $\mu\text{mol}$ )를 이어서 자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 건조 THF(10mL) 중에 용해시킨 후, 폐닐마그네슘 브로마이드(THF 중 1,0N, 0.25mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20분 동안

140°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 페닐마그네슘 브로마이드(THF 중 1.0N, 0.10mL, 0.10 mmol)의 다른 부분을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20분 동안 150°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5mL)로 주의해서 반응중지시키고, 이어서 THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 1N 수성 HCl 용액 1mL로 산성화시킨 후, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화시키고 나서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=9:1(30mL)의 혼합물로 추출하였다. 유기층을 단리시키고, 염수(5mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)메탄설휤아마이드를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(3mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.4M HCl 용액(1mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, N-((4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-1-일)메틸)메탄설휤아마이드 다이하이드로클로라이드 **58**을 담황색 고체로서 수득하였다(12mg, 2단계에 걸친 수율 31%).

**58**

[1435]

[1436] MW: 599.53; 수율: 31%; 담황색 고체; Mp(°C): 205.7 (dec.)

[1437]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.55 (t, 3H, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08–7.22 (m, 2H, 2xArH), 7.34 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.52–7.65 (m, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH).

[1438]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.9, 27.1, 39.1, 40.0, 43.3, 56.4, 57.2, 57.5, 102.3, 105.4, 109.5, 111.8, 118.7, 119.6, 123.4, 123.6, 124.3, 131.2, 139.6, 142.0, 148.1, 152.1, 152.5, 158.7, 159.9, (1xC 관찰되지 않음).

[1439]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 527 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1440]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.00분, 피크 면적 99.4%.

[1441]

3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)퀴놀린-6,7-다이올 다이하이드로클로라이드 **59**의 제조

[1442]

자석 교반기가 장착된 25mL 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 **60** 유리 염기(28mg, 65 μ mol)의 용액에 BCl<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0N 용액, 0.30mL, 0.30 mmol)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 상기 옥을 즉시 제거하고, 실온에서 하룻밤 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 MeOH(3mL)로 주의해서 반응중지시키고, 이 혼합물을 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시킨 후, 분취 HPLC(10분 내 용리액 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:TFA = 100:0:0.05 내지 60:40:0.05)에 의한 정제 및 동결건조를 실시하였다. 이어서, 잔류물을 MeOH 중 0.19N HCl 용액(5mL)에

용해시킨 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 베라이트(Amberlite) IRA-400(염화물 형태, 50 당량)에 대한 이온 교환을 최종적으로 행하여, 3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)퀴놀린-6,7-다이올 다이하이드로클로라이드 59를 갈색 고체로서 수득하였다(10mg, 수율 31%).

**59**

[1443]

**MW:** 494.37; **수율:** 31%; **갈색 고체;** **M<sub>p</sub>(°C)** > 295.0 (dec.)

[1445]

<sup>1</sup>**H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.37-7.38 (m, 2H, 2xArH), 7.48 (s, 1H, ArH).

[1446]

<sup>13</sup>**C-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.4, 26.6, 29.7, 56.8, 57.2, 102.2, 102.8, 106.1, 110.0, 111.9, 116.7, 119.4, 119.5, 132.2, 138.8, 141.0, 146.4, 151.0, 151.6, 153.0, 153.1, 159.6, (1xC 관찰되지 않음).

[1447]

**MS-ESI m/z** (상대 강도): 422 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1448]

**HPLC:** 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.38분, 피크 면적 98.7%.

[1449]

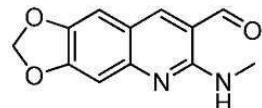
6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 60의 제조

[1450]

6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 CCH 34158-1

[1451]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 1,4-다이옥산(10ml) 중 6-클로로[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카복스알데하이드(1.14g, 4.84 mmol)의 교반 용액에 메틸아민(40 중량%, 4.0ml, 46.2 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25분 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:2N 수성 HCl = 1:1(10ml)의 혼합물에 장입시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고 나서, 잔류물을 10N 수성 NaOH 용액으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, 6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 CCH 34158-1을 황색 고체로서 수득하였다(1.10g, 수율 99%).

**CCH 34158-1**

[1452]

**MW:** 230.22; **수율:** 99%; **주황색 고체;** **M<sub>p</sub>(°C):** 177.6

[1453]

**R<sub>f</sub>** (유리 염기) = 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 84:16).

[1455]

<sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.14 (d, 3H, J = 4.8 Hz, NHCH<sub>3</sub>), 6.09 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.94 (s, 1H, ArH), 7.06 (s,

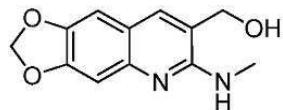
1H, ArH), 7.92–8.00 (브로드 m, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, ArH), 9.90 (s, 1H, HC=O).

[1456] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 231 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1457] HPLC: 방법 A(10분), Xterra(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186000482), 검출 UV 254nm, RT = 3.10분.

(6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 CCH 34158-2

[1459] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(50ml) 중 6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 CCH 34158-1(1.10g, 4.78 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(184mg, 4.86 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 2N 수성 HCl 용액(10ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 10분 동안 교반 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 혼합물을 이어서 2N 수성 NaOH 용액으로 중화시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 33:67)에 의한 정제 후, 증발에 의해, (6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 CCH 34158-2를 회백색 고체로서 수득하였다(1.03g, 수율 93%).



**CCH 34158-2**

[1460] MW: 232.24; 수율: 93%; 회백색 고체; Mp(°C): 191.6 (dec.).

[1461] R<sub>f</sub> (유리 염기) = 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 33:67).

[1463] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>의 CD<sub>3</sub>OD와의 교환, δ): 3.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6.01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.87 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH).

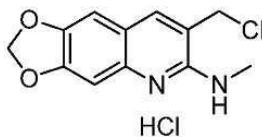
[1464] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>의 CD<sub>3</sub>OD와의 교환, δ): 29.8, 64.5, 102.9, 105.0, 105.3, 119.8, 122.0, 136.4, 146.0, 146.8, 152.1, 158.0.

[1465] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 233 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1466] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.08분.

7-(클로로메틸)-N-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 CCH 34158B

[1467] 자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중 (6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 CCH 34158-2(1.00g, 4.31 mmol)의 교반 용액에 SOCl<sub>2</sub>(5.0ml, 68.9 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 7-(클로로메틸)-N-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 CCH 34158B를 황색 고체로서 수득하였다(1.24g, 수율 100%).

**CCH 34158B**

[1469]

[1470] MW: 287.14; 수율: 100%; 황색 고체.

[1471]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.19 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.45 (s, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH).

[1472]

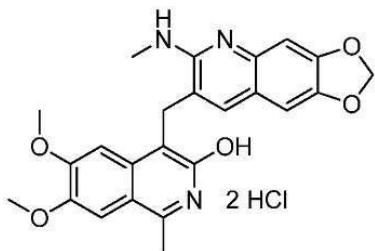
<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 29.8, 42.0, 97.9, 104.6, 106.2, 118.0, 120.5, 135.5, 143.4, 148.4, 152.4, 154.8.

[1473]

6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 60

[1474]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10mL) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(147mg, 670 μmol)의 용액에 2N 수성 KOH 용액(0.70mL, 1.40 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 7-(클로로메틸)-N-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 CCH 34158B(200mg, 697 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(80mL)로 희석시키고 나서, 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액 = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 동근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mL) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.19M HCl 용액(1mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 60을 갈색 고체로서 수득하였다 (30mg, 수율 6%).

**60**

[1475]

[1476] MW: 506.38; 수율: 6%; 갈색 고체; Mp(°C) &gt; 295 (dec.).

[1477]

R<sub>f</sub> (유리 염기) = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[1478]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.99 (s, 1H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH).

[1479]

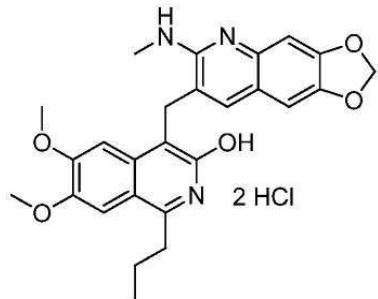
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 17.6, 26.6, 30.0, 57.0, 57.4, 97.7, 102.5, 104.3, 105.9, 106.3, 109.8, 118.3, 120.0, 120.9, 134.1, 139.0, 141.0, 148.1, 151.6, 152.0, 153.5, 153.8, 159.9, (1xC 관찰되지 않음).

[1480]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 434 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

- [1481] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.83분, 피크 면적 97.9%.
- [1482] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 61의 제조
- [1483] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(284mg, 1.22 mmol)의 용액에 2N 수성 LiOH 용액(1.20ml, 2.40 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서 7-(클로로메틸)-N-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 CCH 34158B(350mg, 1.22 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (80ml)로 회색시키고 나서, 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  중 7N  $\text{NH}_3$  용액 = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(6ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.19M HCl 용액(5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다.  $\text{MeOH}:\text{Et}_2\text{O}$ 의 혼합물로부터의 재결정화에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 61을 담갈색 고체로서 수득하였다(104mg, 수율 16%).
- 61**
- [1484]
- [1485] MW: 520.40; 수율: 16%; 담갈색 고체; Mp(°C): 263.4
- [1486]  $R_f$  (유리 염기): 0.25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  중 7N  $\text{NH}_3$  = 95:5).
- [1487]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3 = 1:1$ ,  $\delta$ ): 1.41 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.14 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.16 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7.00 (s, 1H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH).
- [1488]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3 = 1:1$ ,  $\delta$ ): 17.5, 27.9, 31.2, 32.5, 59.4, 59.8, 100.5, 103.4, 106.7, 107.1, 108.4, 113.3, 116.9, 120.5, 126.1, 136.6, 144.1, 144.5, 150.7, 151.8, 156.2, 156.3, 160.2 (2xC 관찰되지 않음).
- [1489] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 448 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).
- [1490] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.99분, 피크 면적 98.7%.
- [1491] 6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 62의 제조
- [1492] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(10ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(245mg, 0.99 mmol)의 용액에 2N 수성 LiOH 용액(1.00ml, 2.00 mmol)을 실온에서 첨가하고 나서

7-(클로로메틸)-N-메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 CCH 34158B(284mg, 0.99 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(80mL)로 희석시키고, 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 증발 수, 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액 = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해, 6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(3mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.19M HCl 용액(2mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 6,7-다이메톡시-4-((6-(메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **62**를 베이지색 고체로서 수득하였다(46mg, 수율 9%).

**62**

[1493]

[1494] MW: 534.43; 수율: 9%; 베이지색 고체; Mp(°C) &gt; 295 (dec.)

[1495]

R<sub>f</sub>(유리 염기) = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> = 95:5).

[1496]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90–1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.25–3.38 (m, 5H, NCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7.03–7.05 (m, 2H, 2xArH), 7.42–7.52 (m, 3H, 3xArH).

[1497]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.2, 24.7, 26.8, 29.9, 33.5, 56.8, 57.3, 97.6, 102.3, 104.3, 105.8, 110.1, 118.2, 118.8, 121.2, 134.1, 139.2, 141.6, 148.1, 151.8, 153.5, 153.8, 154.5, 159.7 (2xC 관찰되지 않음).

[1498]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 462 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1499]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.21분, 피크 면적 97.6%.

[1500]

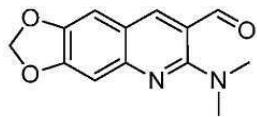
4-((6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **63**의 제조

[1501]

6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 RBO 35166

[1502]

자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 다이옥산(10mL) 중 6-클로로-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드(1.0g, 4.07 mmol)의 교반 용액에 다이메틸아민(수중 40%, 5.1mL, 40.7 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 45분 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 물(30mL) 속에 도로 장입시켰다. 형성된 침전물을 브릿 유리 필터(디공도 3)를 이용해서 여과하고 나서 증발 후 6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 RBO 35166을 수득하였다(960mg, 97%).

**RBO 35166**

[1503]

MW: 244.25; 수율: 97%; 녹색 고체.

[1505]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.12 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 6.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.00 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 10.10 (s, 1H, HC=O).

[1506]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 245.2 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1507]

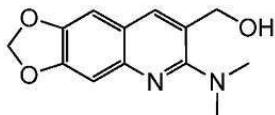
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.30분, 피크 면적 98.0%.

[1508]

(6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 **RBO 35168**

[1509]

자석 교반기가 장착된 250mL 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 EtOH:THF = 50mL:20mL의 혼합물을 중 6-다이메틸아미노-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 RBO 35166(960mg, 3.93 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(149 mg, 3.93 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 냉욕에서 냉각 후, 6N 수성 HCl 용액(2 mL)을 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액(6mL)으로 pH = 9로 중화시켰다. 고체가 침전될 때까지 40°C에서 진공 하에 휘발물을 제거하였다. 이 고체를 여과하고, 물(315mL)로 세척하고 나서 건조 후 (6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 RBO 35168를 녹색 고체로서 수득하였다(775mg, 수율 80%).

**RBO 35168**

[1510]

MW: 246.27; 수율: 80%; 녹색 고체.

[1512]

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD, δ): 2.85 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95 (s, 1H, ArH), 7.05 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH).

[1513]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 247.0 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1514]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.17분, 피크 면적 90%.

[1515]

7-(클로로메틸)-N,N-다이메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 **RBO 35172**

[1516]

자석 교반기가 장착된 100mL 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL) 중 (6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 RBO 35168(775mg, 3.15 mmol)의 교반 용액에 SOCl<sub>2</sub>(2.3mL, 31.5 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)와 함께 40°C에서 진공 하에 2회 공증발시키고 나서 추가로 건조시켜 7-(클로로메틸)-N,N-다이메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 RBO 35172를 녹색 고체로서 수득하였다(850mg, 수율 90%).

**RBO 35172**

[1517]

[1518] MW: 301.19; 수율: 90%; 녹색 고체; Mp(°C)&gt; 360.0

[1519]

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD, δ): 3.29 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.22 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH).

[1520]

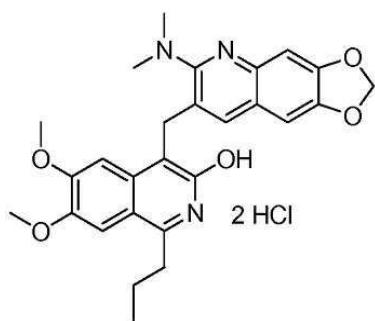
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.22분, 피크 면적 92%.

[1521]

4-((6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을  
다이하이드로클로라이드 63

[1522]

20ml 마이크로파 바이알 속에서 툴루엔 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(250mg, 1.0 mmol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O(84mg, 2.0 mmol) 및 7-(클로로메틸)-N,N-다이메틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민 하이드로클로라이드 RBO 35172(301mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하고 나서 실온까지 냉각시켰다. 휘발물을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 도로 다이클로로메탄(30ml) 중에 장입시키고, 물(3×10ml), 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 주황색 고체를 얻었다. 이 고체를 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액 = 100:0 내지 95:5)에 의해 정제시키고, 증발 및 건조 후에 4-((6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올(142mg)을 얻었다. 이 유리 염기를 MeOH(5ml) 중에 용해시키고, MeOH(1.35ml, 0.26 mmol) 중 HCl 0.19N 용액을 천천히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4°C에서 15분 동안 교반하였다. 증발 및 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 하 진공 펌프 하에 건조 후, 4-((6-(다이메틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 63을 황색 고체로서 수득하였다(148mg, 수율 55%).

**63**

[1523]

[1524] MW: 548.46; 수율: 13%; 황색 고체; Mp(°C): 169.6

[1525]

R<sub>f</sub> (유리 염기) = 0.10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 중 7N NH<sub>3</sub> 용액 = 95:5).

[1526]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.15 (t, 3H, J = 9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.95 (q, 2H, J = 9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.39 (2H, CH<sub>2</sub>, 용매 신호 하의 피크), 3.55 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>N), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.44 (s, 1H, ArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH).

[1527]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.2, 24.7, 28.8, 33.6, 43.4, 56.9, 57.3, 98.0, 102.6, 104.6 (2xC), 105.1, 106.0,

112.8, 119.2, 121.0, 124.6, 135.6, 141.1, 143.5, 149.3, 152.0, 152.7, 154.7, 156.4, 159.7.

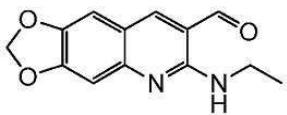
[1528] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 476 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

[1529] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.23분, 피크 면적 99.0%.

[1530] 4-((6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 64의 제조

[1531] 6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 RBO 35180

[1532] 다이옥산(10ml) 중 6-클로로-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드(1.0g, 4.24 mmol)의 용액에 에틸아민(3.58ml, 수중 70%)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 마이크로파 조사 하에 45분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 THF:1N HCl 수성 용액 = 1:1(25ml)의 혼합물에 붓고, 25분 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수성 용액으로 pH = 7로 만들고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(3×30ml), 염수(30ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 증발시켜 6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 RBO 35180을 황색 고체로서 수득하였다(941mg, 수율 91%).



**RBO 35180**

[1534] MW: 244.25; 수율: 91%; 황색 고체.

