

명세서

발명의 명칭: 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 EZH1(Enhancer of zeste homolog 1) 및/또는 EZH2(Enhancer of zeste homolog 2) 활성의 저해 활성을 갖는 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 그 약리상 허용되는 염, 또는 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 염색체는 그 구성 성분인 DNA의 메틸화나 히스톤(히스톤 H2A, H2B, H3, H4)의 다양한 가감(아세틸화, 메틸화, 인산화, 유비퀴틴화 등)에 의해 그 고차 구조를 변화시킴으로써, 유전자의 복제나 전사를 역동적으로 제어하고 있다.
- [3] 일반적으로 히스톤 H3의 N말단으로부터 4번째 라이신의 트리메틸화(H3K4me3)는 전사를 활성화시키는 방향으로, 27번째 라이신의 트리메틸화(H3K27me3)는 전사를 억제하는 방향으로 기능하고, 전자는 트리소락스 복합체에 의해, 후자는 폴리콤 억제 복합체 2(Polycomb Repressive Complex 2, PRC2)에 의해 가감이 실시된다(*Cell* **2007**, 128, 735-745; *Nat. Rev. Cancer* **2010**, 10, 669-682).
- [4] 폴리콤 유전자군은 초파리의 배 발생을 제어하는 유전자로서 동정되고, 이들은 척추동물에서도 보존되고 있다(*Nat. Rev. Genet.* **2007**, 8, 9-22). 초파리에 있어서는 Enhancer of zeste 단백질이 PRC2의 H3K27 메틸화를 담당하는 촉매 서브유닛이고, EZH1(Enhancer of zeste homolog 1 (*Drosophila*))과 EZH2(Enhancer of zeste homolog 2 (*Drosophila*))는 함께 초파리 Enhancer of zeste의 포유류 호모로그이다(*EMBO J.* **1997**, 16, 3219-3232; *Mamm. Genome.* **1999**, 10, 311-314). EZH1과 EZH2의 효소 활성 도메인(SET 도메인)은 높은 상동성을 가지고 있고, 인간이나 마우스에서는 EZH1 또는 EZH2를 촉매 서브유닛으로 하는 2 종류의 PRC2(PRC2-EZH1, PRC2-EZH2)가 존재한다(*Mol. Cell* **2008**, 32, 491-502; *Mol. Cell* **2008**, 32, 503-518).
- [5] 배아 줄기세포(Embryonic stem cells, ES cells)에 있어서 EZH1과 EZH2는 협조적 또는 상보적으로 기능하고, ES 세포의 유지에 관여하고 있다(*Mol. Cell* **2008**, 32, 491-502). 또한 EZH1 및 EZH2는 모낭의 형성과 유지나, 메르켈 세포의 분화에 대해서도 협조적으로 작용하고, 양자는 조혈 줄기세포의 유지에도 중요하다는 것이 보고되어 있다(*Genes Dev.* **2011**, 25, 485-498; *EMBO J.* **2013**, 32, 1990-2000; *Blood* **2011**, 118, 6553-6561; *Cell Stem Cell* **2012**, 11, 649-662; *Cell Stem Cell* **2014**, 14, 68-80).

- [6] 지금까지 전립선암, 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 췌장암, 신장암, 두경부암을 포함하는 다수의 암종에서 EZH2의 발현 향진이 보고되어 있고, 이들 암 중에는 EZH2의 발현 향진과 예후 나쁨의 상관성이 보고되어 있는 것도 있다(*Nature* **2002**, 419, 624-629; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 11606-11611; *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2012**, 13, 3173-3178; *Clin. Cancer Res.* **2013**, 19, 6556-6565; *Cancer Cell* **2010**, 18, 185-197; *Hum. Pathol.* **2010**, 41, 1205-1209; *BMC Cancer* **2010**, 10, 524; *Cancer* **2012**, 118, 2858-2871; *Mutat. Res.* **2008**, 647, 21-29). 이와 같은 암 유래의 세포주에서 EZH2를 녹다운(knockdown)하면 세포 증식이 억제된다는 보고도 있으며(*Nature* **2002**, 419, 624-629; *Oncogene* **2009**, 28, 843-853), 또 EZH2를 상피계의 비암 세포주에서 과잉 발현시키면 침윤성이나 연관된 배지에서의 세포증식이 향진되는 등, 암의 특징적인 표현형이 나타나게 된다(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 11606-11611).
- [7] 여포성 림프종(Follicular lymphoma, FL)이나 여포 중심 B세포 타입(Follicular center B cell-type)의 미만성 대세포형 B세포성 림프종(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)에 있어서, EZH2의 641번째 티로신, 677번째 알라닌, 687번째 알라닌에 체세포 변이(Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G, A687V)가 발견되고, 이 변이에 의해 EZH2가 기능 향진해, 세포 내의 H3K27me3 가감량이 현저하게 증대하는 것이 보고되어 있다(*Nat. Genet.* **2010**, 42, 181-185; *FEBS Lett.* **2011**, 585, 3011-3014; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 109, 2989-2994; *FEBS Lett.* **2012**, 586, 3448-3451). EZH2의 효소 활성을 특이적으로 저해하는 화합물은 이와 같은 EZH2에 체세포 변이가 일어난 암 세포주의 증식을 *in vitro*, *in vivo* (제노그래프트 모델)에서 함께 억제한다(*Nature* **2012**, 492, 108-112; *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 890-896).
- [8] 이 점에서 EZH2의 녹다운이나 효소 활성 저해는, EZH2의 발현 향진이나 체세포 변이가 일어나 있는 암의 치료에 유용하다고 판단된다.
- [9] EZH2의 세포암화에 관한 지견은 다수 존재하지만, EZH1과 세포암화의 관련성에 대해서는 지금까지 거의 해석이 이루어져 있지 않다. 그러나 최근, PRC2를 전반적으로 저해하면 MLL-AF9 융합 유전자에 의해 야기되는 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)의 진행이 억제되지만, EZH2만을 저해해서는 그 억제가 충분하지 않은 것이 밝혀졌다(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 109, 5028-5033). 이것은 MLL-AF9 융합 유전자에 의해 야기되는 급성 골수성 백혈병의 억제에는 PRC2-EZH2의 억제만으로는 불충분하고, PRC2-EZH1 및 PRC2-EZH2를 동시에 저해할 필요가 있는 것을 의미한다.
- [10] 본 발명자들은 상술한 개념의 물질을 연구하던 중, 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물들이 EZH1 및/또는 EZH2에 대하여 저해 활성을 갖는 점을 확인하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

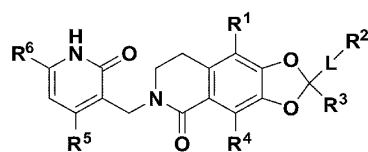
- [11] 본 발명의 일 목적은 EZH1 및/또는 EZH2에 대하여 저해 활성이 우수한 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 치료적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

- [14] [화학식 1]

- [15]



- [16] 상기 화학식 1에서,
- [17] R¹은 H, 할로젠, 시아노, 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆알킬, 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆알콕시, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₆알킬카보닐, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₆시클로알켄일, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 고리 내 일부에 불포화 결합을 함유 또는 비함유하는 지방족 헤테로시클릴이고;
- [18] 상기 C₃₋₆시클로알킬, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 고리 내 일부에 불포화 결합을 함유 또는 비함유하는 지방족 헤테로시클릴은, 하기 A군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환되며;
- [19] L은 결합, C₁₋₆알킬렌, 또는 옥시C₁₋₆알킬렌이고;
- [20] R²은 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원의 비시클릭 헤테로아릴이고;
- [21] 상기 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 아릴, 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원의 비시클릭 헤테로아릴은 하기 C군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환되며;
- [22] R³는 C₁₋₆알킬이고;

- [23] R⁴는 H, 할로젠, 또는 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C₁₋₆알킬이고;
 [24] R⁵는 C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알콕시이고;
 [25] R⁶는 C₁₋₆알킬이며;
 [26] A군은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴로, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 및 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴은, 하기 B군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환되며;
 [27] B군은 할로젠, C₁₋₆알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴이고;
 [28] C군은 히드록시, 포르밀, 0 내지 3개의 할로젠 원자가 치환된 C₁₋₆알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설폰, -NR²⁰R²¹, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, 디C₁₋₆알킬아미노C₁₋₆알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 4 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴로, 여기서 상기 R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H, 포르밀, C₁₋₆알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₆알킬카보닐 이다.
 [29] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기한 화합물을 치료적 유효량으로 포함하는 상기 EZH1 및/또는 EZH2와 관련된 다양한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 약학적 제제를 제공한다.
 [30] 본 발명에서 제공하는 화학식 1로 표시되는 헤테로트리시클릭 유도체 화합물은 EZH1 및/또는 EZH2에 대한 저해 활성이 우수하여 EZH1, EZH2 또는 EZH1 및 EZH2 양방의 활성과 연관된 암에 대하여 항암 작용을 갖고, 그 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 효과

- [31] 본 발명에서 제공하는 화학식 1로 표시되는 헤테로트리시클릭 유도체 화합물은 EZH1 및/또는 EZH2에 대한 저해 활성이 우수하여 EZH1, EZH2 또는 EZH1 및 EZH2 양방의 활성과 연관된 암에 대하여 항암 작용을 갖고, 그 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [32] 아래 열거된 정의는 본 발명을 기술하기 위해 사용된 다양한 용어들의 정의이다. 이들 정의는 달리 제한되지 않는 한, 개별적으로 또는 이들을 포함하는 용어의 일부분으로서 본 명세서 전체에 적용된다.
 [33] 본 명세서에 사용되는 용어 '할로젠'은 다른 언급이 없으면, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
 [34] 본 명세서에 사용되는 용어 '히드록시'는 다른 언급이 없으면, -OH 그룹을 의미한다.