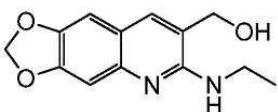
[1535] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.32 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.59–3.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.93 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.95 (브로드 s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, ArH), 9.89 (s, 1H, HC=O).

[1536] MS-ESI m/z (상대 강도): 245 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

[1537] HPLC: 방법 (5분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.08 분, 피크 면적 98%.

[1538] (6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 RBO 40002

[1539] 0°C에서 혼합물 EtOH:THF = 5:2(70ml) 중 6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-카브알데하이드 RBO 35180(941mg, 3.85 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(146mg, 3.85 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0°C에서 냉각시키고 나서 1N HCl 용액(6ml)으로 처리하였다. 이 용액을 진한 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 중화시키고 진공 하에 45°C에서 증발시켰다. 조절의 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 희석시키고 나서, 염수(3x50 ml)로 세척하고, 분리된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 증발 및 건조시켜, (6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 RBO 40002를 갈색 고체로서 수득하였다(901mg, 수율 95%).



**RBO 40002**

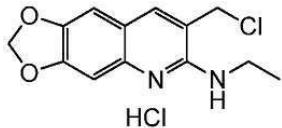
[1541] MW: 246.26; 수율: 95%; 갈색 고체.

[1542] MS-ESI m/z (상대 강도): 247 ([M+H]<sup>+</sup>, (100)).

[1543] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.03분, 피크 면적 98%.

[1544] 7-(클로로메틸)-N-에틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 RBO 40004

[1545] 자석 교반기가 장착된 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30ml) 중 (6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메탄올 RBO 40002(901mg, 3.66 mmol)의 용액에 염화티오닐(2.65ml, 36.6 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에  $45^\circ\text{C}$ 에서 증발시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 와 함께 2회 공증발시켜( $\text{SOCl}_2$ 를 제거하기 위하여) 7-(클로로메틸)-N-에틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 RBO 40004를 황색 고체로서 수득하였다(1.01g, 수율 92%).



**RBO 40004**

[1546]

[1547] MW: 301.17; 수율: 92%; 황색 고체; Mp(°C): 71.4

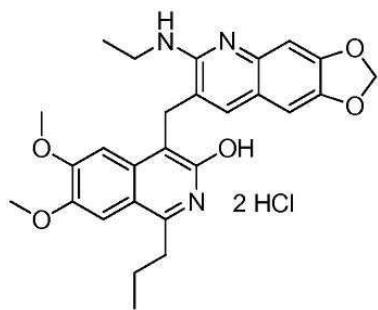
[1548]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.43 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.71 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.85 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.20 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.45 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH).

[1549] MS-ESI m/z (상대 강도): 265 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 267 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 36).

[1550] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼( $5\mu\text{m}$ , C18,  $4.5\times50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.77분, 피크 면적%.

[1551] 4-((6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 64

[1552] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 톨루엔(12ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(305mg, 1.0 mmol)의 용액에  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (56% LiOH 용액)(84mg, 2.0 mmol)를 첨가하고 나서 7-(클로로메틸)-N-에틸-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-6-아민하이드로클로라이드 RBO 40004(250mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안  $150^\circ\text{C}$ 에서 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 상기 바이알을 실온까지 냉각시키고, 이 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30ml)로 추출하였다. 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ ( $3\times30\text{ml}$ ), 염수(30ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시킨 후 증발시켜, 황색 고체를 얻었다. 이 조질의 고체를 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  중 7N  $\text{NH}_3$  용액 = 100:0 내지 95:5)에 의해 정제시키고 나서 증발시켜, 4-((6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리염기를  $\text{MeOH}$  중 0.49N HCl 용액(5ml)에 의해 5분 동안 처리하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고 나서 더욱 건조시키면, 4-((6-(에틸아미노)-[1,3]다이옥솔로[4,5-g]퀴놀린-7-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드를 황색 고체 64로서 수득하였다(20mg, 수율 3.6%).

**64**

[1553]

[1554] MW: 548.46; 수율: 3.6%; 황색 고체.

[1555]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.11 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.50 (t, 3H J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (CD<sub>3</sub>OD 뒤에 솔더, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.70 (q, 2H, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.39 (s, 2H, 2xArH), 7.81 (s, 1H, ArH).

[1556]

MS-ESI m/z (상태 강도): 476 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

[1557]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5μm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.47분, 피크 면적 94.0%.

[1558]

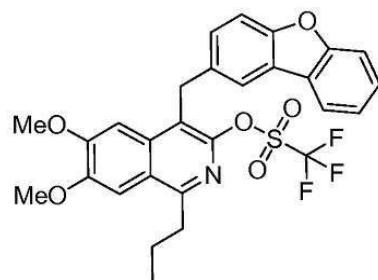
4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민하이드로클로라이드 65의 제조

[1559]

4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-일 트라이플루오로메탄설포네이트 CCH 42040-1

[1560]

자석 교반기가 장착된 5ml 등근 바닥 플라스크 속에서 DMF(2ml) 중 4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 7(15mg, 32 μmol)의 용액에 트라이틸아민(16μl, 114 μmol) 및 N-페닐-비스(트라이플루오로메탄설포네이트)(30mg, 84 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반한 후, 1시간 동안 65°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 Et<sub>2</sub>O(30ml)로 회색시키고 나서, 염수(10ml)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 4-(다이벤조[b,d]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-일 트라이플루오로메탄설포네이트 CCH 42040-1을 담황색 오일로서 수득하였다(13mg, 수율 72%).

**CCH 42040-1**

[1561]

[1562] MW: 559.55; 수율: 72%; 담황색 오일.

[1563]

R<sub>f</sub> : 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[1564]

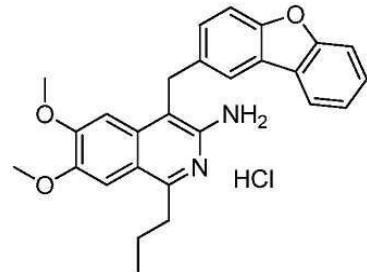
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.09 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.94–2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (t, 2H, J = 7.5 Hz,

$\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.28–7.34 (m, 2H, 2xArH), 7.39–7.54 (m, 4H, 4xArH), 7.71–7.73 (m, 1H, ArH), 7.80–7.86 (m, 1H, ArH).

[1565]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.1, 21.0, 31.7, 36.3, 55.9, 56.0, 103.5, 104.0, 111.7 (2xC), 116.3, 120.0, 120.7, 122.7, 123.4, 123.9, 124.7, 127.2, 127.3, 133.2, 134.8, 149.9, 150.1, 153.2, 155.0, 156.5, 158.2,  $\text{CF}_3$ 는 보이지 않음.

#### 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민하이드로클로라이드 65

[1567] 자석 교반기가 장착된 2mℓ 마이크로파 바이알에  $\text{N}_2$  하에 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-일 트라이플루오로메탄설포네이트 CCH 42040-1(13mg, 23μmol), *t*-뷰틸 카바메이트(5mg, 43μmol), 건조 분말화된 탄산세슘(15mg, 46μmol), 9,9-다이메틸-4,5-비스(다이페닐포스피노)잔텐(4mg, 7μmol) 및 트리스(다이벤질리텐아세톤) 다이팔라듐(0)(4mg, 4μmol)을 주입하였다. 이어서, 건조 THF(1.5mℓ)를 첨가하고, 이 혼합물을 45분 동안 140°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (30mℓ)로 희석시키고 나서, 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이어서 자석 교반기가 장착된 25mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mℓ) 중에 용해시킨 후, TFA(1mℓ)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액(10mℓ)으로 염기성화시킨 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 의해 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민 4mg 을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{MeOH}$ (2mℓ) 중에 용해시킨 후  $\text{MeOH}$  중 0.49M  $\text{HCl}$  용액(0.5mℓ)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 4-(다이벤조[*b,d*]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민하이드로클로라이드 65를 담갈색 고체로서 수득하였다(4mg, 수율 38%).

**65**

[1568] MW: 462.97; 수율: 38%; 담갈색 고체.

[1569]  $R_f$  : 0.2 (사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 50:50, 유리 염기).

[1571]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.13 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (섹스튜플렛, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.25–3.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.30–7.36 (m, 3H, 3xArH), 7.44–7.56 (m, 3H, 3xArH), 7.88–7.94 (m, 2H, 2xArH).

[1572]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.2, 24.3, 31.6, 33.7, 56.6, 56.8, 102.3, 104.9, 112.2, 112.6, 112.8, 117.7, 121.0, 121.6, 124.0, 125.1, 125.9, 128.4, 128.6, 134.2, 140.9, 147.1, 151.2, 151.5, 156.4, 158.0, 159.1.

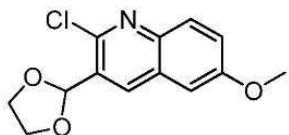
[1573] MS-ESI  $m/z$  (상대 강도): 427 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1574] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 5.57분, 피크 면적 95.8%.

[1575] 4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **66**  
의 제조

[1576] 2-클로로-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-6-메톡시퀴놀린 SMA 44002

[1577] N<sub>2</sub> 하에 자석 교반기가 장착된 500ml 등근 바닥 플라스크 속에서 톨루엔(200ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(4.01g, 18.10 mmol)의 용액에 에틸렌 글라이콜(1.20ml, 21.52 mmol)에 이어서 p-톨루엔설폰산 1수화물(348mg, 1.83 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 딘-스타크 장치(Dean-Stark apparatus)를 이용해서 환류 하에 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 40℃에서 진공 하에 농축시키고 나서, 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(40ml)으로 희석시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 92:8 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 2-클로로-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-6-메톡시퀴놀린 SMA 44002를 백색 고체로서 수득하였다(4.39g, 수율 91%).



### SMA 44002

[1579] MW: 265.69; 수율: 91%; 백색 고체; Mp(°C): 93.6

[1580] Rf : 0.2 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[1581] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11-4.23 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 6.22 (s, 1H, CH), 7.11 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.40 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.2 Hz, ArH), 7.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.31 (s, 1H, ArH).

[1582] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 268 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38), 266 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100).

[1583] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.01분.

[1584] 2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44004

[1585] 자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(10ml) 중 3-[1,3]다이옥솔란-2-일-2-에틸-6-메톡시퀴놀린 SMA 44002(400mg, 1.54 mmol)의 용액에 1N 수성 HCl 용액(5ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤, 이어서 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 6N 수성 HCl 용액(2.5ml)을 이어서 첨가하고, 이 혼합물을 26시간 동안 70℃에서 교반하였다. THF를 40℃에서 진공 하에 제거한 후, 진한 NH<sub>4</sub>OH 용액(5ml)을 첨가하였다. 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하고, 유기상을 단리시킨 후, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44004를 갈색 오일로서 수득하였다(269mg, 수율 81%).

**SMA 44004**

[1586]

MW: 215.25; 수율: 81%; 갈색 오일.

[1588]

Rf : 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25, 유리 염기).

[1589]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.35 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.16 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.48 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.2 Hz, ArH), 7.99 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.50 (s, 1H, ArH), 10.38 (s, 1H, CHO).

[1590]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.3, 29.3, 55.6, 106.0, 125.4, 127.1, 127.4, 130.1, 140.6, 145.7, 157.9, 160.8, 191.4.

[1591]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 216 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1592]

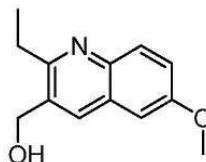
HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.05분.

[1593]

(2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)-메탄올 **SMA 44008**

[1594]

자석 교반기가 장착된 25mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(12mL) 중 2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44004(256mg, 1.19 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(48mg, 1.25 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서, 2N 수성 HCl(2.6mL)을 주의해서 첨가하여 반응중지시켰다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH(2.6mL)로 염기성화시키고, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 회석시키고 나서, 유기상을 단리시키고, 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 의해 (2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)-메탄올 **SMA 44008**을 백색 고체로서 수득하였다(173mg, 수율 67%).



[1595]

**SMA 44008**

[1596]

MW: 217.26; 수율: 67%; 백색 고체.

[1597]

Rf: 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 50:50, 유리 염기).

[1598]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.90 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.46 (br, s, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (d, 1H, J = 2.5 Hz, ArH), 7.28 (dd, 1H, J = 2.5 및 9.1 Hz, ArH), 7.90 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH).

[1599]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 13.5, 28.3, 55.5, 61.9, 105.2, 121.6, 127.8, 129.6, 132.5, 133.1, 143.0, 157.3, 159.3.

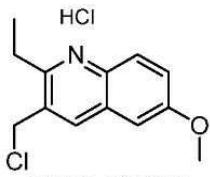
[1600]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 218 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1601] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 1.93분.

[1602] 3-클로로메틸-2-에틸-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SMA 44014

[1603] 자석 교반기가 장착된 50ml 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중 (2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)-메탄을 SMA 44008(150mg, 0.69 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(1.0ml, 13.8 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-클로로메틸-2-에틸-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SMA 44014를 갈색 고체로서 수득하였다(197mg, 수율 100% 초과).



[1604] **SMA 44014**

[1605] MW: 272.17; 수율: 100% 초과; 갈색 고체.

[1606] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.44 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.27 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.58 (d, 1H, J = 1.7 Hz, 1xArH), 7.67 (dd, 1H, J = 1.7 및 9.3 Hz, 1xArH), 8.10 (d, 1H, J = 9.3 Hz, 1xArH), 8.99 (s, 1H, 1xArH).

[1607] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.3, 26.1, 42.0, 56.9, 107.6, 122.3, 129.4, 130.9, 133.2, 134.9, 147.0, 159.5, 161.7.

[1608] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 238 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38), 236 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100).

[1609] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.26분.

[1610] 4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 SLA 41122

[1611] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 3-(클로로메틸)-2-에틸-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SMA 44014(183mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(166mg, 0.67 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.67ml, 1.34 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160 ℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 새로운 정제 후, 증발에 의해, 4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.32 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40℃에서 진공 하에 농축시켜 4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 66을 황색 고체로서 수득하였다(17mg, 수율 5%).

**66**

[1612]

[1613] MW: 519.46; 수율: 5%; 황색 고체; Mp(°C): 200.9.

[1614]

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.14 (t, 3H, J = 9.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.61 (t, 3H, J = 9.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.94–1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.39–3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48–3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.64 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.13–8.17 (m, 2H, 2xArH).

[1615]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.3, 14.2, 24.7, 26.7, 27.7, 33.6, 56.7, 56.9, 57.3, 102.8, 106.1, 107.2, 111.2, 119.6, 122.1, 128.3, 130.9, 133.5, 133.9, 141.4, 143.3, 152.2, 152.4, 155.2, 159.6, 159.9, 161.5.

[1616]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 447 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1617]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.07분, 피크 면적 99.1%.

[1618]

4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 67의 제조

[1619]

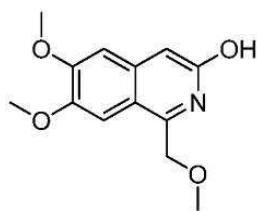
6,7-다이메톡시-1-메톡시메틸-아이소퀴놀린-3-올 SMA 44012

[1620]

자석 교반기 및 종류 조립체가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 메톡시아세트산(21.9g, 242.67 mmol) 및 무수 아세트산(24.80g, 242.67 mmol)의 혼합물을 100°C에서 2시간 교반 하에 가열하고 나서 감압 하에 증류시켰다. 메톡시무수 아세트산(13.5g, 수율 34%)을 20 ml 부근에서 108°C에서 수집하였다.

[1621]

자석 교반기가 장착된 250ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 무수 메톡시아세트산 SMA 44010(10.19g, 62.85 mmol) 중 메틸 2-(3,4-다이메톡시-페닐)아세테이트 SLA 28134(3.36g, 15.98 mmol)의 용액에 HClO<sub>4</sub>(수중 대략 70% 용액, 1.64ml, 18.98 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 이어서 45분 동안 실온에서 교반하고, Et<sub>2</sub>O(151ml)로 희석시켰다. 유기 용액을 제거하여 점성 잔류물을 얻었으며 이는 H<sub>2</sub>O(30ml)에 5°C에서 혼탁시킨 후 진한 NH<sub>4</sub>OH 용액(38ml)을 적가하였다. 첨가 완료 후, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하고 나서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5(100ml)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수(30ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 93:7)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-메톡시메틸-아이소퀴놀린-3-올 SMA 44012를 황색 고체로서 수득하였다(96mg, 수율 2%).

**SMA 44012**

[1622] MW: 249.27; 수율: 2%; 황색 고체. Mp(°C): 214.1 (dec.)

[1624] Rf (유리 염기) = 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5).

[1625] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD = 2:1, δ): 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H, ArH), 6.74 (s, 1H, ArH), 6.87 (s, 1H, ArH).

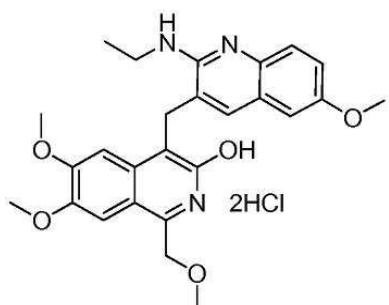
[1626] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD = 2:1, δ): 57.4, 57.6, 60.5, 70.3, 102.3, 104.2, 107.9, 114.5, 143.9, 145.2, 150.0, 156.9, 161.8.

[1627] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 250 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1628] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.00분.