- [35] 본 명세서에 사용되는 용어 '알킬'은 다른 언급이 없으면, C_nH_{2n+1} 로 표시되는 포화된, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 구체적으로 각각 1 내지 6개 사이, 1 내지 8개 사이, 1 내지 10개 사이, 또는 1 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 포화된, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 이들 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *t*-부틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 헵틸, 옥틸 라디칼이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 명세서에 사용되는 용어 ' C_{1-6} 알킬'은 다른 언급이 없으면, 탄소수 1 내지 6개의 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 이의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [36] 본 명세서에 사용되는 용어 '알켄일'은 다른 언급이 없으면, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화된, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 모이어티로부터 유래하는 1가 기를 지칭하며, 구체적으로 각각 2 내지 6개 사이, 2 내지 8개 사이, 2 내지 10개 사이, 또는 2 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 불포화된, 직쇄형 또는 분지형의 1가 기를 지칭한다. 이들의 예로는 에텐일, 프로펜일, 부텐일, 1-메틸-2-부텐-1-일, 헵텐일, 옥텐일 라디칼이 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [37] 본 명세서에 사용되는 용어 '알킨일'은 다른 언급이 없으면, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화된, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 모이어티로부터 유래하는 1가 기를 지칭한다.
- [38] 본 명세서에 사용되는 용어 '알콕시'는 다른 언급이 없으면, OC_nH_{2n+1} 로 표시되는 각각 1 내지 6개 사이, 1 내지 8개 사이, 1 내지 10개 사이, 또는 1 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 포화된, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 모이어티로부터 유래하는 1가 기를 갖는 산소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, ' C_{1-6} 알콕시'는 다른 언급이 없으면, 탄소수 1 내지 6개의 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 갖는 산소 라디칼을 의미한다. 이의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, *n*-부톡시, *sec*-부톡시, *t*-부톡시, 펜톡시, 헥속시 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [39] 본 명세서에 사용되는 용어 '시클로알킬'은 다른 언급이 없으면 포화 모노시클릭 또는 부분적으로 불포화된 단일 고리 카보시클릭 고리 화합물로부터 유래하는 1가 기를 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에 사용되는 용어 ' C_{3-7} 시클로알킬'은 다른 언급이 없으면, 탄소수 3 내지 7개의 단일 고리형의 포화 또는 부분적으로 불포화된 탄화수소 작용기를 의미한다. 포화시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [40] 본 명세서에 사용되는 용어 '헤테로시클릴'은 다른 언급이 없으면, N, O, S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자 또는 관능기를 함유한 3 내지 7원의 단일 고리형 1가 기를 의미한다. 이의 예로는 옥세탄-3-일,

테트라히드로퓨란-3-일, 테트라히드로-2 *H*-피란-4-일, 테트라히드로-2 *H*-피란-3-일, 옥세판-4-일, 옥세판-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 1,1-디옥시드 티오몰포린-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-3-일, 아지리딘-1-일, 아제판-1-일, 아제판-3-일, 아제판-4-일 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

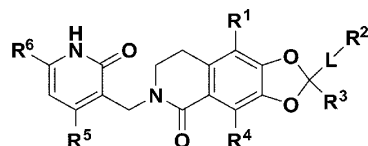
- [41] 본 명세서에서 사용되는 용어 ‘아릴’은 다른 언급이 없으면, 융합 또는 비-융합된 하나 이상의 방향족 고리를 갖는, 탄소수 6 내지 14개의 모노- 또는 폴리-시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인텐일, 안드라세닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [42] 본 명세서에 사용되는 용어 ‘헤테로아릴’은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개, 바람직하게는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 12원, 바람직하게는 5 내지 7원의 모노시클릭 또는 비시클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 모노시클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸일, 옥사졸일, 티오펜일, 퓨란일, 피롤일, 이미다졸일, 이소옥사졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 티아디아졸일, 테트라졸일, 옥사디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 비시클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸일, 벤즈옥사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤즈티아졸일, 벤즈티아디아졸일, 벤즈트리아졸일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 퓨로피리딘일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [43] 본 발명에서 사용되는 용어 ‘EZH1 및/또는 EZH2 효소 활성’은 EZH1 및/또는 EZH2가 갖는, 히스톤 H3의 27번째 라이신에 메틸기를 도입하는 효소 활성을 의미하며, ‘EZH1 및/또는 EZH2의 발현의 항진’은 EZH1 단백질 및/또는 EZH2 단백질의 발현량, 유전자 전사 활성의 항진이나 번역 촉진, 단백질의 분해 억제, 단백질의 안정화 향상 등에 의해 증가하고 있음을 의미한다.
- [44] 본 발명에서 사용되는 용어 ‘EZH1 및/또는 EZH2에 변이가 존재한다’는 EZH1 및/또는 EZH2의 염기 배열 및/또는 아미노산 배열에 변이가 존재하는 것을 의미한다. 예를 들어, EZH2의 641번째 티로신, 677번째 알라닌, 687번째 알라닌의 체세포 변이(somatic mutation; Y641F, Y641N, Y641S, Y641C, A677G, A687V)가 존재한다.
- [45] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [46] 본 발명은 신규한 하기 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 EZH1(Enhancer of zeste homolog 1) 및/또는 EZH2(Enhancer of zeste homolog 2) 활성의 저해 활성을 갖는 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 그 약리상 허용되는 염, 또는 이러한 화합물을

포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

- [47] 구체적으로 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[48] [화학식 1]

[49]



[50] 상기 화학식 1에서,

- [51] R^1 은 H, 할로젠, 시아노, 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 알킬, 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-6} 시클로알켄일, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의, 고리 내 일부에 불포화 결합을 함유 또는 비함유하는 지방족 헤테로시클릴이고;

- [52] 상기 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 고리 내 일부에 불포화 결합을 함유 또는 비함유하는 지방족 헤테로시클릴은, 하기 A군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환되며;

[53] L은 결합, C_{1-6} 알킬렌, 또는 옥시 C_{1-6} 알킬렌이고;

- [54] R^2 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원의 비시클릭 헤테로아릴이고;

- [55] 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 아릴, 5 내지 6원의 방향족 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원의 비시클릭 헤테로아릴은 하기 C군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환되며;

[56] R^3 는 C_{1-6} 알킬이고;

[57] R^4 는 H, 할로젠, 또는 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 알킬이고;

[58] R^5 는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[59] R^6 는 C_{1-6} 알킬이며;

- [60] A군은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지

6원의 지방족 헤테로시클릴로, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴은, 하기 B군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환되며;

- [61] B군은 할로젠, C_{1-6} 알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴이고;
- [62] C군은 히드록시, 포르밀, 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설폰, -NR²⁰R²¹, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, 디 C_{1-6} 알킬아미노 C_{1-6} 알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 4 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴로, 여기서 상기 R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H, 포르밀, C_{1-6} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬카보닐 이다.
- [63] 바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물은
- [64] R¹이 H, 할로젠, 0 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-6} 시클로알켄일, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 고리 내 일부에 불포화 결합을 함유 또는 비함유하는 지방족 헤테로시클릴인 화합물일 수 있다.
- [65] 바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물은
- [66] R¹이 H, 할로젠, 메틸, 에틸, 니트릴, 메톡시, 에톡시, 시클로프로필, 비닐, 아세틸렌닐, 페닐, 이소프로페닐, 이소프로필, 시클로펜테닐, 시클로헥틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실, 퓨라닐, 피리딘, 피라졸릴, 디히드로피라닐, 또는 티아졸릴인 화합물일 수 있다.
- [67] 바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물은
- [68] R²가 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 아릴, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원의 비시클릭 헤테로아릴이고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 5 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴, 아릴, 5 내지 6원의 지방족

헤테로시클릴, 또는 또는 5내지 12원의 비시클릭 헤테로아릴은, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설폰닐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, 1내지 2개의 헤테로 원자를 고리 내에 함유하는 3 내지 6원의 지방족 헤테로시클릴 또는 알킬아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3종으로 치환되거나 비치환된 화합물일 수 있다.

[69] 바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물은

[70] L이 결합, 또는 메틸렌이고;

[71] R^2 가 부틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피라닐, 피페리딜, 페닐, 피리딘, 인돌 또는 이소옥사졸이고;

[72] R^3 가 메틸이며, 상기 부틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피라닐, 피페리딜, 페닐, 피리딘, 인돌 또는 이소옥사졸은, 메틸, 에틸, 에틸설폰닐, 히드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틸메틸아미노, 피페리딜, 피롤리딜, 트리플루오로에틸 또는 (R)-2-히드록시부탄아미드로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1종으로 치환되거나 비치환된 화합물일 수 있다.