[1629] 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 67

[1630] 자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mL) 중 3-(클로로메틸)-N-에틸-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 28166(84mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 SMA 44012(73mg, 0.29 mmol)을 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.29mL, 0.58 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150mL)로 희석시키고 나서, 염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.28mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 67을 황색 고체로서 수득하였다(9mg, 수율 6%).

**67**

[1631] MW: 536.45; 수율: 6%; 황색 고체; Mp(°C): 199.9.

[1633]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.51 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68–3.76 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.11 (s, 2H, 2xArH), 7.32 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH).

[1634]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 13.9, 27.0, 39.1, 56.3, 56.9, 57.4, 60.0, 69.0, 102.2, 104.6, 109.5, 111.4, 117.8, 119.6, 123.4, 123.7, 124.4, 131.2, 139.5, 141.7, 148.6, 152.0, 152.5, 153.4, 158.7, 160.0.

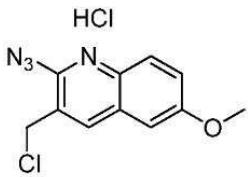
[1635]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 464 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1636]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50$  mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.08분, 피크 면적 99.5%.

[1637] 4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 68의 제조

[1638] 2-아자이도-3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 41152

[1639] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 DMF(10ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(0.94g, 4.24 mmol)의 교반 용액에 아자이드화나트륨(303mg, 4.66 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}$ (50ml)로 희석시키고 나서, 고체를 여과하고, 더욱  $\text{Et}_2\text{O}$ (50ml)에 이어서  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml)로 세척하고 나서 진공 하에 건조시켜, 베이지색 고체 0.88g(91%)을 얻었다. 이 고체(446mg, 1.95 mmol)를 이어서 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(30ml) 중에 용해시킨 후,  $\text{NaBH}_4$ (150mg, 3.97 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 7:1$ (40ml)에 장입시키고, 이 용액을  $\text{H}_2\text{O}$ (10ml), 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 회백색 고체(수율 97%) 435mg을 얻었다. 이 고체(200mg, 0.87 mmol)를 이어서 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 용해시킨 후  $\text{SOCl}_2$ (1.26ml, 17.37 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 2-아자이도-3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 41152를 황색 고체로서 수득하였다(200mg, 수율 92%).



### SLA 41152

[1640] MW: 285.13; 수율: 81% (3 steps); 황색 고체; Mp(°C): 145.1.

[1641]  $^1\text{H NMR}$  (( $\text{CD}_3$ )<sub>2</sub> $\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 3.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.59 (dd, 1H,  $J = 2.7$  및 9.2 Hz, ArH), 7.76 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, ArH), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.53 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH).

[1642]  $^{13}\text{C-NMR}$  (( $\text{CD}_3$ )<sub>2</sub> $\text{SO}$ ,  $\delta$ ): 41.0, 55.9, 110.7, 117.7, 120.9, 122.8, 124.3, 125.1, 132.6, 145.7, 158.6.

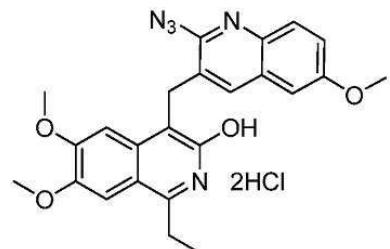
[1643]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 251 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 14), 249 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 45), 221 (100).

[1644]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50$  mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT =

2.89분.

[1646] 4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드  
**68**

[1647] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(161mg, 0.69 mmol)의 용액에 2-아자이도-3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 41152(197mg, 0.69 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.69ml, 1.38 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160 °C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)에 장입시키고, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 새로운 정제에 의해 4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올(10mg)을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **68**을 황색 고체로서 수득하였다(11mg, 수율 3%).



**68**

[1648] MW: 518.39; 수율: 3%; 황색 고체; Mp(°C): 168.4.

[1649] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.55 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.28-3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.38-7.51 (m, 4H, 4xArH), 7.95 (s, 1H, ArH), 8.52 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH).

[1650] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.8, 24.3, 25.9, 55.6, 56.0, 56.6, 102.1, 104.1, 109.7, 112.0, 117.7, 120.7, 123.4, 124.2, 125.9, 131.8, 139.9, 147.0, 150.7, 150.9, 154.2, 158.3, 159.6, 1xC 관찰되지 않음.

[1651] MS-ESI m/z (상대 강도): 446 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

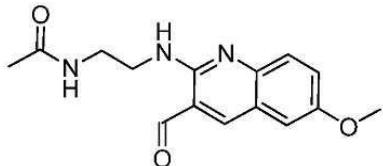
[1652] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.68분, 피크 면적 96.6%.

[1653] N-(2-(3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **69**의 제조

[1654] N-(2-(3-포르밀-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 41168

[1655] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(2.00g, 9.0 mmol)의 교반 용액에 N-(2-아미노에틸)아세트아마이드(2.76g, 27.1 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공

하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100m $\ell$ ) 중에 장입시켰다. 이 유기 용액을 염수(2×10m $\ell$ )로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 최종적으로, 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 0:100)에 의해 정제시켜 *N*-(2-(3-포르밀-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 41168**을 주황색 고체로서 수득하였다(601mg, 수율 23%).

**SLA 41168**

[1657] MW: 287.31; 수율: 23%; 갈색 고체; Mp(°C): 150.0.

[1659]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 3.53 (q, 2H,  $J$  = 5.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.80 (q, 2H,  $J$  = 5.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.02 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz, ArH), 7.38 (dd, 1H,  $J$  = 2.8 및 9.2 Hz, ArH), 7.46 (브로드 s, 1H, NH), 7.58 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz, ArH), 8.18 (브로드 s, 1H, NH), 8.21 (s, 1H, ArH).

[1660]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.3, 40.1, 42.2, 55.6, 106.9, 117.4, 122.4, 126.3, 127.3, 146.2, 147.4, 154.5, 155.3, 170.3, 192.9.

[1661] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 288 ([ $\text{MH}^+$ ], 100).

[1662] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 1.98분.

*N*-(2-(3-(하이드록시메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 41174**

[1664] 자석 교반기가 장착된 100m $\ell$  둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(30m $\ell$ ) 중 *N*-(2-(3-포르밀-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 41168**(0.70g, 2.43 mmol)의 교반 용액에  $\text{NaBH}_4$ (0.09g, 2.43 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(40m $\ell$ )의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액을 이용해서 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200m $\ell$ )로 추출하고, 염수(20m $\ell$ )로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 *N*-(2-(3-(하이드록시메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 41174**를 주황색 고체로서 수득하였다(0.65g, 수율 93%).

**SLA 41174**

[1666] MW: 289.33; 수율: 93%; 주황색 고체; Mp(°C): 168.5.

[1667]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 3.39–3.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64–3.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 (d, 1H,  $J$  = 2.6 Hz, ArH), 7.18 (dd, 1H,  $J$  = 2.6 및 9.1 Hz, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.55 (d, 1H,  $J$  = 9.1 Hz, ArH).

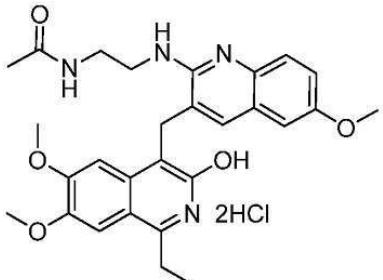
[1668]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.1, 40.7, 42.4, 55.5, 63.2, 106.7, 120.8, 122.8, 123.5, 126.6, 134.8, 142.4, 154.9, 155.5, 171.1.

[1669] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 290 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1670] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.03분.

[1671] N-(2-(3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 69

[1672] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 N-(2-(3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 SLA 41174(350mg, 1.02 mmol)의 교반 용액에 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(237mg, 1.02 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(1.02ml, 2.0 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고, 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 N-(2-(3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드를 얻었다. 생성물을 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시킨 후, MeOH 중 0.49M HCl 용액(2ml)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 교반하여 N-(2-(3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 69를 황색 고체로서 수득하였다 (83.5mg, 수율 17%).



[1673]

[1674] MW: 577.50; 수율: 17%; 황색 고체; Mp(°C): 244.8.

[1675] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.50–1.65 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.40–3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52–3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82–3.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.15 (s, 2H, 2xArH), 7.39 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 8.02 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH).

[1676] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.7, 22.5, 25.6, 27.1, 39.0, 43.6, 56.4, 57.1, 57.6, 102.2, 103.0, 105.8, 109.4, 112.3, 119.9, 123.7, 123.9, 126.8, 131.3, 139.5, 141.8, 144.7, 145.7, 152.2, 152.9, 158.1, 158.9, 175.8.

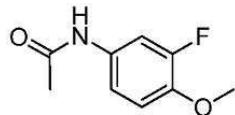
[1677] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 505 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1678] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.77분, 피크 면적 96.2%.

[1679] 4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 70의 제조

[1680] N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세트아마이드 SMA 44032

[1681] 자석 교반기가 장착된 250mL 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(81mL) 중 3-플루오로-4-메톡시아닐린(1.15g, 8.15 mmol)의 용액에 DIEA(5.4mL, 32.7 mmol), DMAP(221mg, 1.81 mmol) 및 무수 아세트산(4.4mL, 46.5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 용액을 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 의해 N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세트아마이드 SMA 44032를 갈색 고체로서 수득하였다(1.08g, 수율 72%).

**SMA 44032**

[1683] MW: 183.18; 수율: 72%; 갈색 고체; Mp(°C): 112.4.

[1684] Rf : 0.25 (사이클로헥산:EtOAc = 50:50).

[1685] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.88 (dd, 1H, J = 9.0 Hz 및 9.0 Hz, ArH), 7.08-7.16 (m, 1H, ArH), 7.40 (dd, J = 2.4 Hz 및 12.8 Hz, 1H, ArH), 7.51 (브로드 s, 1H, NH).

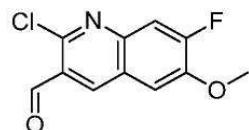
[1686] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 24.3, 56.6, 109.4 (d, J = 22.6 Hz), 113.7 (d, J = 2.4 Hz), 115.7 (d, J = 3.5 Hz), 131.4 (d, J = 9.3 Hz), 144.4 (d, J = 10.9 Hz), 152.1 (d, J = 245.3 Hz), 168.3.

[1687] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 184 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1688] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.32분.

[1689] 2-클로로-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44034

[1690] POCl<sub>3</sub>(3.6mL, 39.3 mmol)를 자석 교반기가 장착된 2mL 마이크로파 바이알 속에서 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 DMF(0.7mL, 9.04 mmol)에 적가하였다. 이 혼합물을 이어서 15분 동안 0°C에서 교반한 후, N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세트아마이드 SMA 44032(1.00g, 5.46 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤, 이어서 160°C에서 30분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 얼음-물(20mL)의 혼합물에 부은 후, 10N 수성 NaOH 용액으로 (pH = 7로) 중화시키고 나서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 83:17)에 의한 정제에 의해 2-클로로-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44034를 황색 고체로서 수득하였다(233mg, 수율 18%).

**SMA 44034**

[1692] MW: 239.64; 수율: 18%; 황색 고체; Mp(°C): 290.0.

[1693] Rf : 0.30 (사이클로헥산:EtOAc = 83:17).

[1694] <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.89-7.95 (m, 2H, 2xArH), 8.86 (s, 1H, ArH), 10.36 (s, 1H, CHO).

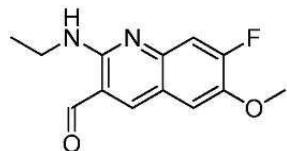
[1695]  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO d<sub>6</sub>, δ): 56.4, 110.0 (d, J = 3.0 Hz), 112.8 (d, J = 18.9 Hz), 124.5, 125.9 (d, J = 3.0 Hz), 139.3, 144.8 (d, J = 12.8 Hz), 147.6, 148.4 (d, J = 13.6 Hz), 156.3 (d, J = 258.0 Hz), 189.2.

[1696] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 242 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38), 240 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100).

[1697] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 5.43분.

[1698] 2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 42068

[1699] 자석 교반기가 장착된 20mL 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mL) 중 2-클로로-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44034(219mg, 0.91 mmol)의 교반 용액에 에틸아민(THF 중 2M, 4.50mL, 9.00 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 150°C에서 2시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 진공 하에 40°C에서 제거하고, 얻어진 황색 오일을 2N 수성 HCl 용액(15mL)에 장입시키고 나서 실온에서 15분 동안 교반 후, 2N 수성 NaOH 용액(15mL)으로 중화시켰다. 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(50mL)로 추출하고, 유기상을 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 42068을 황색 오일로서 수득하였다(105mg, 수율 46%).



**CCH 42068**

[1700] MW: 248.25; 수율: 46%; 황색 오일.

[1701] Rf : 0.45 (사이클로헥산:EtOAc = 75:25).

[1703]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.59–3.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H, ArH), 7.93 (브로드 s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, ArH), 9.94 (s, 1H, CHO).

[1704]  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.7, 35.5, 56.2, 108.9 (d, J = 3.8 Hz), 111.9 (d, J = 18.2 Hz), 116.5 (d, J = 2.3 Hz), 118.4, 145.2 (d, J = 3.8 Hz), 146.5, 147.9 (d, J = 13.1 Hz), 154.3, 157.8 (d, J = 257.6 Hz), 192.7.

[1705] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 249 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1706] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.17분.

[1707] (2-에틸아미노-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SMA 44090

[1708] 자석 교반기가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 THF(50mL) 중 2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 CCH 42068(500mg, 2.01 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(80mg, 2.11 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 속에서 냉각시키고, 6N 수성 HCl 용액(10mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이어서, 이 혼합물을 10N 수성 NaOH 용액으로 (pH = 12로) 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)에 장입한 후, 유기상을 단리시키고, 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이

클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 100:0 내지 90:10)에 의한 새로운 정제에 의해 (2-에틸아미노-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄을 **SMA 44090**을 고체로서 수득하였다(290mg, 수율 58%).



### **SMA 44090**

[1709] MW: 250.27; 수율: 58%; 백색 고체; Mp(°C): 154.6.

[1711] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.78 (br, 1H, OH), 3.51-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.61-5.65 (br, m, 1H, NH), 6.83 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.30 (d, 1H, J = 12.9 Hz, ArH).

[1712] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.8, 35.9, 56.3, 63.8, 108.4, 111.3 (d, J = 18.1 Hz), 119.3 (d, J = 1.5 Hz), 121.1 (d, J = 2.2 Hz), 133.7, 143.3 (d, J = 12.1 Hz), 144.3 (d, J = 12.8 Hz), 154.7 (d, J = 249.8 Hz), 155.5.

[1713] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 251 [MH]<sup>+</sup>, 100).

[1714] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.25분.

### 3-(클로로메틸)-N-에틸-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SMA 44096

[1716] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml) 중 (2-에틸아미노-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄을 **SMA 44090**(278mg, 1.11 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(1.60ml, 22.1 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)로 희석시키고 나서, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-N-에틸-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SMA 44096**을 황색 고체로서 수득하였다(348 mg, 정량적 수율).



### **SMA 44096**

[1718] MW: 305.22; 수율: 정량적; 황색 고체; Mp(°C): 226.6 (dec.).

[1719] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.45 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.75 (q, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.58 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH), 7.82 (d, 1H, J = 11.6 Hz, ArH), 8.43 (s, 1H, ArH).

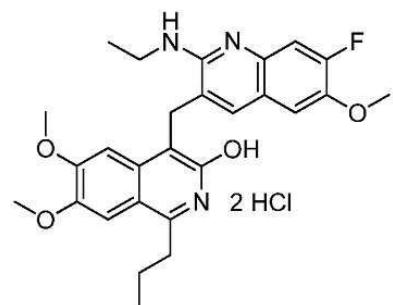
[1720] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.7, 39.0, 41.9, 57.2, 105.9 (d, J = 24.9 Hz), 112.1 (d, J = 3.0 Hz), 119.5 (d, J = 2.2 Hz), 123.0 (d, J = 3.0 Hz), 132.4 (d, J = 11.3 Hz), 143.3, 148.3 (d, J = 12.0 Hz), 151.67, 157.2 (d, J = 257.3 Hz).

[1721] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 271 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 38), 269 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100).

[1722] HPLC: XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.19분.

[1723] 4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 70

[1724] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(15ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(184mg, 0.744 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-N-에틸-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SMA 44096(227mg, 0.744 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.75ml, 1.50 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 155°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 이어서, 상기 마이크로파 바이알을 냉육 속에서 냉각시키고, 고체를 여과시킨 후, 냉 THF(20ml)로 세척하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(50ml) 속에 장입시켰다. 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 2차 정제에 의해 4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 갈색 83mg을 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(1.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 70을 황색 고체로서 수득하였다(96mg, 수율 23%).



**70**

[1725] MW: 552.47; 수율: 23%; 황색 고체; Mp(°C): 215.8 (dec.).

[1726] R<sub>f</sub> : 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5, 유리 염기).

[1727] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.54 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.91-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30-3.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (q, 2H, J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.75-7.80 (m, 2H, 2xArH).

[1728] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.9, 14.2, 24.7, 27.0, 33.6, 39.2, 56.9, 57.0, 57.4, 102.6, 105.6 (d, J = 24.2 Hz), 106.0, 109.9, 111.6 (d, J = 3.1 Hz), 119.3, 119.7, 123.4, 131.3 (d, J = 11.3 Hz), 138.8, 141.6, 148.0 (d, J = 12.0 Hz), 152.18, 152.5, 152.9, 155.0, 156.4 (d, J = 255.5 Hz), 160.04.

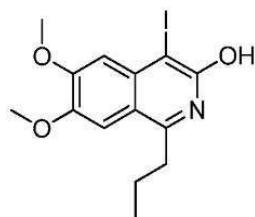
[1729] MS-ESI m/z (상대 강도): 480 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1730] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.47분, 피크 면적 99.6%.

[1732] 4-((2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 71  
의 제조

[1733] 4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 CCH 42098-1

[1734] 자석 교반기가 장착된 100mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>3</sub>CN(20mℓ) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(2.00g, 8.09 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 1수화물(1.50g, 7.89 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, N-아이오도숙신이미드(1.82g, 8.09 mmol)를 격렬한 교반 하에 첨가하였다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 물 50mℓ 중 NaHCO<sub>3</sub>(2.0g)의 냉 용액에 천천히 붓고, 고체를 여과 후, 물(50mℓ)로 세척하고 나서, 진공 하에 하룻밤 건조시켜 4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 CCH 42098-1을 갈색 고체로서 수득하였다(2.35g, 수율 78%).



### CCH 42098-1

[1735] MW: 373.19; 수율: 78%; 갈색 고체.

[1736] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.10 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.84–1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.14 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (s, 1H, ArH), 7.07 (s, 1H, ArH), OH는 관찰되지 않음.

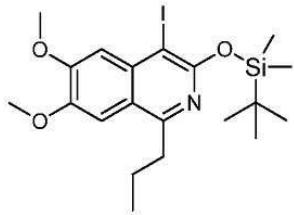
[1737] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.0, 23.2, 32.7, 56.0, 56.2, 103.0, 108.4, 112.5, 143.1, 147.6, 150.5, 156.6, 159.4, 1xC 관찰되지 않음.

[1738] MS-ESI m/z (상대 강도): 374 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1739] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.29분.

### 3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)-4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린 CCH 42098-2

[1740] 자석 교반기가 장착된 50mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16mℓ) 중 4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 CCH 42098-1(0.60g, 1.61 mmol) 및 다이아이소프로필아미노메틸-폴리스테아렌 수지(3 mmol/g, 0.80g, 2.40 mmol)의 혼합물에 tert-뷰틸클로로다이메틸실란(267mg, 1.77 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안, 이어서 환류 하에 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 그 여과액을 염수(5mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)-4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린 CCH 42098-2를 회백색 고체로서 수득하였다(0.65g, 수율 83%).

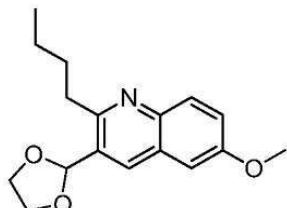
**CCH 42098-2**

[1743]

[1744] MW: 487.45; 수율: 83%; 회백색 고체; Mp(°C): 193.1 (dec.).

[1745] R<sub>f</sub>: 0.3 (사이클로헥산:EtOAc = 95:5).[1746] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.38 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.02-1.09 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.89-1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02-3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH).[1747] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): -4.1 (2xC), 14.2, 18.2, 21.5, 25.9 (3xC), 36.1, 56.0 (2xC), 103.7, 109.7, 119.1, 138.0, 148.1, 153.8, 157.0, 157.7, 1xC 관찰되지 않음.2-뷰틸-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-6-메톡시퀴놀린 SMA 44042

[1749] 자석 교반기가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 건조 THF(27mL) 중 2-클로로-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-6-메톡시퀴놀린 SMA 44002(1.41g, 5.31 mmol)의 용액에 Fe(acac)<sub>3</sub>(197mg, 0.547 mmol)의 첨가에 이어서 n-뷰틸마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0M, 12.4mL, 24.8 mmol)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 이 혼합물을 70°C에서 5시간 동안 교반하고 나서, 실온까지 냉각시키고, 물(10mL)로 반응중지시켰다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 2-뷰틸-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-6-메톡시퀴놀린 SMA 44042를 주황색 오일로서 수득하였다(867mg, 수율 57%).

**SMA 44042**

[1750]

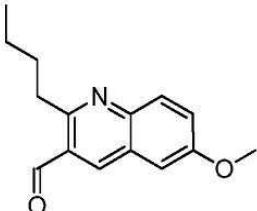
[1751] MW: 287.35; 수율: 57%; 주황색 오일.

[1752] R<sub>f</sub> = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 95:5).[1753] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.94-0.96 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.00-3.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11-4.19 (m, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 6.13 (s, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.33-7.36 (m, 1H, ArH), 7.91-7.95 (m, 1H, ArH), 8.21-8.22 (m, 1H, ArH).[1754] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.0, 23.0, 31.9, 35.3, 55.4, 65.3 (2xC), 101.2, 105.5, 122.3, 127.2, 129.4, 130.0, 132.7, 144.0, 157.3, 158.7.[1755] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 288 [MH]<sup>+</sup> (100).

[1756] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 4.11분.

[1757] 2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44044

[1758] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(20ml) 중 2-뷰틸-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-6-메톡시퀴놀린 **SMA 44042**(847mg, 2.95 mmol)의 용액에 12N 수성 HCl 용액(5.0ml, 60.0 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤, 이어서 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거한 후, 중성 pH로 될 때까지 10N 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 잔류물을 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml) 중에 장입시키고, 유기층을 단리시킨 후, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 100:0 내지 98:2)에 의한 정제에 의해 2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SMA 44044**를 주황색 고체로서 수득하였다(583mg, 수율 81%).



**SMA 44044**

[1760] MW: 243.30; 수율: 81%; 주황색 고체; Mp(°C): 86.5.

[1761] Rf : 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 98:2).

[1762] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.96–1.01 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45–1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72–1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30–3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.16–7.17 (m, 1H, ArH), 7.46 (d, 1H, J = 9.3 Hz, ArH), 7.98 (d, 1H, J = 9.3 Hz, ArH), 8.51 (s, 1H, ArH), 10.39 (s, 1H, CHO).

[1763] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 13.9, 22.8, 32.6, 35.7, 55.6, 106.0, 125.3, 127.0, 127.7, 130.3, 140.1, 145.7, 157.9, 160.0, 191.2.

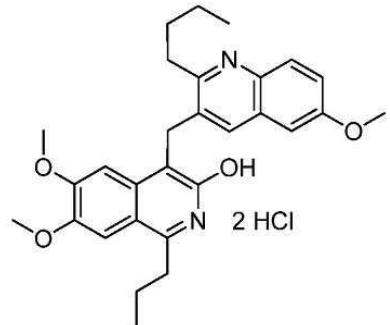
[1764] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 244 [MH]<sup>+</sup> (100).

[1765] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.49분.

[1766] 4-((2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 71

[1767] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 -105°C에서 새롭게 증류된 건조 THF(4ml) 중에서 3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)-4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린 CCH 42098-2(200mg, 0.41 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi(헥산류 중 1.6M, 0.40ml, 0.64 mmol)를 적가하고, 이 반응 혼합물을 -105°C에서 15분 동안 교반한 후, 건조 THF(1ml) 중 2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SMA 44044**(100mg, 0.41 mmol)의 용액을 신속하게 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 -105°C에서 교반하고 나서 5% 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액(5ml)을 첨가하고, 이 매질을 실온까지 가온시켰다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 66:34)에 의한 정제에 의해 황색 고체 120mg을 얻었다. 이 고체(120mg, 245 μmol)를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml) 중에 용해시킨 후, TFA(0.6ml) 및 트라이틸실란(60μl, 372 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합

물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(5mL)으로 중화시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(5mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 4-((2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 황색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-((2-뷰틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **71**을 담갈색 고체로서 수득하였다(54mg, 수율 24%).

**71**

[1768]

[1769] MW: 547.51; 수율: 24%; 담갈색 고체; Mp(°C): 227.4 (dec.)

[1770]

R<sub>f</sub>: 0.2 (EtOAc:MeOH = 95:5, 유리 염기).

[1771]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.08 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.19 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.69 (섹스튜플렛, 2H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.95–2.05 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.32–3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.46–3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.47 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH), 7.62–7.67 (m, 2H, 2xArH), 7.75 (d, 1H, J = 9.6 Hz, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH).

[1772]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.1, 14.3, 24.0, 24.7, 27.9, 32.2, 33.0, 33.6, 56.8, 57.0, 57.4, 103.0, 106.2, 107.2, 111.6, 119.8, 122.0, 128.2, 130.9, 133.6, 133.8, 141.3, 143.5, 151.9, 152.3, 155.3, 158.6, 159.9, 161.4.

[1773]

MS-ESI m/z (상대 강도): 475 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1774]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.68분, 피크 면적 99.5%.

[1775]

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 **72**의 제조

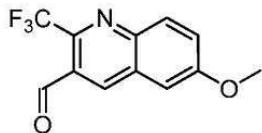
[1776]

6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 47010**

[1777]

자석 교반기가 장착된 50mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 N,N-다이메틸아세트아마이드(13.6mL) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(1.50g, 6.77 mmol)의 용액에 다이브로모다이플루오로메탄(1.30mL, 14.23 mmol) 및 Cu(2.58g, 40.60 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 100°C에서 교반하고 나서 150°C에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해서 교반하고, 이 셀라이트 플러그를 EtOAc(50mL)로 세척하였다. 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하

에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 47010**을 갈색 고체로서 수득하였다(536mg, 수율 31%).



### **SLA 47010**

[1779] MW: 255.19; 수율: 31%; 갈색 고체; Mp(°C): 114.9

[1780] Rf : 0.2 (사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 75:25).

[1781]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.25 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz, ArH), 7.59 (dd,  $J$  = 9.3 및 2.7 Hz, ArH), 8.16 (d, 1H,  $J$  = 9.3 Hz, ArH), 8.82 (s, 1H, ArH), 10.50–10.52 (m, 1H, CHO).

[1782]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 53.8, 106.0, 121.8 (q,  $J$  = 273.3 Hz), 126.4, 126.7, 129.5, 131.5, 137.8, 143.8 (q,  $J$  = 273.3 Hz), 144.0, 160.16, 187.9–188.0 (m).

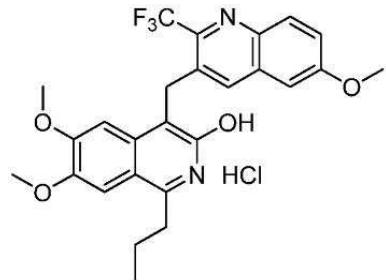
[1783] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 256 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1784] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 5.76분.

[1785] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 72

[1786] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서 -105°C에서 새롭게 증발된 건조 THF(4ml) 중 3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린 **CCH 42098-2**(200mg, 0.41 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi(헥산류 1.6M, 0.30ml, 0.48 mmol)를 적가하고, 이 반응 혼합물을 15분 동안 -105°C에서 교반한 후 건조 THF(1ml) 중 6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 47010**(105mg, 0.41 mmol)의 용액을 신속하게 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -105°C에서 1시간 동안 교반하고 나서 5% 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액(5ml)을 첨가하여 반응중지시키고, 이 매질을 실온까지 가온시켰다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 66:34)에 의한 정제에 의해 황색 고체 187mg을 얻었다 이 고체(120mg, 대략 200  $\mu\text{mol}$ )를 이어서 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3ml) 중에 용해시킨 후 TFA(0.6ml) 및 트라이틸실란(60 $\mu\text{l}$ , 372  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액(5ml)으로 중화시킨 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30ml)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(5ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$  = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 담갈색 고체를 얻었다. 이 고체를 칼럼 크로마토그래피(RP18, 용리액  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$  = 100:0 내지 40:60)에 의해 정제시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(2ml) 중 0.5M HCl 중에 용해시키고, 건조 상태로 농축시켰다. 최종적으로, MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ 로부터의 재결정화에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 72를 담갈색 고체로서 수득하였다(9mg,

수율 4%).



72

[1787]

[1788] MW: 522.94; 수율: 4%; 담갈색 고체; Mp(°C): 258.7 (dec.).

[1789]

R<sub>f</sub>: 0.2 (EtOAc:MeOH = 95:5, 유리 염기).

[1790]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD:CDCl<sub>3</sub> = 1:1, δ): 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.96–2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 7.40–7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[1791]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD:CDCl<sub>3</sub> = 1:1, δ): 13.8, 22.6, 25.8, 33.0, 55.5, 55.7, 55.8, 100.4, 104.7, 105.1, 108.2, 122.5 (q, J = 251.1 Hz), 123.3, 130.2, 130.5, 135.2, 137.7, 140.2, 142.0, 142.4, 147.8, 153.1, 155.1, 155.4, 159.1, 1xC는 관찰되지 않음.

[1792]

MS-ESI m/z (상대 강도): 475 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1793]

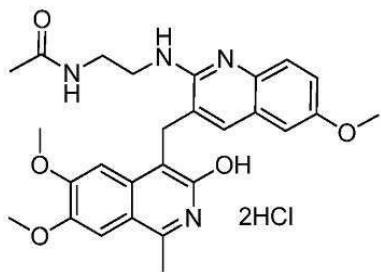
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 5.60분, 피크 면적 95.1%.

[1794]

N-(2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 73의 제조

[1795]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 N-(2-(3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 SLA 41176(115mg, 0.33 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH18060(73mg, 0.33 mmol)에 이어서 2N 수성 LiOH 용액(0.33ml, 0.66 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 대비 90:10)에 의한 정제에 의해 N-(2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시킨 후, MeOH(2ml) 중 0.49M HCl을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜, N-(2-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 73을 황색 고체로서 수득하였다(19.5 mg, 수율 10%).



73

[1796]

[1797] MW: 563.47; 수율: 10%; 황색 고체; Mp(°C): 160.4.

[1798]

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.59–3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.15 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.39 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.2 Hz, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 8.00 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[1799]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 17.4, 22.4, 27.0, 39.0, 43.5, 56.3, 56.9, 57.4, 102.4, 106.2, 109.4, 109.4, 119.9, 123.6, 123.9, 124.4, 131.3, 139.4, 141.2, 152.0, 152.9, 158.9, 159.9, 175.8, 3xC 관찰되지 않음.

[1800]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 491 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1801]

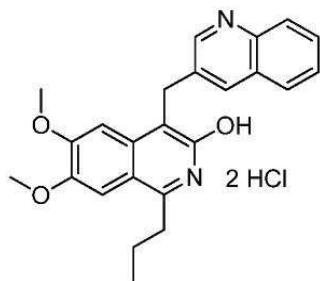
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.63분, 피크 면적 98.6%.

[1802]

#### 6,7-다이메톡시-1-프로필-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 74의 제조

[1803]

자석 교반기가 장착된 25mL 등근 바닥 플라스크 속에서 -105°C에서 새롭게 증발된 건조 THF(4mL) 중 3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-아이오도-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린 CCH 42098-2(497mg, 1.02 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi(헥산류 중 1.6M, 0.79mL, 1.26 mmol)을 적가하고, 이 반응 혼합물을 -105°C에서 10분 동안 교반하고 나서, *n*-BuLi의 다른 부분(헥산류 중 1.6M, 0.79mL, 1.26 mmol)을 적가하고, -105°C에서 5분 동안 계속 교반한 후, 건조 THF(1mL) 중 3-퀴놀린카복스알데하이드(165mg, 1.05 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -105°C에서 1시간 동안 교반하고 나서, 5% 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액(5mL)을 첨가하여 반응중지시키고, 이 매질을 실온까지 가온시켰다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 황색 고체 45mg를 얻었다. 이 고체(45mg, 111 μmol)를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시킨 후 TFA(0.29mL) 및 트라이틸실란(21μL, 130 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서, 트라이틸실란의 다른 부분(160μL, 0.99 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하고, 이어서 1.5시간 동안 환류 하에 교반하였다. 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축 후, 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(5mL)으로 중화시킨 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(5mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 새로운 정제에 의해 6,7-다이메톡시-1-프로필-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.4M HCl 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 교반하여 6,7-다이메톡시-1-프로필-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드 74를 담황색 고체로서 수득하였다(10mg, 수율 21%).

**74**

[1804]

[1805] MW: 461.38; 수율: 21%; 담황색 고체; Mp(°C): 239.8 (dec.).

[1806]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD:CDCl<sub>3</sub> = 1:1, δ): 1.14 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.92–2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38 (t, 2H, J = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.92–7.97 (m, 1H, ArH), 8.10–8.15 (m, 1H, ArH), 8.24 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.32 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 8.95 (s, 1H, ArH), 9.27 (s, 1H, ArH).

[1807]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD:CDCl<sub>3</sub> = 1:1, δ): 14.6, 24.7, 28.9, 33.8, 57.3, 58.0, 102.7, 105.9, 119.1, 121.6, 130.3, 130.4, 131.8, 135.3, 136.2, 138.0, 141.0, 146.2, 146.7, 152.0, 154.3, 159.9, 2xC 관찰되지 않음.

[1808]

MS-ESI m/z (상대 강도): 389 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1809]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.85분, 피크 면적 96.8%.