[73] 바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물은

[74] L이 결합이고;

[75] R^1 과 R^4 가 각각 서로 독립적으로 H, 할로젠 또는 메틸이며;

[76] R^2 가 C_{3-6} 시클로알킬 또는 $NR^{20}R^{21}$ 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[77] R^3 , R^5 와 R^6 이 메틸이며;

[78] 이 때 상기 $NR^{20}R^{21}$ 은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디 C_{1-6} 알킬아미노로 이루어진 군에서 선택된 1종인 화합물일 수 있다.

[79]

[80] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물의 바람직한 예는 다음과 같으나, 이에 한정되지 않는다:

[81] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;

[82] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;

[83] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;

[84] 4-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디

- 메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [85] 4-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온 이성질체 A;
- [86] 4-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온 이성질체 B;
- [87] 4,9-디클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [88] 2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [89] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [90] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온 이성질체 A;
- [91] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온 이성질체 B;
- [92] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [93] 9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [94] 9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-6-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [95] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [96] 9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;

- [97] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(피페리딘-1-일)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [98] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [99] (2*S*)-*N*-(트랜스-4-(9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)-2-히드록시부탄아미드;
- [100] 2-((트랜스-4-아미노시클로헥실)메틸)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [101] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-((트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [102] 9-클로로-2-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [103] 9-클로로-2-시클로펜틸-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [104] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(테트라히드로-2-*H*-피란-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [105] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)페닐)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [106] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [107] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(3,5-(디메틸이속사줄-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온);
- [108] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [109] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [110] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(1-((*R*)-2-히드록시부타노일)피페리딘-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온;
- [111] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-(2,2,2-트리플로로에틸)피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]

-]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [112] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-메틸-1 *H*-인돌-5-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [113] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [114] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(메틸아미노)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [115] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [116] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-3-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [117] 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-3-(디메틸아미노)시클로펜틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [118] 2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [119] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [120] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 이성질체 A;
- [121] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 이성질체 B;
- [122] 2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [123] 2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-6-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [124] 2-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;

- [125] 2-(트랜스-4-(에틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로
피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [126] 2-(트랜스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드
로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [127] 2-(트랜스-4-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디
히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [128] 9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디
메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [129] 9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디
메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온 이성질체 A;
- [130] 9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디
메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온 이성질체 B;
- [131] 9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(
트랜스-4-(메틸아미노)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [132] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미
노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-비닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [133] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미
노)시클로헥실)-9-에티닐-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [134] 9-시클로프로필-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜
스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [135] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미
노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-7,8-디히드로-[1,3]디옥
솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [136] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미
노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-페닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g
]이소퀴놀린-5(6 H)-온;
- [137] 9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-
2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로

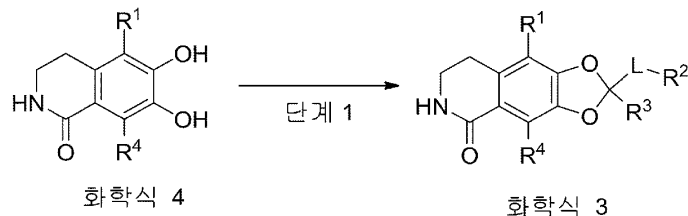
- [4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [138] 9-시클로펜틸-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [139] 9-(시클로헥스-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [140] 9-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [141] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(프로프-1-엔-2-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [142] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-이소프로필-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [143] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-에틸-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [144] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-(퓨란-2-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [145] 9-(3,6-디히드로-2 *H*-피란-4-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [146] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(피리딘-3-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [147] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(티아졸-5-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온;
- [148] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(1-메틸-1 *H*-피라졸-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온; 및
- [149] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-9-카보니트릴;

[150]

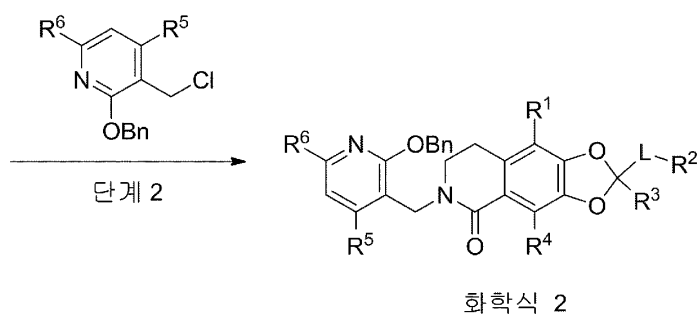
[151] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법은 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어서는 하기 반응식 1의 제조 방법에 의해 합성할 수 있다:

[152] [반응식 1]

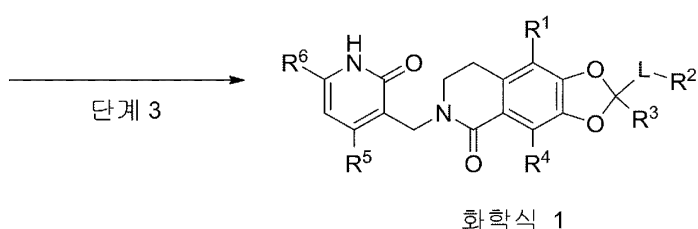
[153]



[154]



[155]



[156] 상기 반응식 1에서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6 각각은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[157] 상기 반응식 1에서 단계 1 케탈화 반응은 이하의 문헌에 나타내어지는 조건으로 실시할 수 있다(Ming Li *et. al.*, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8658-8660). 화학식 4의 화합물에 대해, 반응에 불활성인 용매 속에서 등량 혹은 과잉량의 아세틸렌 유도체와 0.01 ~ 0.3 등량의 Ru 촉매를 사용하여, 가열 조건 하에서, 1 ~ 24 시간 동안 교반함으로써 화학식 3의 화합물을 얻는 공정이다. 단계 2의 축합 반응은 반응에 불활성인 용매 속에서 등량 혹은 과잉량의 대응하는 할로젠화알킬과 *t*-부톡시화칼륨 같은 염을 사용하여 저온 조건 하에서, 1 ~ 24 시간 교반함으로써 화학식 2의 화합물을 얻는 공정이다. 단계 3의 탈보호화 반응은 벤질기를 포함하는 화학식 2의 화합물을 반응에 불활성인 용매 속에서 산 존재 하, 냉각 하 혹은 가열 하에서 0.5 ~ 24 시간 동안 교반함으로써 화학식 1의 화합물을 얻는 공정이다.

[158] 본 발명에 따른 화합물은 또한 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다.

이러한 약학적으로 허용되는 염에는 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산; 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산; 메탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염을 들 수 있다.

- [159] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 비대칭 탄소중심을 가질 수 있으므로 *R* 또는 *S* 이성체, 라세믹 화합물, 부분입체이성체 혼합물, 또는 개개 부분입체이성체로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.
- [160] 그 외에도, 화학식 1의 용매화물 및 수화물 형태도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [161] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 치료적 유효량으로 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [162] 본 발명의 약학적 조성물은 그에 포함되는 화학식 1로 표시되는 화합물이 EZH1 및/또는 EZH2의 활성을 저해함으로써, 이와 관련된 다양한 질환을 예방 또는 치료에도 유용하다.
- [163] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 약학적 조성물은 EZH1 및/또는 EZH2 효소 활성을 저해함으로써 치료할 수 있는 암 또는 종양을 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다.
- [164] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기한 약학적 조성물을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.
- [165] 본 발명의 약학적 제제는 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽 또는 에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 주사제 등의 근육 내, 정맥 내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태일 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여 형태일 수 있다.
- [166] 또한, 상기 약학적 제제는 유효성분 외에 통상의 무독성의 약학적으로 허용 가능한 첨가제로, 구체적인 예를 들면 담체, 보강제 및 부형제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상이 첨가되어 통상적인 방법에 따라 제제화될 수 있다.
- [167] 본 발명의 약학적 제제에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활택제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면 부형제로서 락토스, 덱스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐알지닌산염, 메틸셀룰로오스, 소듐카복실메틸셀룰로오스, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등이 사용될 수 있다.