[1810]

(2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)(3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메타논 다이하이드로클로라이드 **75**의 제조

[1811]

4-브로모-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 SMA 44070

[1812]

자석 교반기가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 아세트산(27mL) 중 6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 CCH 18060(603mg, 2.75 mmol)의 용액에 브롬(0.15mL, 2.92 mmol)을 적가하고, 아 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 이어서 여과하고, 아세트산(20mL), EtOAc(30mL), Et<sub>2</sub>O(4x7mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(55mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(15mL)로 세척하고, 최종적으로, H<sub>2</sub>O(10mL)로 세척하였다. 진공 하에 건조 후, 황색 고체를 얻었다 (718mg). 이 고체(500mg, 1.68 mmol)를 자석 교반기가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 아세톤(20mL) 중에서 용해시킨 후 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(550mg, 1.69 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, MeI(1.0mL, 16.06 mmol)를 첨가한 후, 이 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. SiO<sub>2</sub>(3.0g)의 교반 후, 잔류물을 여과하고, 사이클로헥산:EtOAc = 90:10의 혼합물로 수회(목적으로 하는 생성물이 모두 용리될 때까지) 세척하였다. 이어서, 여과액을 40°C에서 진공 하에 농축시켜 4-브로모-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 SMA 44070을 황색 고체로서 수득하였다(139mg, 수율 23%).

**SMA 44070**

[1813]

[1814] MW: 312.16; 수율: 23%; 황색 고체; Mp(°C): 202.3.

- [1815]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.33 (s, 1H, ArH).
- [1816]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.9, 54.4, 56.0, 56.1, 98.0, 103.8, 104.0, 120.1, 134.8, 148.2, 152.7, 153.8, 155.0.
- [1817] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 314 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 50), 312 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 50).
- [1818] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.54분.
- [1819] (2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)(3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메타논 75
- [1820] 자석 교반기가 장착된 25mL 등근 바닥 플라스크 속에서 -105°C에서 새롭게 증발된 건조 THF(10mL) 중 4-브로모-3,6,7-트라이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린 SMA 44070(242mg, 775 μmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi(헥산류 중 1.6M, 0.56mL, 0.90 mmol)를 적가하고, 이 반응 혼합물을 -105°C에서 15분 동안 교반하고 나서, *n*-BuLi의 나머지 부분(헥산류 중 1.6M, 0.60mL, 0.96 mmol)을 적가하고, -105°C에서 10분 동안 계속 교반한 후 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(172mg, 776 μmol)를 신속하게 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -105°C에서 1시간 동안 교반하고 나서, 5% 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액(5mL)을 첨가하여 반응중지시켰다, 이 매질을 실온까지 가온시켰다. THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 의해 황색 고체 51mg(14%)을 얻었다.
- [1821] i) 고체(51mg, 112 μmol)를 이어서 자석 교반기가 장착된 25mL 등근 바닥 플라스크 속에서 0°C에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL) 중에 용해시킨 후, 데스 마틴 폐리오디난(57mg, 134 μmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이 매체를 실온에 도달하도록 방치하였다. 이 혼합물을 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)로 희석시키고 나서, 셀라이트를 통해서 여과 후, 유기 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(10mL), 염수(10mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 75:25)에 의한 정제에 의해 담황색 고체 32mg(63%)을 얻었다.
- [1822] ii) 고체(32mg, 71 μmol)를 이어서 자석 교반기가 장착된 10mL 마이크로파 바이알 속에서 THF(3mL) 중에 용해시킨 후, 에틸아민(THF 중 2.0M, 1.0mL, 2.0 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 회발물을 진공 하에 40°C에서 제거하고, 이어서 잔류물을 6N 수성 HCl 용액에 장입시키고, 이 용액을 110°C에서 1시간 동안 교반하고 나서, 실온까지 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5(30mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mL)로 세척하고 나서, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 의해 (2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)(3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메타논을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 등근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.4M HCl 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 교반하여 (2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)(3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-4-일)메타논 다이하이드로클로라이드 75를 연주황색 고체로서 수득하였다(10mg, 전체 수율 2%).

**75**

[1823]

[1824] MW: 520.40; 수율: 2%; 연주황색 고체; Mp(°C): 240.9 (dec.).

[1825]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.51 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (q, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.22 (s, 1H, ArH), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.43 (d, 1H, J = 2.5 Hz, ArH), 7.55 (dd, 1H, J = 2.5 및 9.2 Hz, ArH), 7.99 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH).

[1826]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.9, 17.8, 38.8, 56.5, 56.7, 56.9, 102.3, 105.9, 111.4, 112.3, 116.4, 119.9, 122.3, 123.1, 127.5, 133.9, 141.0, 149.5, 150.2, 152.1, 155.0, 158.9, 159.8, 195.8, 1xC 관찰되지 않음.

[1827]

MS-ESI m/z (상대 강도): 448 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1828]

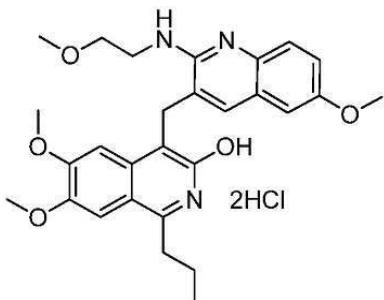
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.86분, 피크 면적 98.1%.

[1829]

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 76의 제조

[1830]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(312mg, 1.3 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 47064B(400mg, 1.3 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.26ml, 2.52 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1,5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml) 중에 장입시키고, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O:TFA= 100:0:0.05 내지 50:50:0.05)에 의해 한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 76을 갈색 고체로서 수득하였다(39.5mg, 수율 5%).

**76**

[1831]

[1832] MW: 564.50; 수율: 5%; 갈색 고체; Mp(°C): 204.1.

[1833]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.17 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.95–2.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.41–3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86–3.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02–4.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.36 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, ArH), 7.75 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, ArH), 8.34 (s, 1H, ArH).

[1834]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.2, 24.7, 27.4, 33.6, 44.2, 56.4, 56.9, 57.3, 59.5, 72.3, 102.3, 105.8, 109.5, 119.7, 123.6, 123.8, 124.6, 130.9, 140.0, 141.6, 151.7, 153.2, 154.5, 158.9, 159.6, 3xC 관찰되지 않음.

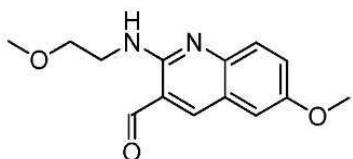
[1835]  $\text{MS-ESI m/z}$  (상대 강도): 492 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1836] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50$  mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.47분, 퍼크 면적 99.9%.

[1837] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시)-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로 클로라이드 77의 제조

[1838] 6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 47060

[1839] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(8ml) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드 (1.5g, 6.8 mmol)의 교반 용액에 2-메톡시에틸아민(11.82ml, 135.0 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 THF(8ml) 중에 장입시킨 후 6N 수성 HCl 용액을, pH = 2가 될 때까지 첨가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화시키고 추가로 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200ml)로 추출하고, 염수(20ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제 후, 증발 및 건조에 의해, 6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 47060을 황색 고체로서 수득하였다(1.30g, 수율 73%).



### SLA 47060

[1841] MW: 260.29; 수율: 73%; 황색 고체; Mp(°C): 88.0.

[1842]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64–3.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75–3.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.16 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz, ArH), 7.33 (dd, 1H,  $J = 3.0$  및 9.3 Hz, ArH), 7.55 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz, ArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 9.97 (s, 1H, CHO).

[1843]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 41.3, 56.1, 59.0, 72.2, 108.2, 119.0, 123.8, 126.8, 128.2, 147.7, 149.1, 155.0, 156.6, 194.9.

[1844]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 261 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1845] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50$  mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.43분.

[1846] (6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 47064A

[1847] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(34ml) 중 6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 47060(0.895g, 3.4 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.13g, 3.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 후, 빙욕 중에서 냉각시키고 나서 1N 수성 HCl 용액(10ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 그 온도에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 추출하고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 47064A를 황색 오일로서 수득하였다(0.90g, 수율 100%).



### SLA 47064A

[1848]

MW: 262.30; 수율: 100%; 황색 오일.

[1850]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.05 (브로드 s, 1H, NH 또는 OH), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65-3.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76-3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.82 (브로드 s, 1H, NH or OH), 6.90 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.20 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.1 Hz, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.63 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH).

[1851]

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 40.9, 55.5, 58.8, 63.8, 71.6, 106.6, 120.6, 122.3, 123.3, 127.5, 134.4, 143.0, 154.7, 154.8.

[1852]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 263 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1853]

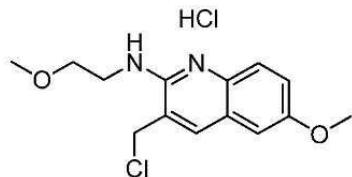
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.33분.

[1854]

3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 47064B

[1855]

자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml) 중 (6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 47064A(0.90g, 3.43 mmol)의 교반 용액에 SOCl<sub>2</sub>(4.98 ml, 68.6 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-메톡시-N-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 47064를 황색 고체로서 수득하였다(1.13g, 100%).



### SLA 47064B

[1856]

MW: 317.21; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 170.6.

[1858]

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66-3.76 (m, 4H, 2XCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, 1H, J = 3.0 Hz, ArH), 7.17 (dd, 1H, J = 3.0 및 9.0 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH),

7.77 (s, 1H, ArH).

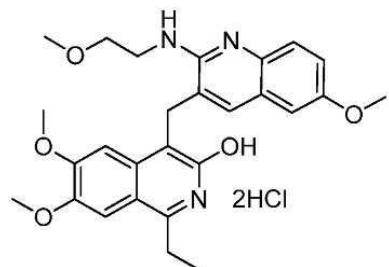
[1859]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 41.9, 56.0, 59.0, 63.1, 72.4, 107.9, 121.4, 125.0, 125.1, 127.4, 135.4, 143.8, 156.3, 156.4.

[1860]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 283 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 38), 281 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100).

[1861] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.38분.

[1862] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시)-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 77

[1863] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(13mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 47022(215mg, 0.92 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SLA 47064B(292mg, 0.92 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(0.92mℓ, 1.84 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 후, THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mℓ)로 추출하고 나서, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(RP 18, 용리액  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:TFA = 100:0:0.05$  내지 50:50:0.05)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(RP 18, 용리액  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:TFA = 100:0:0.05$  내지 66:34:0.05)에 의한 새로운 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올(mg)을 수득하였다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 77을 갈색 고체로서 수득하였다(61mg, 수율 12%).



**77**

[1864] MW: 550.47; 수율: 12%; 갈색 고체; Mp(°C): 212.3.

[1866]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.53 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.39-3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83-3.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93-3.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.20-7.22 (m, 1H, ArH), 7.37 (dd, 1H,  $J = 2.5$  및 9.2 Hz, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.85 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, ArH).

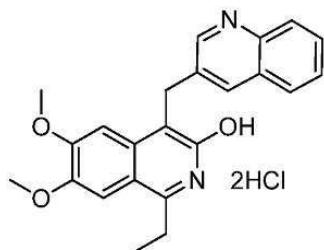
[1867]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.6, 25.4, 27.4, 44.3, 56.4, 56.9, 57.3, 59.5, 72.0, 102.3, 105.7, 109.5, 117.9, 119.7, 123.6, 123.8, 124.8, 130.9, 140.0, 141.7, 151.6, 153.2, 154.4, 155.5, 158.9, 159.6, 1xC 관찰되지 않음.

[1868]  $\text{MS-ESI m/z}$  (상대 강도): 478 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1869] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.16분, 피크 면적 99.0%.

[1870] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 78의 제조

[1871] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 47022 (436mg, 1.9 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47064B(400mg, 1.9 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.90ml, 3.80 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)에 장입시키고, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 78을 황색 고체로서 수득하였다(87.5mg, 수율 10%).

**78**

[1872] MW: 447.35; 수율: 10%; 황색 고체; Mp(°C): 268.2.

[1874] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.52 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.31-3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40-3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.95 (dd, 1H, J = 7.5 및 7.5 Hz, ArH), 8.16 (dd, 1H, J = 8.2 및 8.2 Hz, ArH), 8.23-8.27 (m, 2H, 2xArH), 8.93 (s, 1H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH).

[1875] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.6, 25.5, 28.5, 56.9, 57.3, 102.8, 105.7, 118.1, 121.4, 130.2, 130.5, 131.5, 133.2, 135.9, 138.1, 140.9, 146.4, 146.6, 152.0, 159.9, (3xC 관찰되지 않음).

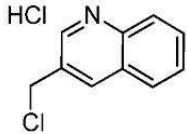
[1876] MS-ESI m/z (상대 강도): 375 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1877] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.53분, 피크 면적 99.9%.

[1878] 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 79의 제조[1879] 3-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47074B

[1880] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(60ml) 중 퀴놀린-3-카브알데하이드(1.00g, 6.36 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.24g, 6.36 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 추출하고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 퀴놀린-3-일메탄을 SLA 47074A를 황색 오일로서 얻었다(1.06g, 100% 초과). 이 오일(1.056g, 6.6 mmol)을 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40ml) 중에 용해시킨 후, SOCl<sub>2</sub>(9.62ml,

133.3 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 **SLA 47074B**를 황색 고체로서 수득하였다(1.20g, 수율 85%).



### **SLA 47074B**

[1881] MW: 214.09; 수율: 85%; 황색 고체; Mp(°C): 155.2.

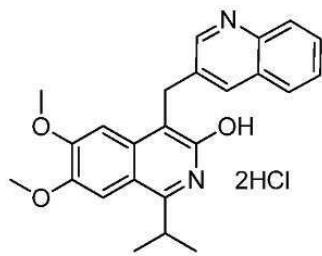
[1883] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.99–8.05 (m, 1H, ArH), 8.18–8.24 (m, 1H, ArH), 8.28 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 8.37 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 9.30 (d, 1H, J = 1.5 Hz, ArH), 9.39 (d, 1H, J = 1.5 Hz, ArH).

[1884] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 180 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 32), 178 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100).

[1885] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.38분.

[1886] 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **79**

[1887] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(13mℓ) 중 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 **SIL 32164**(462mg, 1.87 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 **SLA 47064B**(400mg, 1.87 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.87mℓ, 3.74 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ) 중에 장입시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2mℓ) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-(퀴놀린-3-일메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **79**를 황색 고체로서 수득하였다(76mg, 수율 9%).



**79**

[1888] MW: 461.38; 수율: 9%; 황색 고체; Mp(°C): 200.2.

[1890] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.63 (d, 6H, J = 6.9 Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.24–4.29 (m, 1H, CH), 4.92–4.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 7.95 (dd, 1H, J = 7.5 및 7.0 Hz, ArH), 8.15 (dd, 1H, J = 7.5 및 8.1 Hz, ArH), 8.28 (dd, 2H, J = 7.0 및 8.1 Hz, 2xArH), 9.00 (s, 1H, ArH), 9.30 (s, 1H, ArH).

[1891] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 21.4 (2xC), 28.6, 30.8, 57.0, 57.6, 102.9, 105.6, 105.8, 111.9, 118.6, 121.3,

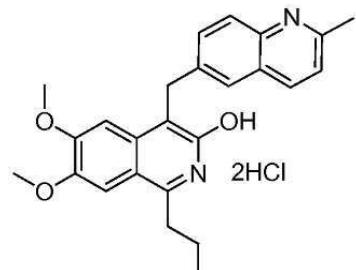
130.3, 130.5, 131.6, 135.1, 136.0, 137.9, 141.4, 146.5, 146.7, 152.3, 158.9, 160.1.

[1892] MS-ESI m/z (상대 강도): 389 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1893] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.70분, 피크 면적 99.9%.

6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 80의 제조

[1895] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(434mg, 1.75 mmol)의 용액에 6-(클로로메틸)-2-메틸퀴놀린하이드로클로라이드 SLA 47080B(400mg, 1.75 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.75ml, 3.50 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)에 장입시키고, 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 새로운 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.49M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 80을 황색 고체로서 수득하였다(28mg, 수율 3%).



**80**

[1896] MW: 475.41; 수율: 3%; 황색 고체; Mp(°C): 201.0.

[1898]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.14 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.92–2.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.39 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.80 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.90(d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 8.12 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 8.20 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 8.92 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, ArH).

[1899]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.2, 20.8, 24.6, 31.3, 33.5, 56.9, 57.2, 103.3, 105.9, 113.9, 119.4, 121.4, 125.1, 128.5, 128.9, 136.9, 138.0, 141.1, 142.3, 147.3, 152.0, 152.2, 154.5, 158.9, 159.5.

[1900] MS-ESI m/z (상대 강도): 403 ( $[\text{MH}]^+$ , 82), 202 (100).

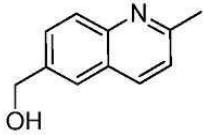
[1901] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.78분, 피크 면적 97.2%.

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 81의 제조

(2-메틸퀴놀린-6-일)메탄올 SLA 47080A

[1904] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(60ml) 중 2-메틸퀴놀린-6-카브알데하이드(1.00g,

5.8 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.221g, 5.8 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(10mℓ)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mℓ)로 추출하고 나서, 염수(20mℓ)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 (2-메틸퀴놀린-6-일)메탄올 SLA 47080A를 황색 오일로서 수득하였다(1.056g, 정량적).