- [168] 본 발명의 약학적 제제가 경구 투여 형태인 경우, 사용되는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [169] 본 발명의 약학적 제제가 주사제 형태인 경우 상기 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르, 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [170] 본 발명에 따른 화합물을 약제로서 사용하기 위해, 후자를 제약 제제의 형태로 제조하며, 이는 경구 또는 비경구 투여용 활성 성분 이외에 적합한 제약상 유기 또는 무기 불활성 담체 물질, 예를 들어, 물, 젤라틴, 아라비아 검, 락토스, 전분, 식물성 오일, 폴리알킬렌글리콜 등을 함유한다. 제약 제제는 고체 형태, 예를 들어, 정제, 당의정, 좌제 또는 캡슐제, 또는 액체 형태, 예를 들어, 액제, 현탁제 또는 유제로서 존재할 수 있다. 또한, 이들은 임의로 보조제, 예를 들어, 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제; 삼투압 변경용 염 또는 완충제를 함유한다.
- [171] 비경구 투여용으로는, 특히 주사 액제 또는 현탁제가 바람직하다.
- [172] 담체 시스템으로서, 계면활성 보조제, 예를 들어, 담즙산 염 또는 동물 또는 식물 인지질, 또한 이들의 혼합물, 및 리포솜 또는 그의 성분을 또한 사용할 수 있다.
- [173] 경구 투여용으로는, 특히 활성 및/또는 탄화수소 비히클 또는 결합제, 예를 들어, 락토스, 옥수수 또는 감자 전분을 함유하는 정제, 당의정 또는 캡슐제가 적합하다. 또한, 액체 형태, 예를 들어, 감미제가 첨가된 주스로 투여할 수 있다.
- [174] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물의 인체에 대한 용량은 일반적으로 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 0.1 mg/일 내지 2,000 mg/일의 범위인 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 화합물은 1일 1회 내지 수 회로 분할 투여할 수 있다. 다만, 상기한 투여 용량은 환자의 건강상태, 나이, 몸무게 및 성별과, 투여 형태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 이에 따라 본 발명의 범주는 상기 제시한 투여용량에 국한되지는 않는다.
- [175]
- [176] 이하, 본 발명을 하기 제조 예 및 실시 예에 의거하여 더욱 상세히 설명하지만, 이는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

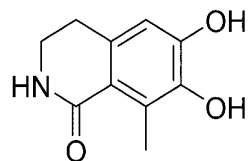
[177]

[178] 실시예

[179] 중간체 합성에

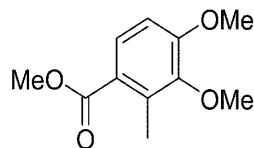
[180] [중간체 1] 6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[181]



[182] 단계 1. 메틸 3,4-디메톡시-2-메틸벤조에이트의 제조

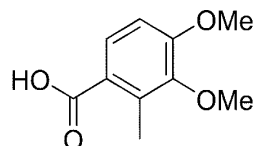
[183]



[184] 메틸 3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트(5.0g, 27.4mmol)을 아세톤(50ml)에 녹인 후, 여기에 탄산칼륨(18.9g, 137.0mmol)와 아이오도메탄(5.1ml, 82.3mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 상온에서 24시간동안 교반하였다. 반응 생성물을 디클로로메탄 및 물로 희석하고, 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하여 표제화합물(5.4g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[185] 단계 2. 3,4-디메톡시-2-메틸벤조익산의 제조

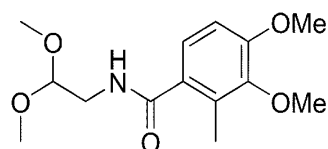
[186]



[187] 위의 [단계 1]에서 합성한 메틸 3,4-디메톡시-2-메틸벤조에이트(5.4g, 27.4mmol)을 메탄올/물(1/1, 54ml) 혼합액에 넣은 후 수산화나트륨(3.3g, 82.2mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 가온하여 4시간 환류시켜 반응을 완결 시켰다. 반응액을 저온으로 냉각한 후 6.0N 수성 염산을 사용하여 pH 약 1로 산성화하였다. 생성된 고체는 저온에서 1시간 교반 후 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제화합물(5.4g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[188] 단계 3. N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메톡시-2-메틸벤자마이드의 제조

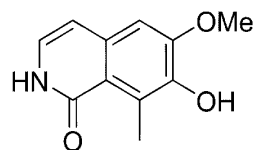
[189]



[190] 위의 [단계 2]에서 합성한 3,4-디메톡시-2-메틸벤조익산(5.4g, 27.4mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(54ml)에 녹인 후 1-히드록시벤조트리아졸(4.8g, 35.6mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(6.8g, 35.6mmol) 및 트리에틸아민(5ml, 35.6mmol)을 순차적으로 첨가한 후 상온에서 1시간 교반하였다. 아미노아세트알데히드디메틸아세탈(3.9ml, 35.6mmol)과 트리에틸아민(5ml, 35.6mmol)의 혼합액을 약 5분에 걸쳐 적가한 후 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 생성물을 디클로로메탄 및 물로 희석하고, 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 물과 염수로 세척한 후 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하여 표제화합물(7.8g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[191] 단계 4. 7-히드록시-6-메톡시-8-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[192]

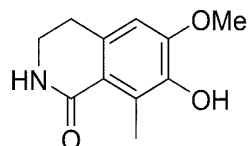


[193] 위의 [단계 3]에서 합성한 N

-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메톡시-2-메틸벤자마이드(7.8g, 27.4mmol)을 농축 황산(35ml)에 첨가한 후 60°C로 승온한 후 4시간 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각 후 빙수에 부은 후 30분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 과량의 물로 세척하고 건조하여 표제화합물(5.7g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[194] 단계 5. 7-히드록시-6-메톡시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

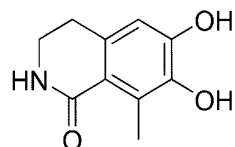
[195]



[196] 위의 [단계 4]에서 합성한 7-히드록시-6-메톡시-8-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온(5.7g, 27.4mmol)와 10% 팔라듐/탄소(2.7g)을 메탄올/에탄올(1/1, 57ml) 혼합액에 첨가한 후 수소풍선을 장착하였다. 반응액을 60°C로 승온한 후 밤새 교반한 후 상온으로 냉각하여 셀라이트 여과하고 감압 증류 하였다. 생성된 생성물을 디클로로메탄에서 교반한 후 여과로 수집하고, 디클로로메탄으로 세척하고 건조하여 표제화합물(3.39g)을 수득하였다.

[197] 단계 6. 6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[198]



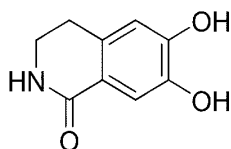
[199] 위의 [단계 5]에서 합성한

7-히드록시-6-메톡시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(100mg, 0.482mmol)을 질소 하에서 디클로로메탄(2ml)에 첨가한 후 반응액을 0°C로 냉각하였다. 여기에 트리브로모보론(1ml, 0.96mmol, 디클로로메탄 1M 용액) 가한 후, 서서히 상온으로 승온하여 밤새 교반하였다. 반응액에 빙수를 첨가하고, 생성된 고체는 1시간 교반하여 여과로 수집하고, 과량의 물과 디클로로메탄으로 세척하고 건조하여 표제화합물(53mg)을 수득하였다.

[200]

[201] [중간체 2] 6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[202]

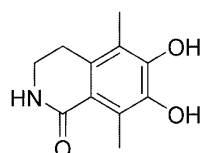


- [203] Asian Journal of Organic Chemistry, 5(2), 287-292; 2016 에 기재되어 있는 방법에 준해 합성한 6,7-디메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온(500mg, 15.6mmol)를 사용하여 [중간체 1]의 [단계 6]와 동일한 반응을 실행해, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(190mg)을 수득하였다.

[204]

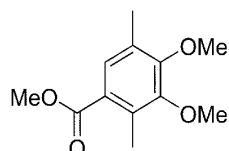
- [205] [중간체 3] 6,7-디히드록시-5,8-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온

[206]



- [207] 단계 1. 메틸 3,4-디메톡시-2,5-디메틸벤조에이트의 제조

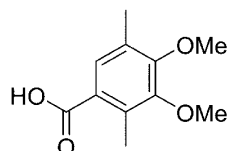
[208]



- [209] [중간체 1]의 [단계 1]에서 메틸 3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트 대신 메틸 3,4-디히드록시-2,5-디메틸벤조에이트(2.0g, 10.1mmol)를 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(2.3g)을 수득하였다.

- [210] 단계 2. 3,4-디메톡시-2,5-디메틸벤조익산의 제조

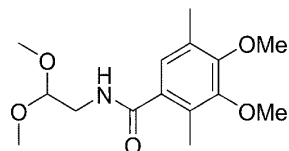
[211]



- [212] 위의 [단계 1]에서 합성한 메틸 3,4-디메톡시-2,5-디메틸벤조에이트(2.3g, 10.1mmol)을 사용하여 [중간체 1]의 [단계 2]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(2.1g)을 수득하였다.

- [213] 단계 3. *N*-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메톡시-2,5-디메틸벤자마이드의 제조

[214]

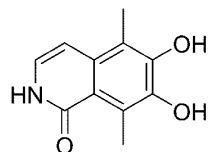


- [215] 위의 [단계 2]에서 합성한 3,4-디메톡시-2,5-디메틸벤조익산(2.1g, 10.1mmol)을 사용하여 [중간체 1]의 [단계 3]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(3.0g)을

수득하였다.

[216] 단계 4. 6,7-디히드록시-5,8-디메틸이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[217]

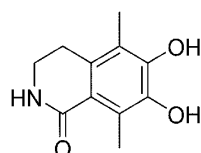


[218] 위의 [단계 3]에서 합성한 *N*

-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디메톡시-2,5-디메틸벤자마이드(3.0g, 10.1mmol)을 사용하여 [중간체 1]의 [단계 4]와 동일한 반응을 24시간 실행해, 표제화합물(1.8g)을 수득하였다.