### SLA 47080A

[1905] MW: 173.21; 수율: 100%; 황색 오일.

[1907] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.60 (브로드 s, 1H, OH), 2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.63 (dd, 1H, J = 2.1 및 8.7 Hz, ArH), 7.72–7.74 (m, 1H, ArH), 7.96–8.02 (m, 2H, 2xArH).

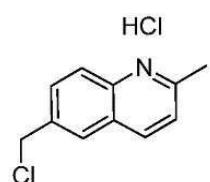
[1908] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 25.2, 64.9, 122.2, 124.8, 126.3, 128.7, 128.8, 136.1, 138.4, 147.4, 158.9.

[1909] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 174 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1910] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.39분.

[1911] 6-(클로로메틸)-2-메틸퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47080B

[1912] 자석 교반기가 장착된 100mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mℓ) 중 (2-메틸퀴놀린-6-일)메탄올 SLA 47080A(0.973g, 5.62 mmol)의 교반 용액에 SOCl<sub>2</sub>(8.15mℓ, 112 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mℓ) 중에 장입시킨 후, 40℃에서 진공 하에 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 6-(클로로메틸)-2-메틸퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47080B를 황색 고체로서 수득하였다(1.30g, 정량적).



### SLA 47080B

[1913] MW: 228.12; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 134.0.

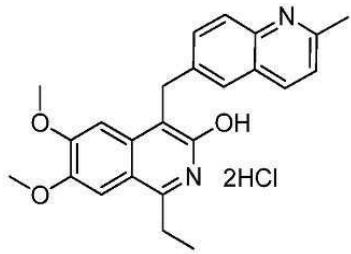
[1914] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 194 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 34), 192 ([MH]<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100).

[1915] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.30분.

[1916] 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 81

[1917] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(13mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 47022(409mg, 1.7 mmol)의 용액에 6-(클로로메틸)-2-메틸퀴놀린하이드로클로라이드 SLA 47080B(400mg, 1.7 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.75mℓ, 3.5 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ)에 장

입시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 93:7)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 93:7)에 의한 새로운 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{MeOH}(2\text{mL})$  중에 용해시킨 후  $\text{MeOH}$  중 0.149M  $\text{HCl}$  용액(2.0mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜, 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **81**을 황색 고체로서 수득하였다(66mg, 수율 8%).

**81**

[1919]

**[1920]** MW: 461.38; 수율: 8%; 황색 고체; Mp(°C): 198.1.

[1921]

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.53 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.81 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 8.05 (s, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 8.92 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, ArH).

[1922]

<sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 14.6, 20.8, 25.4, 31.2, 56.9, 57.2, 103.4, 105.8, 113.6, 119.2, 121.4, 125.1, 128.5, 128.9, 136.9, 138.0, 141.2, 142.2, 147.3, 151.9, 152.2, 155.9, 159.0, 159.6.

[1923]

MS-ESI m/z (상대 강도): 389 ( $[\text{MH}]^+$ , 56), 195 (100).

[1924]

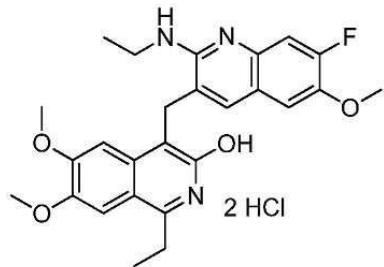
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.43분, 피크 면적 97.3%.

[1925]

1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **82**

[1926]

자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(10mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 **SLA 28136**(114mg, 0.49 mmol)의 교반 용액에 3-(클로로메틸)-N-에틸-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 **SMA 44096**(149mg, 0.49 mmol)를 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성  $\text{LiOH}$  용액(0.49mℓ, 0.98 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 155°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mℓ)에 장입시켰다. 유기 용액을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 100:0$  내지 95:5)에 의한 정제에 의해 1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 16mg을 갈색 고체로서 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mℓ) 중에 용해시키고 나서,  $\text{MeOH}$  중 0.49M  $\text{HCl}$  용액(0.5mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **82**를 황색 고체로서 수득하였다(19mg, 수율 7%).

**82**

[1927]

[1928] MW: 538.44; 수율: 7%; 황색 고체; Mp(°C): 178.1 (dec.)

[1929]

R<sub>f</sub> : 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5, 유리 염기).

[1930]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.51–1.56 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.33–3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (q, 2H, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, J = 7.2 Hz, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.75 (d, 1H, J = 11.6 Hz, ArH), 7.73–7.84 (m, 1H, ArH).

[1931]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.9, 14.7, 25.5, 27.1, 39.3, 57.0, 57.1, 57.5, 102.7, 105.5, 105.8, 110.1, 111.7, 118.7, 119.7, 123.6, 131.3 (d, J = 11.4 Hz), 139.2, 141.7, 148.0 (d, J = 12.0 Hz), 152.0, 152.9, 156.0, 156.4 (d, J = 255.3 Hz), 159.9, 1xC는 관찰되지 않음.

[1932]

MS-ESI m/z (상대 강도): 466 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1933]

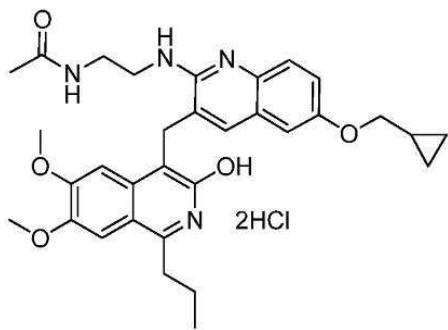
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.26분, 피크 면적 96.1%.

[1934]

N-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-((3-하이드록시)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **83**의 제조

[1935]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO **35134**(151mg, 0.6 mmol)의 용액에 N-(2-(3-(클로로메틸)-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일아미노)에틸)-아세트아마이드 하이드로클로라이드 **SLA 47096B**(235mg, 0.6 mmol)를 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.612ml, 1.2 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 시킨 후, THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)에 장입시켰다. 유기 용액을 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 의해 N-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-((3-하이드록시)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 N-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-((3-하이드록시)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **83**을 갈색 고체로서 수득하였다(41mg, 수율 11%).

**83**

[1936]

[1937] MW: 631.59; 수율: 11%; 갈색 고체; Mp(°C): 210.6.

[1938]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.29–0.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.56–0.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (t, 3H, J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.28–1.35 (m, 1H, CH), 1.96–2.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.41–3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60–3.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.86–3.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.11–7.15 (m, 2H, 2xArH), 7.38 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 8.02 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH).

[1939]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.5, 3.5, 10.9, 14.2, 22.5, 24.7, 27.1, 33.6, 39.0, 43.5, 56.9, 57.5, 74.4, 102.7, 106.0, 109.9, 110.2, 119.2, 119.9, 123.9, 124.0, 124.3, 124.5, 131.2, 139.4, 141.7, 152.1, 152.9, 154.9, 158.3, 160.0, 175.7.

[1940]

MS-ESI m/z (상대 강도): 559 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1941]

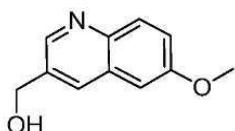
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.68분, 피크 면적 95.5%.

[1942]

6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 **84**의 제조(6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **SLA 47088A**

[1944]

자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(50ml) 중 6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(1.00g, 5.3 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.20g, 5.3 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 냉욕 중에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액(12ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 15분 동안 교반 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 추출하고, 염수(20ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)에 의한 정제에 의해 (6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 **SLA 47088A**를 황색 고체로서 수득하였다(0.49g, 수율 49%).

**SLA 47088A**

[1945]

[1946] MW: 189.21; 수율: 49%; 황색 고체; Mp(°C): 169.1.

[1947]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.48 (브로드 s, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.30 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.0 Hz, ArH), 7.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.98 (d, 1H, J = 1.5

Hz, ArH), 8.64 (d, 1H,  $J$  = 1.5 Hz, ArH).

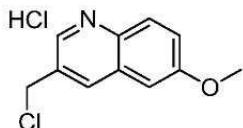
[1948]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 55.5, 62.8, 105.2, 122.1, 129.0, 130.3, 132.6, 134.1, 143.6, 147.5, 158.0.

[1949]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 190 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1950]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.83분.

[1951] 3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47088B

[1952] 자석 교반기가 장착된 100ml 등근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25ml) 중 (6-메톡시퀴놀린-3-일)메탄올 SLA 47088A(0.476g, 2.5 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (3.65ml, 50.4 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 놓축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47088B를 황색 고체로서 수득하였다(0.60g, 수율 98%).



**SLA 47088B**

[1953] MW: 244.12; 수율: 98%; 황색 고체; Mp(°C): 178.5.

[1955]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 4.07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.75 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz, ArH), 7.83 (dd, 1H,  $J$  = 2.7 및 9.3 Hz, ArH), 8.22 (d, 1H,  $J$  = 9.3 Hz, ArH), 9.17 (s, 1H, ArH), 9.19 (s, 1H, ArH).

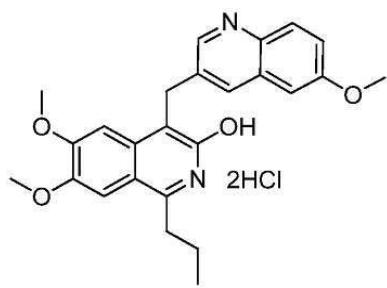
[1956]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 42.4, 57.0, 107.7, 122.9, 130.0, 132.5, 134.5, 134.7, 142.9, 145.8, 162.3.

[1957]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 210 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 34), 208 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100).

[1958]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.55분.

[1959] 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 84

[1960] 자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35134(316mg, 1.3 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47088B(265mg, 1.1 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.3ml, 2.6 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 그 후 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml)에 장입시키고, 염수(10ml)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 94:6)에 의한 정제에 의해 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 89mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 등근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.149M HCl 용액(3.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 84를 갈색 고체로서 수득하였다(93mg, 수율 17%).

**84**

[1961]

[1962] MW: 491.41; 수율: 17%; 갈색 고체; Mp(°C): 220.0.

[1963]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.13 (t, 3H, J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90-1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.36-3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.75 (d, 1H, J = 9.7 Hz, ArH), 8.15 (d, 1H, J = 9.7 Hz, ArH), 8.75 (s, 1H, ArH), 9.07 (s, 1H, ArH).

[1964]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.0, 24.6, 28.8, 33.3, 56.9, 56.9, 57.3, 102.4, 105.9, 107.2, 112.4, 118.8, 122.7, 129.1, 132.6, 133.9, 135.8, 141.1, 142.9, 144.5, 149.9, 151.6, 154.2, 159.2, 162.1.

[1965]

MS-ESI m/z (상대 강도): 419 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1966]

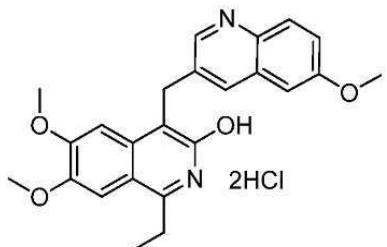
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.85분, 피크 면적 96.2%.

[1967]

1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **85**의 제조

[1968]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(13ml) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 28136(288mg, 1.18 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)-6-메톡시퀴놀린 하이드로클로라이드 SLA 47088B(275mg, 1.18 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(1.20ml, 2.40 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)로 추출하고 나서, 염수(10ml)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 94:6)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(RP 18, 용리액 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O = 100:0 내지 34:66)에 의한 새로운 정제에 의해 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시킨 후 MeOH 중 0.149M HCl 용액(3.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드 **85**를 갈색 고체로서 수득하였다(46.5mg, 수율 8%).

**85**

[1969]

[1970] MW: 477.38; 수율: 8%; 갈색 고체; Mp(°C): 220.2 (dec.).

[1971]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.53 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.46 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.98 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>),

4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.77 (d, 1H, J = 9.4 Hz, ArH), 8.16 (d, 1H, J = 9.4 Hz, ArH), 8.75 (s, 1H, ArH), 9.08 (s, 1H, ArH).

[1972] <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.6, 25.5, 28.6, 56.9, 56.9, 57.4, 102.8, 105.8, 107.2, 118.9, 122.7, 129.2, 132.1, 132.6, 133.9, 135.5, 140.2, 141.1, 143.0, 152.2, 152.7, 156.1, 159.9, 162.1.

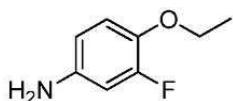
[1973] MS-ESI m/z (상대 강도): 405 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1974] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.58분, 피크 면적 99.6%.

[1975] 4-((6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 디아하이드로클로라이드 86의 제조

#### 4-에톡시-3-플루오로아닐린 SMA 44094

[1977] 자석 교반기가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조 DMF(60mL) 중 4-아미노-2-플루오로페놀(2.15g, 16.9 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.6g, 25.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 후, 브로모에탄(1.5mL, 20.3 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 실온에서 7시간 동안 교반하고, 건조상태로 농축시키고 나서, 이 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)와 물(20mL) 간에 분별시켰다. 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 88:12)에 의한 정제에 의해 4-에톡시-3-플루오로아닐린 SMA 44094를 갈색 오일로서 수득하였다(480mg, 수율 18%).



#### **SMA 44094**

[1979] MW: 155.17; 수율: 18%; 갈색 오일.

[1980] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.45 (브로드 s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.01 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.33–6.37 (m, 1H, ArH), 6.46 (dd, 1H, J = 2.7 및 12.7 Hz, ArH), 6.79 (dd, 1H, J = 8.9 및 8.9 Hz, ArH).

[1981] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 15.0, 66.5, 104.1 (d, J = 21.8 Hz), 110.4 (d, J = 3.0 Hz), 118.0 (d, J = 3.8 Hz), 139.2 (d, J = 11.3 Hz), 141.3 (d, J = 9.8 Hz), 153.9 (d, J = 244.5 Hz).

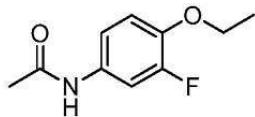
[1982] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 156 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[1983] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 1.83분.

#### N-(4-에톡시-3-플루오로페닐)아세트아마이드 SMA 44098

[1985] 자석 교반기가 장착된 50mL 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL) 중 4-에톡시-3-플루오로아닐린 SMA 44094(464mg, 2.99 mmol)의 용액에 DIEA(2.0mL, 12 mmol), DMAP(87mg, 0.7 mmol) 및 무수 아세트산(1.7mL, 18 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액을 이어서 더욱 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석시키고 나서, 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다.

칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 50:50)에 의한 정제에 의해 *N*-(4-에톡시-3-플루오로페닐)아세트아마이드 **SMA 44098**을 베이지색 고체로서 수득하였다(242mg, 수율 41%).



### **SMA 44098**

[1986] MW: 197.21; 수율: 41%; 베이지색 고체; Mp(°C): 127.4.

[1988]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.42 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.08 (q, 2H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 (dd, 1H,  $J$  = 8.9 및 8.9 Hz, ArH), 7.07–7.10 (m, 1H, ArH), 7.29 (브로드 s, 1H, NH), 7.40 (dd, 1H,  $J$  = 2.5 및 12.8 Hz, ArH).

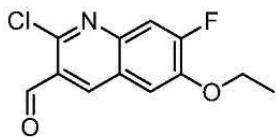
[1989]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.0, 23.5, 64.6, 108.5 (d,  $J$  = 22.6 Hz), 114.6, 114.8 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 130.6 (d,  $J$  = 9.1 Hz), 142.8 (d,  $J$  = 10.6 Hz), 151.7 (d,  $J$  = 245.3 Hz), 167.3.

[1990] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 198 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[1991] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.37분.

[1992] 2-클로로-6-에톡시-7-플루오로퀴놀린-3-카브알데하이드 **SMA 44100**

[1993]  $\text{POCl}_3$ (0.77mℓ, 8.32 mmol)를 자석 교반기가 장착된 2mℓ 마이크로파 바이알 속에서 0°C에서  $\text{DMF}$ (0.23mℓ, 2.95 mmol)에  $\text{N}_2$  하에 적가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후, *N*-(4-에톡시-3-플루오로페닐)아세트아마이드 **SMA 44098**(232mg, 1.18 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 120°C에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 엘음-물(10mℓ)의 혼합물에 붓고, 10N 수성  $\text{NaOH}$  용액( $\text{pH} = 12$ )으로 염기성화한 후,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (80mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액 사이클로헥산: $\text{EtOAc}$  = 100:0 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 2-클로로-6-에톡시-7-플루오로-퀴놀린-3-카브알데하이드 **SMA 44100**을 황색 고체로서 수득하였다(119mg, 수율 40%).



### **SMA 44100**

[1995] MW: 253.66; 수율: 40%; 황색 고체.

[1996]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.56 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (q, 2H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.28 (d, 1H,  $J$  = 8.7 Hz, ArH), 7.70 (d, 1H,  $J$  = 11.4 Hz, ArH), 8.61 (s, 1H, ArH), 10.53 (s, 1H, CHO).

[1997]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.4, 65.2, 109.1 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 113.6 (d,  $J$  = 18.9 Hz), 124.5, 125.9 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 138.1, 145.9 (d,  $J$  = 12.8 Hz), 148.9 (d,  $J$  = 13.6 Hz), 157.4 (d,  $J$  = 261.9 Hz), 189.1, 1xC 관찰되지 않음.

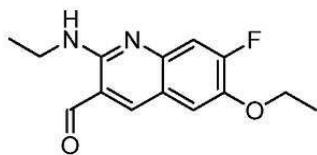
[1998] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 256 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 38), 254 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100).

[1999] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT =

3.22분.

[2000] 6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44102

[2001] 자석 교반기가 장착된 10mℓ 마이크로파 바이알 속에서 에틸아민(THF 중 2.0M, 2.20mℓ, 4.40 mmol) 중 2-클로로-6-에톡시-7-플루오로퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44100(110mg, 0.43 mmol)의 용액에 150℃에서 3.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40℃에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl = 50:50(10mℓ)의 혼합물에 장입시키고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. THF를 이어서 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 10N 수성 NaOH 용액(pH = 8)으로 염기성화한 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mℓ)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 90:10)에 의한 정제에 의해 6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44102를 황색 고체로서 수득하였다(63mg, 수율 56%).



**SMA 44102**

[2003] MW: 262.28; 수율: 56%; 황색 고체.

[2004] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.53 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.58–3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.01 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.32 (d, 1H, J = 12.7 Hz, ArH), 7.91 (br, s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, ArH), 9.92 (s, 1H, CHO).

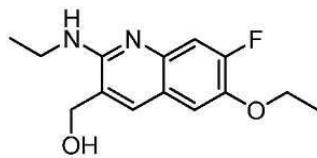
[2005] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.6, 14.7, 35.4, 64.9, 110.2 (d, J = 4.5 Hz), 111.8 (d, J = 18.9 Hz), 116.4 (d, J = 2.2 Hz), 118.4, 144.4 (d, J = 13.6 Hz), 146.5, 147.8 (d, J = 12.8 Hz), 154.3, 158.0 (d, J = 258.1 Hz), 192.7.

[2006] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 263 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2007] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.22분.

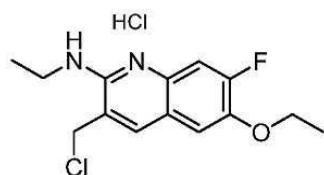
[2008] ((6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메탄올 SMA 44104

[2009] 자석 교반기가 장착된 25mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(10mℓ) 중 6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-카브알데하이드 SMA 44102(63mg, 0.24 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(11mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 0℃까지 냉각시키고, 6N 수성 HCl 용액(5mℓ)으로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 후, 10N 수성 NaOH로 pH = 12로 염기성화하였다. 이어서 THF를 40℃에서 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mℓ)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40℃에서 진공 하에 농축시켜 (6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메탄올 SMA 44104를 분홍색 고체(61mg, 수율 96%)로서 수득하였다.

**SMA 44104**

[2010]

[2011] MW: 264.30; 수율: 96%; 분홍색 고체.

[2012]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.49 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.49–3.53 (m, 3H, OH 및  $\text{CH}_2$ ), 4.08 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.42 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.71 (브로드 s, 1H, NH), 6.69 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH), 6.77 (s, 1H, ArH), 7.31 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz, ArH).[2013]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.7, 14.8, 35.9, 63.7, 65.1, 109.8 (d,  $J = 2.2$  Hz), 111.1 (d,  $J = 18.9$  Hz), 119.3 (d,  $J = 1.5$  Hz), 121.2 (d,  $J = 3.0$  Hz), 133.7, 143.1 (d,  $J = 12.1$  Hz), 143.4 (d,  $J = 12.8$  Hz), 154.9 (d,  $J = 250.5$  Hz), 155.6.[2014] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 265  $[\text{MH}]^+$  (100).[2015] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50$  mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 2.09분.3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸-7-플루오로퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SMA 44106[2017] 자석 교반기가 장착된 25ml 등근 바닥 플라스크 속에서  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml) 중 (6-에톡시-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메탄을 SMA 44104(61mg, 0.23 mmol)의 용액에  $\text{SOCl}_2$ (0.33ml, 4.56 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 이어서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 농축시키고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml) 중에 장입시킨 후, 건조 상태로 도로 농축시켜(3회 행함), 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸-7-플루오로퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SMA 44106을 갈색 고체로서 수득하였다(88mg, 수율 100% 초과).**SMA 44106**

[2018]

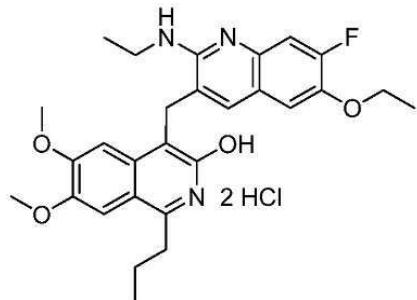
[2019] MW: 319.20; 수율: 100% 초과; 갈색 고체.

[2020]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.45 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.25 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.57 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH), 7.77 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz, ArH), 8.40 (s, 1H, ArH).[2021]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 13.7, 14.8, 38.9, 41.9, 66.5, 105.9 (d,  $J = 24.9$  Hz), 112.9 (d,  $J = 3.8$  Hz), 119.5 (d,  $J = 2.2$  Hz), 123.0 (d,  $J = 3.0$  Hz), 132.4 (d,  $J = 12.1$  Hz), 143.3, 147.6 (d,  $J = 12.8$  Hz), 151.7, 157.4 (d,  $J = 256.6$  Hz).[2022] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 285 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 38), 283 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100).[2023] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50$  mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT =

2.35분.

[2024] 4-((6-에톡시)-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 **86**

[2025] 자석 교반기가 장착된 10mL 마이크로파 바이알 속에서 THF(5mL) 중 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 RBO 35142(55mg, 222 μmol)의 교반 용액에 MeOH(0.5mL) 중 3-(클로로메틸)-6-에톡시-N-에틸-7-플루오로퀴놀린-2-아민하이드로클로라이드 SMA 44106(76mg, 238 μmol)의 용액을 실온에서 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(240 μL, 480 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 155°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF 및 MeOH를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL) 중에 장입시켰다. 유기 용액을 염수(10mL)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 EtOAc:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 96:4)에 의한 새로운 정제에 의해 4-((6-에톡시)-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올을 갈색 고체로서 수득하였다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10mL 둑근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.49M HCl 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 40°C에서 진공 하에 놓축시켜 4-((6-에톡시)-2-(에틸아미노)-7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 **86**을 갈색 고체로서 수득하였다(15mg, 수율 12%).



**86**

[2026] MW: 566.49; 수율: 12%; 갈색 고체; Mp(°C): 180.3 (dec.)

[2027]  $R_f$  : 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5, 유리 염기).

[2028]  $^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.15 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.41 (t, 3H,  $J$  = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.54 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.91–2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.36 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.79 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05–4.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.79 (d, 1H,  $J$  = 11.6 Hz, ArH).

[2029]  $^{13}\text{C-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, δ): 13.8, 14.2, 14.8, 24.6, 27.4, 33.5, 39.2, 56.8, 57.3, 66.4, 102.1, 105.6 (d,  $J$  = 24.3 Hz), 105.8, 110.1, 112.5, 118.1, 119.7 (d,  $J$  = 12.2 Hz), 124.0, 131.2 (d,  $J$  = 11.2 Hz), 139.4, 141.7, 147.2 (d,  $J$  = 12.2 Hz), 151.4, 152.9, 154.0, 154.7, 156.6 (d,  $J$  = 254.7 Hz), 159.5.

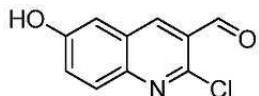
[2030]  $\text{MS-ESI } m/z$  (상대 강도): 494 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2031] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.75분, 피크 면적 97.6%.

[2032] N-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **87**의 제조

[2034] 2-클로로-6-하이드록시퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 47016

[2035] 자석 교반기가 장착된 500mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(180mℓ) 중 2-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(5.27g, 23.8 mmol)의 교반 용약에 BBr<sub>3</sub>(71.3mℓ, 71.3 mmol) 0℃에서 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 물/얼음 혼합물에 적가하고, 얻어진 고체를 여과 후, 진공 하에 건조 시켜 2-클로로-6-하이드록시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 47016**을 황색 고체로서 수득하였다(3.14g, 수율 64%).

**SLA 47016**

[2036] MW: 207.61; 수율: 64%; 황색 고체; Mp(℃): 170.0.

[2038] <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ): 4.50 (br s, 1H, OH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.51 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.89 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.77 (s, 1H, ArH), 10.34 (s, 1H, CHO).

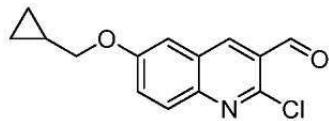
[2039] <sup>13</sup>C-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ): 110.3, 126.2, 128.0, 128.6, 139.5, 143.7, 145.4, 156.8, 189.6, 1xC 관찰되지 않음.

[2040] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 208 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2041] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.28분.

[2042] 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-3-카브알데하이드 SLA 47086

[2043] 자석 교반기가 장착된 50mℓ 둥근 바닥 플라스크 속에서 건조 DMF(30mℓ) 중 2-클로로-6-하이드록시퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 47016**(1.00g, 4.8 mmol), 탄산세슘(3.14g, 9.6 mmol) 및 (브로모메틸)사이클로프로판(0.94mℓ, 9.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. DMF를 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ) 중에 장입시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 사이클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 95:5)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 95:5)에 의한 새로운 정제에 의해 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-3-카브알데하이드 **SLA 47086**을 담갈색 고체로서 수득하였다(513mg, 수율 41%).

**SLA 47086**

[2044] MW: 261.70; 수율: 41%; 갈색 고체; Mp(℃): 182.1.

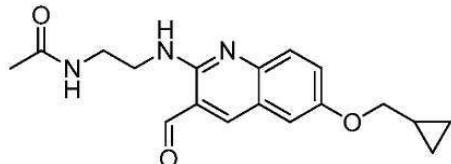
[2046] MS-ESI m/z (상대 강도): 262 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2047] HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 3.39분, 피크 면적 99.9%.

[2048] N-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-포르밀퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 47092

[2049] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(15mℓ) 중 2-클로로-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-

3-카브알데하이드 **SLA 47086**(770mg, 2.94 mmol)의 교반 용액에 *N*-(2-아미노에틸)아세트아마이드(1.202g, 11.8 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 6시간 동안 160°C에서 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발물을 40°C에서 진공 하에 제거하고, 얻어진 황색 오일을 THF:1N 수성 HCl = 1:1(50mL)의 혼합물에 장입시키고 나서, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 이어서 10N 수성 NaOH 용액으로 중화시켰다. 그 후, THF를 증발시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜 *N*-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-포르밀퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 47092**를 황색 고체로서 수득하였다(365 mg, 수율 38%).



### **SLA 47092**

[2050] MW: 327.38; 수율: 38%; 황색 고체; Mp(°C): 185.4.

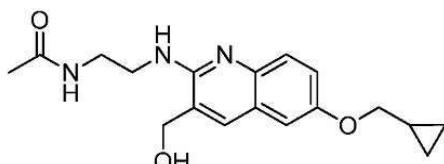
[2051] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.39–0.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.66–0.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25–1.36 (m, 1H, CH), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50–3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76–3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (d, 2H, J = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.00 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.41 (dd, 1H, J = 2.8 및 9.2 Hz, ArH), 7.45 (s, 1H, NH), 7.57 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.15(s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, ArH), 9.97 (s, 1H, CHO).

[2052] MS-ESI m/z (% 상대 강도): 328 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2053] HPLC: 방법 B(5분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 2.18분.

[2054] *N*-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-(하이드록시메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 47096A**

[2055] 자석 교반기가 장착된 50mL 등근 바닥 플라스크 속에서 THF(10mL) 중 *N*-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-포르밀퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 47092**(0.35g, 1.1 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.04g, 1.1 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 1N 수성 HCl 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 2N 수성 NaOH 용액으로 pH = 9로 염기성화하였다. THF를 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mL)로 추출하고 나서, 염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켜, *N*-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-(하이드록시메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 **SLA 47096A**를 황색 오일로서 수득하였다(0.39g, 정량적 수율).



### **SLA 47096A**

[2056] MW: 329.39; 수율: 100%; 황색 오일.

[2057] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.34–0.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.63–0.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25–1.43 (m, 1H, CH), 1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.41–3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65–3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (d, 2H, J = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (d, 1H, J = 2.7 Hz, ArH), 7.21 (dd, 1H, J = 2.7 및 9.1 Hz, ArH), 7.45 (s, 1H, ArH), 7.55 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH) (NH 및 OH는 관찰되지 않음).

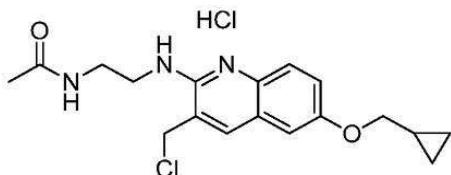
[2060]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.2, 3.2, 10.1, 23.1, 40.8, 42.4, 63.3, 73.2, 107.9, 121.3, 122.6, 123.6, 126.6, 134.8, 142.5, 154.4, 155.5, 170.9.

[2061]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 330 ( $[\text{MH}]^+$ , 100).

[2062]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 3.79분.

[2063]  $N$ -(2-(3-(클로로메틸)-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 SLA 47096B

[2064] 자석 교반기가 장착된 25mℓ 등근 바닥 플라스크 속에서 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11mℓ) 중  $N$ -(2-(사이클로프로필메톡시)-3-(하이드록시메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 SLA 47096A(0.374g, 1.1 mmol)의 교반 용액에  $\text{SOCl}_2$ (1.65mℓ, 22.7 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 나서 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 놓축시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mℓ) 중에 장입시킨 후, 40°C에서 진공 하에 건조 상태로 도로 놓축시켜(3회 행함),  $N$ -(2-(3-(클로로메틸)-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 SLA 47096B를 황색 고체로서 수득하였다(0.475g, 수율 100%).



### SLA 47096B

[2065] MW: 384.30; 수율: 100%; 황색 고체; Mp(°C): 162.5.

[2066]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 0.40–0.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.64–0.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30–1.33 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.53 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (t, 2H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.96 (d, 2H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.86 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.37 (d, 1H,  $J$  = 2.7 Hz, ArH), 7.47 (dd, 1H,  $J$  = 2.7 및 9.0 Hz, ArH), 8.04 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, ArH), 8.43 (s, 1H, ArH).

[2067]  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.6, 3.6, 11.0, 22.4, 38.7, 41.8, 43.0, 74.5, 110.7, 120.3, 123.7, 123.7, 125.2, 132.2, 143.8, 151.7, 158.5, 175.8.

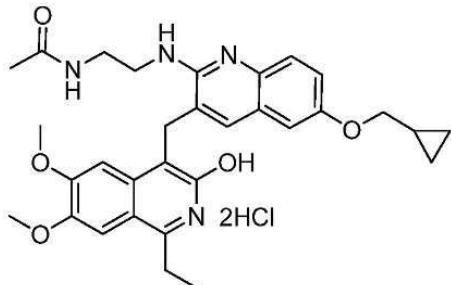
[2068]  $\text{MS-ESI m/z}$  (% 상대 강도): 350 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 36), 348 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100).

[2069]  $\text{HPLC}$ : 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18,  $4.5 \times 50\text{mm}$ , 모델 # 186003113), 검출 UV 214nm, RT = 4.25분.

[2070]  $N$ -(2-(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 87

[2071] 자석 교반기가 장착된 20mℓ 마이크로파 바이알 속에서 THF(13mℓ) 중 1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 SLA 47022(128mg, 0.55 mmol)의 용액에  $N$ -(2-(3-(클로로메틸)-6-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 SLA 47096B(211mg, 0.55 mmol) 및 2N 수성 LiOH 용액(0.55mℓ, 1.10 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, THF를 이어서 40°C에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mℓ)에 장입시키고, 염수(10mℓ)로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 놓축시켰다. 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$  내지 93:7)에 의한 정제에 이어서 칼럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:0$

내지 95:5)에 의한 새로운 정제에 의해 *N*-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 27mg을 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 MeOH(2ml) 중에 용해시키고 나서, MeOH 중 0.149M HCl 용액(2.0ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 *N*-(2-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **87**을 갈색 고체로서 수득하였다(28.9mg, 수율 8%).

**87**

[2073]

[2074] MW: 617.56; 수율: 8%; 갈색 고체; Mp(°C): 201.2.

[2075]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.29–0.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.56–0.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.20–1.25 (m, 1H, CH), 1.56 (t, 3H, J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.44–3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60–3.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (d, 2H, J = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.86–3.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 8.03 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[2076]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 3.5, 3.5, 10.9, 14.6, 22.5, 25.5, 27.1, 39.0, 43.5, 57.0, 57.5, 74.4, 102.7, 105.8, 110.0, 110.6, 117.5, 119.9, 123.9, 124.0, 124.3, 131.2, 139.4, 141.8, 152.2, 152.9, 156.1, 158.3, 160.0, 175.7, 1xC 관찰되지 않음.