[219] 단계 5. 6,7-디히드록시-5,8-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[220]

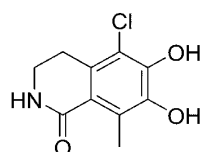


[221] 위의 [단계 4]에서 합성한 6,7-디히드록시-5,8-디메틸이소퀴놀린-1(2H)-온(1.8g, 8.8mmol)을 사용하여 [중간체 1]의 [단계 5]와 동일한 반응을 48시간 실행해, 표제화합물(780mg)을 수득하였다.

[222]

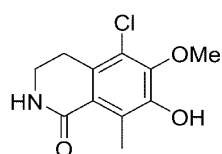
[223] [중간체 4] 5-클로로-6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[224]



[225] 단계 1. 5-클로로-7-히드록시-6-메톡시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[226]



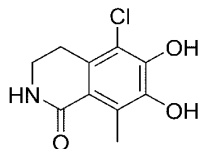
[227] [중간체 1]의 [단계 5]에서 합성한

7-히드록시-6-메톡시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(938mg, 4.53mmol)를 아세트산(20ml)에 녹인 후, *N*-클로로로숙신이미드(1.2g, 9.05mmol)을 첨가하였다. 반응액을 70°C까지 승온하여 1시간동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 포화 중조수를 첨가하여 중화하고 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 염수로 세척한 후, 무수 황산나트륨을 사용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 얻어진 잔류물을 디에틸에테르에서 1시간

교반하여 생성된 고체를 여과하고 세척하여 표제화합물(380mg)을 수득하였다.

[228] 단계 2. 5-클로로-6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[229]



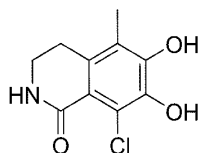
[230] 위의 [단계 1]에서 합성한

5-클로로-7-히드록시-6-메톡시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(377mg, 1.56mmol)을 사용하여 [중간체 1]의 [단계 6]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(293mg)을 수득하였다.

[231]

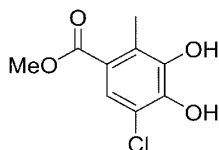
[232] [중간체 5] 8-클로로-6,7-디히드록시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온

[233]



[234] 단계 1. 메틸 5-클로로-3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트의 제조

[235]

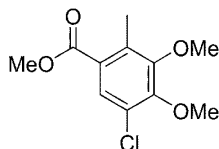


[236] 메틸 3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트(2.0g, 10.98mmol)을

에틸아세테이트(44mL)에 녹이고, N-클로로숙신이미드(2.2g, 16.47mmol)을 첨가하였다. 반응액을 상온에서 1시간 동안 교반한 후, p-아니솔(1.2mL, 10.98mmol)을 첨가하였다. 추가로 15분 동안 교반한 후, 에틸아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조한 후 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물에 디클로메탄(5mL)을 첨가하고 30분 동안 교반한 후 여과하여 표제화합물(1.1g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[237] 단계 2. 메틸 5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸벤조에이트의 제조

[238]

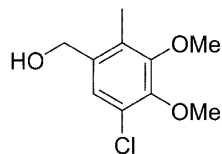


[239] [중간체 1]의 [단계 1]에서 메틸 3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트 대신 위의

[단계 1]에서 합성한 메틸 5-클로로-3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트(2.3g, 10.59mmol)을 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(2.6g)을 수득하였다.

[240] 단계 3. (5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페닐)메탄올의 제조

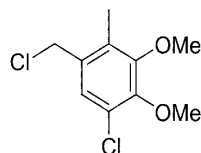
[241]



[242] 위의 [단계 2]에서 합성한 메틸 5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸벤조에이트(2.6g, 10.63mmol)을 테트라히드로퓨란(26 mL)에 녹이고 아르곤 치환 후, 0°C로 냉각하였다. 반응액에 LiAlH_4 (403mg, 10.63mmol)을 첨가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 0°C로 냉각하고, 과량의 물과 15% 수산화나트륨 수용액(2.5 mL)을 적가하였다. 추가적으로 상온에서 2시간 동안 교반 후, 셀라이트 여과하였다. 얻어진 잔류물을 에틸아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨을 이용하여 건조한 후 감압 증류하여 표제화합물(2.3g)을 수득하였다.

[243] 단계 4. 1-클로로-5-(클로로메틸)-2,3-디메톡시-4-메틸벤젠의 제조

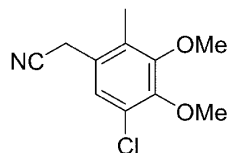
[244]



[245] 위의 [단계 3]에서 합성한 (5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페닐)메탄올(2.1g, 9.69mmol)을 에틸아세테이트(50mL)에 녹이고, 0°C로 냉각하였다. 반응액에 염화티오닐(1.1mL, 14.53mmol)을 적가하고 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물에 과량의 물을 적가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고 감압 증류하여 표제화합물(2.3g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[246] 단계 5. 2-(5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페닐)아세트니트릴의 제조

[247]

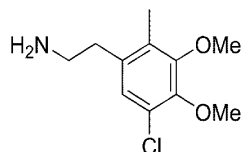


[248] 위의 [단계 4]에서 합성한

1-클로로-5-(클로로메틸)-2,3-디메톡시-4-메틸벤젠(2.3g, 9.78mmol)을 디메틸설폭시드(23mL)에 녹인 후, 시안화나트륨(576mg, 11.74mmol)을 상온에서 첨가하였다. 반응액을 상온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 생성물에 과량의 물을 적가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고 감압 증류하여 표제화합물(2.2g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[249] 단계 6. 2-(5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페닐)에탄-1-아민의 제조

[250]

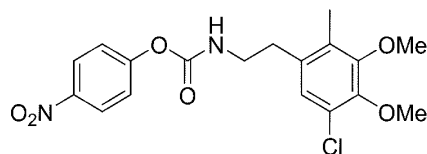


[251] 위의 [단계 5]에서 합성한

2-(5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페닐)아세트니트릴(2.2g, 9.75mmol)과 과량의 라니-니켈을 에틸아세테이트(45mL)에 녹인 후, 수소풍선을 장착하였다. 반응액을 상온에서 18시간 교반 후 셀라이트 여과하고 감압 증류하여 표제화합물(2.0g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[252] 단계 7. 4-니트로페닐 (5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페네틸)카바메이트의 제조

[253]

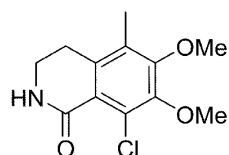


[254] 위의 [단계 6]에서 합성한

2-(5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페닐)에탄-1-아민(2.0g, 8.71mmol)과 탄산나트륨(2.77g, 26.12mmol)을 1,2-디클로로에탄(40mL)에 녹인 후, 4-니트로페닐클로로포메이트(2.63g, 13.06mmol)를 첨가하였다. 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 생성물에 과량의 물을 적가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(3.0g)을 수득하였다.

[255] 단계 8. 8-클로로-6,7-디메톡시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

[256]



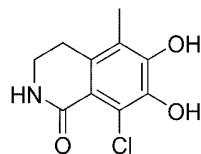
[257] 위의 [단계 7]에서 합성한 4-니트로페닐

(5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸페네틸)카바메이트(3.0g, 7.60mmol)를 1,2-디클로로에탄(50mL)에 녹인 후, 0°C로 냉각하였다. 반응액에 트리플릭산(7.3mL, 81.1mmol)을 천천히 적가하고, 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 상온으로 냉각한 후, 과량의 얼음물에 천천히 적가하고 얼음이 완전히 녹을 때까지 1시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 추출하고 얻어진 유기층을 2N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 유기층을 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(1.6g)을 수득하였다.

[258] 단계 9. 8-클로로-6,7-디히드록시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의

제조

[259]



[260]

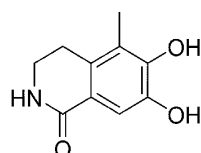
[중간체 1]의 [단계 6]에서 7-히드록시-6-메톡시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 대신 위의 [단계 8]에서 합성한 8-클로로-6,7-디메톡시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온(1.6g, 6.14mmol)을 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(1.2g)을 수득하였다.

[261]

[262]

[중간체 6] 6,7-디히드록시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온

[263]



[264]

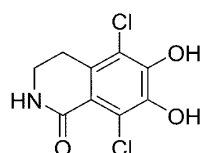
[중간체 5]의 [단계 3]에서 메틸 5-클로로-3,4-디메톡시-2-메틸벤조에이트 대신 3,4-디메톡시-2-메틸벤조익산(5.3g, 27.01mmol)을 사용하는 것을 제외하고 [중간체 5]의 [단계 9]까지 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(220mg)을 수득하였다.

[265]

[266]

[중간체 7] 5,8-디클로로-6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온

[267]



[268]

3,4-디히드로벤조익산(10.0g, 64.88mmol)을 아세트산(44mL)에 첨가하고, 설퓨릴 클로라이드(12.6ml, 155.72mmol)를 첨가하였다. 반응액을 50°C로 승온 후 밤새 교반하였다. 반응액을 0°C로 낮춘 후 생성된 고체를 여과 한 후 에틸아세테이트_헥산 용매를 이용하여 재결정화 하여 2,5-디클로로-3,4-디히드로벤조익산 (4.2g)을 수득하였다.

[269]

[중간체 5]의 [단계 2]에서 메틸 3,4-디히드록시-2-메틸벤조에이트 대신 위의 에서 합성한 2,5-디클로로-3,4-디히드로벤조익산(4.2g, 18.92mmol)을 사용하는 것을 제외하고 [중간체 5]의 [단계 9]까지 동일한 방법으로 실행해, 표제화합물(55mg)을 수득하였다.

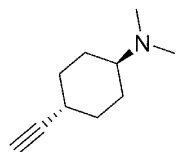
[270]

[271]

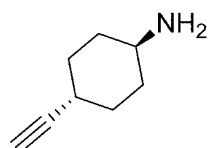
[272]

[중간체 8] 트랜스-4-에티닐-*N,N*-디메틸시클로헥산-1-아민

[273]

[274] 단계 1. 트랜스-4-에티닐시클로헥산-1-아민의 제조

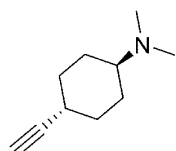
[275]



[276] *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트(2.5g, 11.2mmol)를 메탄올(25ml)에 첨가한 후, 4M 염산-1,4-디옥산용액(24ml, 95.2mmol)을 첨가하여 2시간동안 상온에서 교반하였다. 반응 종료 후, 포화 중조수를 첨가하여 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 염수로 세척한 후 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하여 표제화합물(1.3g)을 수득하였다.

[277] 단계 2. 트랜스-4-에티닐-N,N-디메틸시클로헥산-1-아민의 제조

[278]

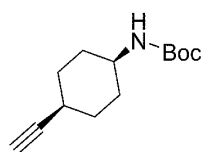


[279] 위의 [단계 1]에서 합성한 트랜스-4-에티닐시클로헥산-1-아민(1.3g, 10.6mmol)을, 메탄올(110ml)에 첨가하고, 37% 포름알데히드 수용액(1.8ml, 23.5mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분동안 교반한 후에 수소화트리아세톡시붕소나트륨(11.9g, 56.0mmol)을 첨가하여 상온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 종료 후, 1M 수산화나트륨 수용액으로 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 염수로 세척한 후, 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(1.4g)을 수득하였다.

[280]

[281] [중간체 9] *t*-부틸-(시스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트

[282]



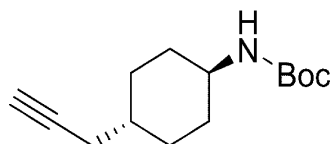
[283] *t*-부틸-(시스-4-포밀시클로헥실)카바메이트(800mg, 3.52mmol)를 메탄올(14ml)에 첨가한 후, 탄산칼륨(967mg, 7.04mmol)과 디메틸(1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트(0.94ml, 3.52mmol)을 첨가하였다.

상온에서 1시간동안 교반하고 감압하여 농축하였다. 얻어진 잔류물에 에틸아세테이트를 첨가하고 포화 식염수로 세척하였다. 얻어진 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(735mg)을 수득하였다.

[284]

[285] [중간체 10] *t*-부틸-(시스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트

[286]



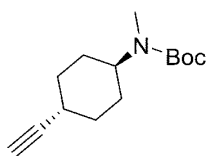
[287]

[중간체 9]에서 *t*-부틸-(시스-4-포밀시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-(트랜스-4-(2-옥소에틸)시클로헥실)카바메이트(1g, 4.1mmol)를 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(720mg)을 수득하였다

[288]

[289] [중간체 11] *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)(메틸)카바메이트

[290]



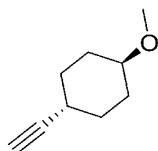
[291]

t-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트(1.0g, 4.48mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(4ml)에 첨가하였다. 아르곤가스로 치환 한 후, 수소화나트륨(60%)(0.54g, 13.44mmol)을 0°C에서 첨가가여 30분 동안 상온에서 교반한 뒤 아이오딘화메틸(2.8mL, 44.8mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응액을 상온에서 16시간동안 교반하고, 얻어진 잔류물에 디클로로메탄을 첨가하여 유기층을 분리하였다. 얻어진 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(0.55g)을 수득하였다.

[292]

[293] [중간체 12] 트랜스-1-에티닐-4-메톡시시클로헥산

[294]



[295]

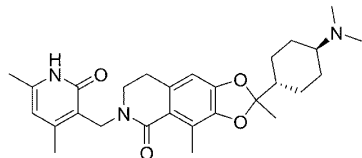
[중간체 11]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 트랜스-4-에티닐시클로헥산-1-올(300mg, 2.42mmol)을 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(250mg)을 수득하였다

[296]

[297] [합성 예 1]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 1]

[298]

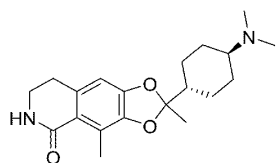


[299]

단계 1.

2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조

[300]



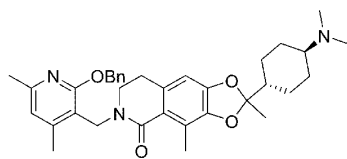
[301] 6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온(61mg, 0.3mmol, [중간체 1]), Ru₃(CO)₁₂(5mg, 0.008mmol)과 Bippyphos(12mg, 0.02mmol)을 1,4-디옥산(1ml)에 첨가하고, 아르곤 가스 치환 후, 120°C에서 10분동안 환류하였다. 트랜스-4-에티닐-*N,N*-디메틸시클로헥산-1-아민(95mg, 0.6mmol, [중간체 8])을 1,4-디옥산(0.3ml)에 녹인 용액을 적가한 후 상기 혼합물을 120°C에서 36시간동안 환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(24mg)을 수득하였다.

[302]

단계 2.

6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조

[303]



[304] 위의 [단계 1]에서 합성한

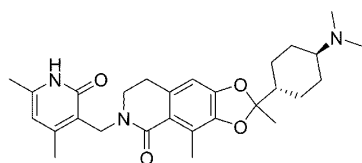
2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(24mg, 0.07mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.7ml)에 첨가하였다. 반응액을 0°C로 냉각한 후, 1.0M 칼륨 *t*-부톡시드(90ul, 0.09mmol)을 적가하고 5분동안 교반하였다. WO2014097041에 기재되어 있는 방법에 준해 합성한 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4,6-디메틸피리딘(24mg, 0.09mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.3ml)에 녹인 용액을 첨가한 후, 0°C에서 1시간동안

교반하였다. 반응 종료 후, 염화 암모늄 용액을 첨가하고, 10% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(20mg)을 수득하였다.

[305] 단계 3.

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조

[306]



[307] 위의 [단계 2]에서 합성한

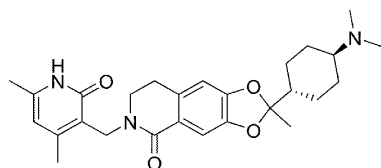
6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(20mg, 0.03mmol)을 디클로로메탄(0.5ml)에 첨가하였다. 반응액에 4M 염산-1,4-디옥산용액(0.2ml, 0.8mmol)을 첨가하고 상온에서 3시간동안 교반하였다. 반응 종료 후, 포화 중조수를 첨가하여 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(9mg)을 수득하였다.

[308]

[309] [합성 예 2]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 2]

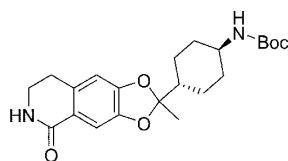
[310]



[311] 단계 1. *t*-부틸

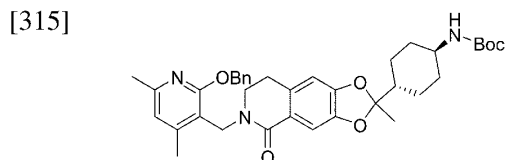
(트랜스-4-(2-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[312]



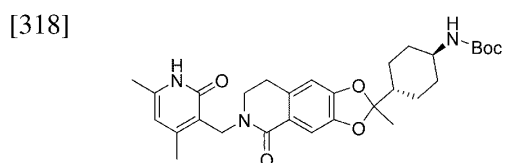
- [313] 6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온(190mg, 1.06mmol, [중간체 2])과 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트(355mg, 1.59mmol), Ru₃(CO)₁₂(34mg, 0.05mmol)과 Bippyphos(81mg, 0.16mmol)을 1,4-디옥산(9.5ml)에 순차적으로 첨가하고, 아르곤 가스치환 후, 120°C에서 16시간동안 환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(320mg)을 수득하였다

- [314] 단계 2. *t*-부틸 (트랜스-4-(6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조



- [316] [합성 예 1]의 [단계 2]에서 2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 대신 위의 [단계 1]에서 합성한 *t*-부틸 (트랜스-4-(2-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(320mg, 0.77mmol)을 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(225mg)을 수득하였다.