[2077]

MS-ESI m/z (상대 강도): 545 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2078]

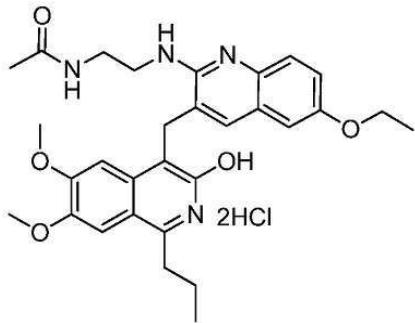
HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.61분, 피크 면적 97.4%.

[2079]

*N*-(2-(6-에톡시-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **88**의 제조

[2080]

자석 교반기가 장착된 20ml 마이크로파 바이알 속에서 THF(10ml) 중 *N*-(2-(3-(클로로메틸)-6-에톡시퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 하이드로클로라이드 **SMA 44092**(231mg, 0.65 mmol)의 교반 용액에 6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 **RBO 35134**(159mg, 0.65 mmol)을 첨가하고 나서 2N 수성 LiOH 용액(0.65ml, 1.29 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 160°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1(150ml)로 희석시키고 나서, 염수(20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 40°C에서 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 내지 93:7)에 의한 정제에 의해 *N*-(2-(6-에톡시-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드를 얻었다. 이 유리 염기를 자석 교반기가 장착된 10ml 둥근 바닥 플라스크 속에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중에 용해시킨 후, MeOH(2ml) 중 0.49M HCl을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고 나서, 40°C에서 진공 하에 농축시켜 *N*-(2-(6-에톡시-3-((3-하이드록시-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일아미노)에틸)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드 **88**을 황색 고체로서 수득하였다(25mg, 수율 6%).

**88**

[2081]

[2082] MW: 605.55; 수율: 6%; 황색 고체; Mp (°C): 164.7.

[2083]

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.18 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, 3H, J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.96–2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.43–3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.61–3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89–3.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94–3.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.35 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH).

[2084]

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ): 14.2, 14.9, 22.5, 24.7, 27.10, 33.7, 39.1, 43.5, 57.0, 57.6, 65.2, 102.9, 106.1, 109.9, 110.1, 119.5, 119.9, 123.9, 123.9, 124.1, 131.2, 139.2, 141.7, 152.2, 152.3, 152.8, 155.2, 158.14, 160.2, 175.8.

[2085]

MS-ESI m/z (% 상대 강도): 533 ([MH]<sup>+</sup>, 100).

[2086]

HPLC: 방법 B(10분), XBridge(상표명) 칼럼(5mm, C18, 4.5×50mm, 모델 # 186003113), 검출 UV 254nm, RT = 4.43분, 피크 면적 95.8%.

[2087]

### 실시예 2: 본 발명에 따른 화합물의 PDE10A 억제 활성

[2088]

#### 포스포다이에스테라제 검정

[2089]

PDE 검정은 균질한 시간 해상 형광 공명 에너지 전달(time-resolved fluorescence resonance energy transfer: TR-FRET) 기술(Perkin Elmer로부터의 LANCE(등록상표))에 기초한다. 이 경쟁 기반 검정법은 염료인 Alexa Fluor(등록상표) 647로 표지된 cAMP 특이적 항체인 바이오틴-cAMP 및 유로퓸으로 표지된 스트렙타비딘(Eu-SA)을 이용해서 포맷화된다. Eu-SA/바이오틴-cAMP/Alexa Fluor 647 표지된 항체의 착체가 형성됨에 따라서, 신호의 증가가 발생된다. PDE 활성이 있을 경우, 환식 뉴클레오타이드의 분해를 초래하여, 복합체는 형성되지 않고, 신호의 저감이 관찰된다.

[2090]

포스포다이에스테라제 검정법은 LANCE(등록상표) cAMP 키트(PerkinElmer)를 이용해서 개발되었다. 5mM HEPES, 0.1% BSA, 및 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4. PDE10A(BPS Bioscience)를 지니는 HBSS를 함유하는 이 검정 버퍼는, 200 pg/웰로 사용된다(단, 3200 pmole/분/μg의 특이적 활성은 이하의 검정 조건에 의함: 10mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM MnCl<sub>2</sub>, 200 μM cAMP, 2.5 kU 5' 뉴클레오타이да제, 37°C, 20분). 1 mmol/l 에틸렌다이아민테 트라아세트산(EDTA), 0.1% 소 혈청 알부민(BSA) 및 0.05% 아자이드화나트륨을 지니는 10 mmol/l Tris-HCl 버퍼 (pH 8.0) 염 용액이 공급된 바이오틴-cAMP 트레이서는 1/375의 희석액으로 이용된다. 이 검정 검출 혼합물을, LANCE Eu-W8044 표지된 스트렙타비딘 1/2250(0.9% 염화나트륨(NaCl), 0.1% BSA 및 0.05% 아자이드화나트륨을 지니는 50 mmol/l Tris-HCl 완충(pH 7.8) 염 용액으로 공급됨) 및 상기 Alexa Fluor(등록상표) 647-항 cAMP 항체 1/200(0.9% NaCl, 0.1% BSA, 및 0.05% 아자이드화나트륨을 지니는 50 mmol/l Tris-HCl 완충(pH 7.8) 염 용액으로 공급됨)을 함유하였다. 화학적 화합물을 DMSO(최종 농도 2% (v/v))에 용해시켰다.

[2091]

384-웰 플레이트에서, 2μl 억제제 및 3μl PDE를 웰에 첨가하고 나서 5μl 기질 바이오틴화 cAMP(1:5)의 첨가를

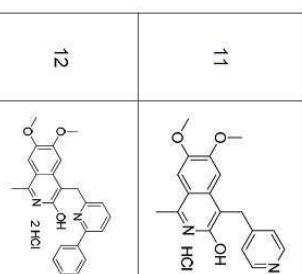
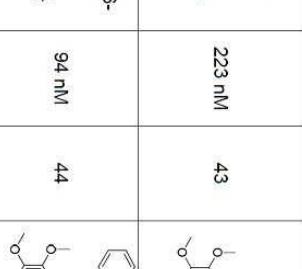
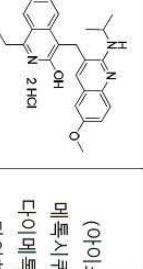
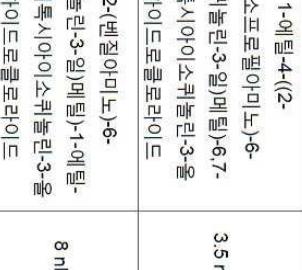
행하였다. 실온에서 60분 인큐베이션 후, 검정 검출 혼합물  $10\mu\text{l}$ 를 상기 검정 플레이트에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 신호는 EnVision(상표명)(PerkinElmer) 상에서 측정되었다.

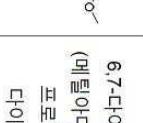
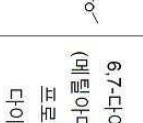
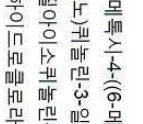
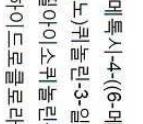
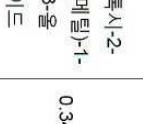
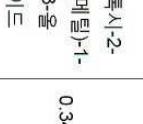
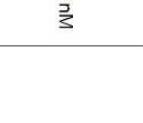
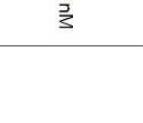
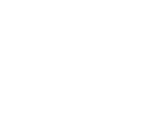
[2092] 그 결과는 이하의 표 1에 요약되어 있다.

표 1

본 발명의 화합물들에 대한 PDE10A 억제 활성							
화합물 번호	구조	명칭	PDE10A IC <sub>50</sub>	화합물 번호 (계속)	구조	명칭	PDE10A IC <sub>50</sub>
1		4-벤질-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	-	33		6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(6-메틸-2-(4-메틸아미노)퀴놀린-3-올)메틸아이소퀴놀린-3-올 2HCl	13 nM
2		4-(3,4-디아이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	-	34		6,7-다이메톡시-4-(6-메틸-2-(4-메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 2HCl	1.9 nM
3		4-(3,4-디아이메톡시벤질)-6,7-다이메톡시-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	-	35		4-((2-(에틸아미노)-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 2HCl	1.5 nM
4		6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(3-페녹시벤질아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	140 nM	36		4-(2-(다이메틸아미노)-6-메틸-3-일메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필-80-퀴놀린-3-올 2HCl	698 nM

5		6,7-다이메톡시-1-메틸-4-(4-페녹시벤질)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	-	37		6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-페녹시아이소퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아미노)퀴놀린-3-올 메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	6 nM
6		4-(다이벤조[b,e]퓨란-2-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	0.12 nM	38		6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	2.7 nM
7		4-(다이벤조[b,e]퓨란-2-일메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 프로필아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	0.5 nM	39		1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(메틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	1.6 nM
8		4-[(1',1'-바이페닐]-3-일메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	6710 nM	40		1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	0.4 nM
9		1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((4-메톡시-1-1-바이페닐)-3-일)메틸)-1-아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로라이드	10600 nM	41		4-((6-에틸-2-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-메톡시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	5 nM
10		4-((3'-아미노-1-1-바이페닐)-3-일)메틸-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	52 nM	42		1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(프로필아미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	0.5 nM

11		6,7-다이메틸시-1-메틸-4- (피리дин-4- 일메틸)아이소퀴놀린-3-올 하이드로클로로라이드	223 nM	43		1-에틸-4-(2- (아이소프로필아미노)-6- 메톡시퀴놀린-3(일)메틸)-6,7- 다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	3.5 nM
12		6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((6- 페닐피리딘-2- 일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	94 nM	44		4-(2-(벤질아미노)-6- 메톡시퀴놀린-3(일)메틸)-1-에틸- 6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	8 nM
13		6,7-다이메톡시-4-((6-(4- 메톡시페닐)피리딘-2-일)메틸)- 1-메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	50 nM	45		1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((6- 메톡시-2-(2,2,2- 트라이플루오로에틸아미노)퀴놀린- 3(일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	30 nM
14		4-(2,4-바이피리딘-6-일메틸)- 6,7-다이메톡시-1- 메틸아이소퀴놀린-3-올 트라이하이드로클로로라이드 트라이하이드로클로로라이드	100 nM	46		4-(6-에톡시-2- (에틸아미노)퀴놀린-3(일)메틸)-1- 아이소프로필-6,7- 다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	29 nM
15		6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((5- 페닐피리딘-3- 일)메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	97 nM	47		4-(2-(에틸아미노)-6- 메톡시퀴놀린-3(일)메틸)-1- 아이소프로필-6,7- 다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로로라이드	11 nM

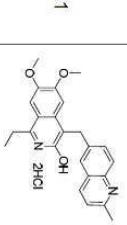
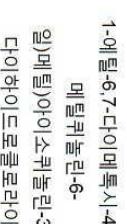
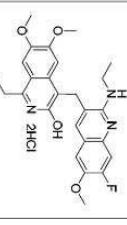
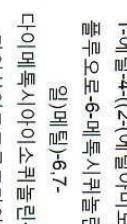
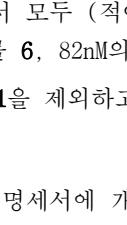
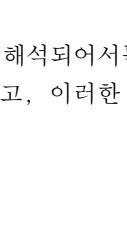
16		6,7-다이메톡시-4-((5-(4-메틸아이소쿼놀린-3-올)-1-메틸아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)-1-메틸아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)	69 nM	48		6,7-다이메톡시-4-((6-((4-메틸아이미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)	0.34 nM
17		6,7-다이메톡시-1-메틸-4-((나프탈렌-2-일메틸)아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)	14 nM	49		4-((6-에톡시-2-(에틸아이미노)퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드	4.6 nM
18		3,6,7-트ライ메톡시-1-메틸-4-((나프탈렌-2-일메틸)아이소쿼놀린-2-하이드로클로라이드)	1410 nM	50		4-((2-(에틸아이미노)-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드	0.28 nM
19		1-에틸-6,7-다이메톡시-4-((나프탈렌-2-일메틸)아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)	11 nM	51		1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아이미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-아이소프로필-6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸아이미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드	55 nM
20		6,7-다이메톡시-4-((나프탈렌-2-일메틸)-1-프로필아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)	34 nM	52		6,7-다이메톡시-4-((6-((4-프로필아이미노)퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소쿼놀린-3-올-2-하이드로클로라이드)	1.5 nM





31		1-에틸-6,7-다이메톡시-4((7-(디메틸아미노)메틸)옥솔로[4,5-에]퀴놀린-7-일)메틸아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	13 nM	63		4-((6-(디메틸아미노)메틸)옥솔로[4,5-에]퀴놀린-7-일)메틸-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	560 nM
32		6,7-다이메톡시-4((7-(dimethylamino)methyl)oxy)quinolin-7-일)메틸아이소퀴놀린-3-올 프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	4 nM	64		4-((6-(에틸아미노)메틸)옥솔로[4,5-에]퀴놀린-7-일)메틸-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	1.2 nM
65		4-(다이벤조[b,d]프린-2-일)메틸-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-아민하이드로클로라이드	967 nM	66		4-((2-에틸-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	16 nM
67		4-((2-((에틸아미노)메틸)아이소퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-에틸-6,7-(메톡시메틸)아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	1.8 nM	68		4-((2-아자이도-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-에틸-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	200 nM
69		N-(2-((3-((1-에틸-3-하이드록시-7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)-6-메톡시퀴놀린-2-일)아미노)에틸아세트아마이드 다이하이드로클로라이드	1.5 nM	70		4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올 다이하이드로클로라이드	2.4 nM

71		93 nM	72		445 nM
73		2.7 nM	74		6.1 nM
75		>1000 nM	76		2.3 nM
77		2.0 nM	78		27 nM
79		88 nM	80		3.2 nM

 <p><b>81</b></p> <p>1-에틸-6,7-다이메틸시-4-(2-메틸퀴놀린-6-일)메틸아이소퀴놀린-3-올다이하이드로클로라이드</p>	<p>7.5 nM</p> <p>82</p>	 <p><b>82</b></p> <p>1-에틸-4-((2-(에틸아미노)-7-플루오로-6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-3-올다이하이드로클로라이드</p>	<p>1.4 nM</p>
 <p><b>83</b></p> <p>N-(2-((6-((6-((2-hydroxy-2H-chloroquinolin-3-yl)amino)methyl)amino)ethyl)amino)-6-(2-hydroxy-2H-chloroquinolin-3-yl)heptane</p>	<p>10 nM</p> <p>84</p>	 <p><b>84</b></p> <p>6,7-다이메톡시-4-((6-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)-1-프로필아이소퀴놀린-3-올다이하이드로클로라이드</p>	<p>1.6 nM</p>
 <p><b>85</b></p> <p>N-(2-((6-((6-((2-hydroxy-2H-chloroquinolin-3-yl)amino)methyl)amino)ethyl)amino)-6-(2-hydroxy-2H-chloroquinolin-3-yl)heptane</p>	<p>0.4 nM</p> <p>86</p>	 <p><b>86</b></p> <p>4-((6-((6-((2-hydroxy-2H-chloroquinolin-3-yl)amino)methyl)amino)ethyl)amino)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-3-올다이하이드로클로라이드</p>	<p>0.3 nM</p>
 <p><b>87</b></p> <p>(사이클로프로필메톡시)-3-((1-에틸-3-하이드록시-6,7-다이메톡시아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노(에틸)아세트아마이드다이하이드로클로라이드</p>	<p>3.9 nM</p> <p>88</p>	 <p><b>88</b></p> <p>N-(2-((6-((6-((2-hydroxy-2H-chloroquinolin-3-yl)amino)methyl)amino)ethyl)amino)-6,7-다이메톡시-1-프로필아이소퀴놀린-4-일)메틸)퀴놀린-2-일)아미노(에틸)아세트아마이드다이하이드로클로라이드</p>	<p>1.8 nM</p>

[2101]

상기 화합물들은 또한 PDE1 내지 9 및 PDE11에 대한 그들의 활성에 대해서 테스트되었다. 가장 활성인 PDE10A 억제제는 PDE1 내지 3, PDE5 내지 9 및 PDE11에 대해서 모두 (적어도 100 내지 10000배) 선택적이다. 이들은 또한 (0.9nM의 IC<sub>50</sub>을 지니는 PDE4D3을 억제하는 화합물 6, 82nM의 IC<sub>50</sub>을 지니는 PDE4D3을 억제하는 화합물 31 및 280nM의 IC<sub>50</sub>을 지니는 PDE4D3을 억제하는 화합물 51을 제외하고) PDE4D3에 대비해서 PDE10A에 대해서 (적어도 15배) 선택적이다.

[2102]

(특히 공보이든지 혹은 과학적/저널 간행물이든지) 본 명세서에 개시된 각각의 및 모든 문헌은 모든 목적을 위하여 참조로 본 명세서에 병합된다.

[2103]

본 발명에 기재된 특정 실시형태의 상세는 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 각종 등가물 및 변형이 본 발명의 본질과 범위로부터 벗어나는 일 없이 행해질 수 있고, 이러한 등의 실시형태는 본 발명의 일부인 것으로 이해된다.

본 발명에 기재된 특정 실시형태의 상세는 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 각종 등가물 및 변형이 본 발명의 본질과 범위로부터 벗어나는 일 없이 행해질 수 있고, 이러한 등의 실시형태는 본 발명의 일부인 것으로 이해된다.