- [317] 단계 3. *t*-부틸 (트랜스-4-(6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조



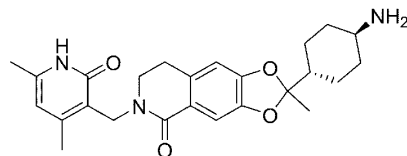
- [319] 위의 [단계 2]에서 합성한 *t*-부틸 (트랜스-4-(6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(225mg, 0.36mmol)와 10%팔라듐/탄소(25mg)을 메탄올(5ml)에 첨가한 후 수소풍선을 장착하였다.

반응액을 상온에서 2시간 교반 후 셀라이트 여과하고 감압 증류 하여
표제화합물(212mg)을 수득하였다.

[320] 단계 4.

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조

[321]



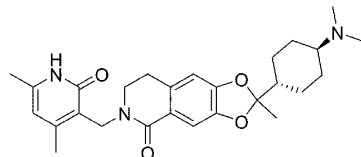
[322]

위의 [단계 3]에서 합성한 *t*-부틸
(트랜스-4-(6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-5-옥소-
5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*
]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(200mg, 0.37mmol)와 4M
염산-1,4-디옥산용액(2ml)를 메탄올(5ml)에 순차적으로 첨가 후, 반응액을
상온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 포화 중조수를 첨가하여 중화하고,
20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수
황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 하에서 농축하고, 얻어진 잔류물을
염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(182mg)을
수득하였다.

[323] 단계 5.

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온
[화합물 3]

[324]



[325]

위의 [단계 4]에서 합성한
2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(160mg,
0.37mmol)와 37% 포름알데히드 수용액(67ul, 0.8mmol)을 메탄올(4ml)에
순차적으로 첨가하고, 상온에서 10분동안 교반한 후, 수소화트리아세톡시붕소
나트륨(388mg, 1.83mmol)을 첨가하여 상온에서 18시간동안 교반하였다. 반응
종료 후, 중조로 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다.
추출한 유기층은 염수로 세척한 후, 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압
증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해
표제화합물(112mg)을 수득하였다.

[326]

[327] [합성 예 3]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 3]

[328] [합성 예 2]의 [단계 1]에서 6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 대신 6,7-디히드록시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 [중간체 6]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 2]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(30mg)을 수득하였다.

[329]

[330] [합성 예 4]

4-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 4]

[331] [합성 예 2]의 [단계 1]에서 6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 대신 8-클로로-6,7-디히드록시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 [중간체 5]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 2]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(160mg)을 수득하였다.

[332]

[333] [합성 예 5].

4-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 이성질체 A, B의 제조 [화합물 5, 화합물 6]

[334] [합성 예 4]에서 합성한

4-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,9-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 4]을 이하의 조건으로 각 에난티오머를 분리하였다. 각각의 이성질체의 절대 입체화학은 측정되지 않았다.

[335] 컬럼: 다이셀 chiralcell OZ-H, 4.6X250mm, 5 μ M

[336] 온도: 35 °C

[337] 유속: 0.8ml/분

[338] 파장: 270nm

[339] 용출 용매: n-헥산:에탄올:디에틸아민 = 500:500:0.4(v/v%)

[340] 제 1 피크: 17.9 분 - 이성질체 A (99.9%ee)

[341] 제 2 피크: 28.3 분 - 이성질체 B (99.9%ee)

[342]

[343] [합성 예 6]

4,9-디클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(

디메틸아미노)시클로헥실)-2-메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 7]

[344] [합성 예 2]의 [단계 1]에서 6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 대신 5,8-디클로로-6,7-디히드록시-5-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 [중간체 7]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 2]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(1.8mg)을 수득하였다.

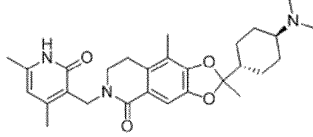
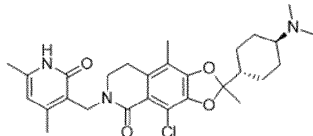
[345]

[346] [표1]

#	구조	명명	MS[M+H] ⁺
¹ H-NMR 스펙트럼 (300MHz)			
1		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	480.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.33(s, 1H), 5.91(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.70-3.42(m, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.27(s, 12H), 2.24-2.19(m, 1H), 2.01-1.95(m, 4H), 1.65-1.62(m, 1H), 1.55(s, 3H), 0.90-0.83(m, 4H).		
2		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)-2- 메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	466.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.92(bs, 1H), 7.44(s, 1H), 6.46(s, 1H), 5.92(s, 1H), 4.75(s, 2H), 3.58(t, 2H), 2.74(t, 2H), 2.40-2.05(m, 13H), 2.10-1.80(m, 4H), 1.70-1.62(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.40-1.05(m, 4H).		

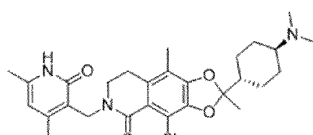
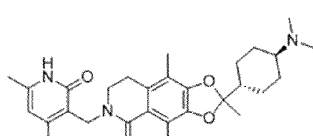
[347]

[348]

3		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,9-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	480.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.67(brs, 1H), 7.36(s, 1H), 5.91(s, 1H), 4.76(2H, d), 3.59(t, 2H), 2.69(t, 2H), 2.30(s, 3H), 2.28(d, 9H), 2.16(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.97(m, 4H), 1.75(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.25(m, 4H).	
4		4-클로로-6-((4,6-디메틸-2- 옥소-1,2-디히드로피리딘-3- 일)메틸)-2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,9-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	514.2
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.30(brs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.77(d, 2H), 3.55(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.34(s, 3H), 2.27(d, 9H), 2.15(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.98(m, 4H), 1.81(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.27-1.23(m, 4H).	

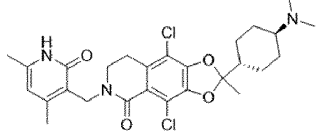
[349]

[350]

5		4-클로로-6-((4,6-디메틸-2- 옥소-1,2-디히드로피리딘-3- 일)메틸)-2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,9-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 A	514.2
	¹ H-NMR은 제한된 수량으로 측정하지 않았다.		
6		4-클로로-6-((4,6-디메틸-2- 옥소-1,2-디히드로피리딘-3- 일)메틸)-2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,9-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 B	514.2
	¹ H-NMR은 제한된 수량으로 측정하지 않았다.		

[351]

[352]

7		4,9-디클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	534.2
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.2(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.74(s, 2H), 3.59(t, 2H), 2.83(t, 2H), 2.33(s, 3H), 2.30(s, 6H), 2.26(s, 3H), 2.22(t, 1H), 2.01-1.98(m, 4H), 1.85(t, 1H), 1.67(s, 3H), 1.31-1.22(m, 4H).	

[353]

[354] [합성 예 7]

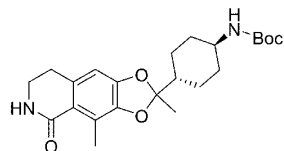
2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 8] 및

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 라세메이트 [화합물 9]

[355] 단계 1.1

-부틸-((트랜스-4-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[356]

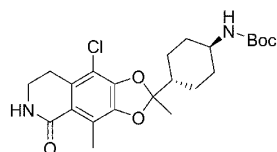


[357] 6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온(2.5g, 12.9mmol, [중간체 1]), *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트(7.2g, 32.2mmol), Ru₃(CO)₁₂(415mg, 0.65mmol)과 Bippyphos(985mg, 1.94mmol)을 1,4-디옥산(125ml)에 순차적으로 첨가하고, 아르곤 가스치환 후, 120°C에서 16시간동안 환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(3.59g)을 수득하였다.

[358] 단계 2.1

-부틸-((트랜스-4-(9-클로로-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[359]



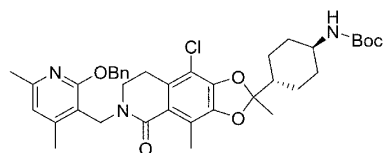
[360] 위의 [단계 1]에서 합성한 *t*

-부틸-((트랜스-4-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(885mg, 2.1mmol)을 아세트산(10ml)에 첨가한 후, *N*-클로로숙신이미드 (567mg, 4.3mmol)을 첨가하였다. 반응액을 70°C까지 승온하여 1시간동안 교반하였다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각하고 포화 중조수를 첨가하여 중화하고 에틸아세테이트를 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(356mg)을 수득하였다.

[361] 단계 3. *t*

-부틸-((트랜스-4-(6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-9-클로로-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[362]



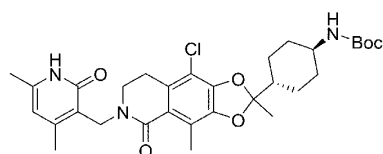
[363] 위의 [단계 2]에서 합성한 *t*

-부틸-((트랜스-4-(9-클로로-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(150mg, 0.33mmol)를 사용하여 [합성 예 2]의 [단계 2]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(150mg)을 수득하였다.

[364] 단계 4. *t*

-부틸-((트랜스-4-(9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[365]



[366] 위의 [단계 3]에서 합성한 *t*

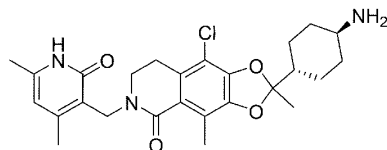
-부틸-((트랜스-4-(6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-9-클로로-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(150mg, 0.22mmol)를 사용하여 [합성 예 2]의 [단계 3]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(120mg)을 수득하였다.

[367] 단계 5.

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)

)-온의 제조 [화합물 8]

[368]



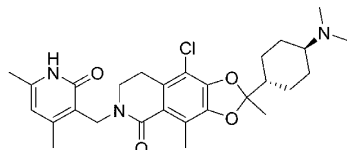
[369]

위의 [단계 4]에서 합성한 *t*-부틸-(트랜스-4-(9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(120mg, 0.20mmol)와 4M 염산-1,4-디옥산용액(2ml)를 메탄올에 순차적으로 첨가 후, 반응액을 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 포화 중조수를 첨가하여 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 하에서 농축하여 표제화합물(91mg)을 수득하였다.

[370]

단계 6.
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조 [화합물 9]

[371]



[372]

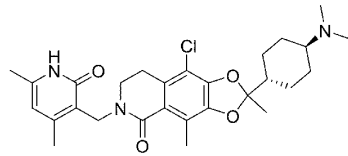
위의 [단계 5]에서 합성한 2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(90.6mg, 0.19mmol)와 37% 포름알데히드 수용액(31ul, 0.41mmol)을 메탄올(2ml)에 순차적으로 첨가하고, 상온에서 10분동안 교반한 후, 수소화트리아세톡시붕소 나트륨(197mg, 0.93mmol)을 첨가하여 상온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 종료 후, 1M 수산화나트륨 수용액으로 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 염수로 세척한 후, 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(50mg)을 수득하였다.

[373]

[374]

[합성 예 8]
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 이성질체 A, B [화합물 10, 화합물 11]

[375]



[376] [합성 예 7]에서 합성한

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 9]을 이하의 조건으로 각 에난티오머를 분리
하였다. 각각의 이성질체의 절대 입체화학은 측정되지 않았다.

[377] 컬럼: 다이셀 chiralcell OZ-H, 4.6X250mm, 5 μ M

[378] 온도: 35°C

[379] 유속: 0.9ml/분

[380] 파장: 270nm

[381] 용출 용매: *n*-헥산:에탄올:디에틸아민 = 600:400:0.4(v/v%)

[382] 제 1 피크: 13.7 분 - 이성질체 A (99.9%ee)

[383] 제 2 피크: 22.0 분 - 이성질체 B (99.9%ee)

[384]

[385] [합성 예 9]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 12]

[386] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-(시스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 [중간체 9]를 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(25mg)을 수득하였다.

[387]

[388] [합성 예 10]

9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 13]

[389] [합성 예 7]의 [단계 3]에서 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4,6-디메틸피리딘 대신 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4-메톡시-6-메틸피리딘을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(31mg)을 수득하였다.

[390]

[391] [합성 예 11]

9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-6-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 14]

[392] [합성 예 7]의 [단계 3]에서 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4,6-디메틸피리딘 대신

2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-6-메틸-4-프로필피리딘을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(50mg)을 수득하였다.

[393]

[합성 예 12]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(에틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 15]

[395] [합성 예 7]의 [단계 6]에서 37% 포름알데히드 수용액 대신에 아세트알데히드(1당량)을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]의 [단계 6]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(12mg)을 수득하였다.

[396]

[합성 예 13]

9-클로로-2-(트랜스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 16]

[398] [합성 예 7]의 [단계 6]에서 37% 포름알데히드 수용액 대신에 아세트알데히드(1.5당량)을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]의 [단계 6]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(34mg)을 수득하였다.

[399]

[합성 예 14]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(피페리딘-1-일)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 17]

[401] [합성 예 7]의 [단계 5]에서 합성한

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(21mg, 0.043mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.5ml)에 첨가 한 후, 탄산칼륨(30mg, 0.215mmol)과 1,5-디브로모펜탄(7μl, 0.052mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응액을 상온에서 17시간동안 교반한 후 물과 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(12.2mg)을 수득하였다.

[402]

[합성 예 15]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 18]

- [404] [합성 예 14]에서 1,5-디브로모펜탄 대신 1,4-디브로모부탄을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 14]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(5.6mg)을 수득하였다
- [405]
- [406] [합성 예 16] (2S)- *N*-
 -(트랜스-4-(9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)-2-히드록시부탄아미드 [화합물 19]
- [407] [합성 예 7]의 [단계 5]에서 합성한
 2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(*6H*)-온(21mg, 0.043mmol), (R)-2-히드록시부타노익산(4.2mg, 0.04mmol),
 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(11mg, 0.057mmol) 및
 히드록시벤조트리아졸(7.3mg, 0.054mmol)를 순차적으로 *N,N*-
 -디메틸포름아미드(0.5ml)에 첨가 한 후, 상온에서 18시간동안 교반하였다.
 반응액에 빙수를 첨가한 후 생성된 고체를 여과로 수집하고, 얻어진 고체를
 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(9mg)을
 수득하였다.
- [408]
- [409] [합성 예 17]
 2-((트랜스-4-아미노시클로헥실)메틸)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(*6H*)-온 [화합물 20] 및
 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-((트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]
]이소퀴놀린-5(*6H*)-온 [화합물 21]
- [410] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트
 대신 *t*-부틸-(트랜스-4-(프로판-2-일)시클로헥실)카바메이트를 사용하는 것을
 제외하고 [합성 예 7] 동일한 반응을 실행해 표제화합물(9mg, [화합물 20], 5mg
 [화합물 21])각각 수득하였다
- [411]
- [412] [합성 예 18]
 9-클로로-2-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-
 -디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(*6H*)-온 [화합물 22]
- [413] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트
 대신 에티닐시클로헥산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]의 [단계 4]까지
 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(36mg)을 수득하였다
- [414]

- [415] [합성 예 19]
9-클로로-2-시클로펜틸-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 23]
- [416] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 에티닐시클로펜탄을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]의 [단계 4]까지 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(58mg)을 수득하였다
- [417]
- [418] [합성 예 20]
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 24]
- [419] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 4-에티닐테트라히드로-2*H*-피란을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]의 [단계 4]까지 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(23mg)을 수득하였다
- [420]
- [421] [합성 예 21]
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)페닐)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 25]
- [422] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온과 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 5-클로로-6,7-디히드록시-8-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 [중간체 4]과 4-에티닐-*N,N*-디메틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(18mg)을 수득하였다
- [423]
- [424] [합성 예 22]
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 26]
- [425] [합성 예 21]에서 4-에티닐-*N,N*-디메틸아닐린 대신 *N,N*-디메틸헥-5-인-1-아민을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 21]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(5.9mg)을 수득하였다
- [426]
- [427] [합성 예 23]
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(3,5-(디메틸이속사졸-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 27]
- [428] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트

대신 4-에티닐-3,5-디메틸이속사졸을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(40mg)을 수득하였다

[429]

[430] [합성 예 24]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 28] 및

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 29]

[431] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-4-에티닐피페리딘-1-카르복시레이트를 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(125mg, [화합물 28], 30mg [화합물 29])을 각각 수득하였다

[432]

[433] [합성 예 25]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(1-((R)-2-히드록시부타노일)피페리딘-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 30]

[434] [합성 예 16]에서

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 대신 [합성 예 24]에서 합성한

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 28]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 16]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(21mg)을 수득하였다

[435]

[436] [합성 예 26]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-(2,2,2-트리플로로에틸)피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 31]

[437] [합성 예 24]에서 합성한

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온(20mg, 0.04mmol, [화합물 28]), 탄산칼륨(16mg, 0.12mmol) 및

1,1,1-트리플루오로-2-아이오도메탄(19.6mg, 0.10mmol)을 순차적으로 *N,N*-디메틸포름아미드(1.0ml)에 첨가하였다. 반응액을 90°C에서 18시간동안

환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 20% 메탄올-클로로포름과 물을 첨가하고, 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(2.5mg)을 수득하였다.

[438]

[439] [합성 예 27]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-메틸-1 *H*-인돌-5-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 32]

[440] [합성 예 21]에서 4-에티닐-*N,N*-디메틸아닐린 대신 WO2016154434에 기재되어 있는 방법에 준해 합성한 5-에티닐-1-메틸-1 *H*-인돌을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 21]과 동일한 반응을 실행해 표제화합물(109mg)을 수득하였다.

[441]

[442] [합성 예 28]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 33]

[443] [합성 예 21]에서 4-에티닐-*N,N*-디메틸아닐린 대신 트랜스-1-에티닐-4-메톡시시클로헥산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 21]과 동일한 반응을 실행해 표제화합물(50mg)을 수득하였다.

[444]

[445] [합성 예 29]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(메틸아미노)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 34]

[446] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-(트랜스-에티닐시클로헥실)(메틸)카바메이트 [중간체 11]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 7]의 [단계 5]까지 동일한 반응을 실행해 표제화합물(35mg)을 수득하였다.

[447]

[448] [합성 예 30]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- *g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 35]

[449] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-(트랜스-3-에티닐시클로부틸)카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해 표제화합물(3.5mg)을 수득하였다.

[450]

[451] [합성 예 31]

9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-3-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 36]

[452] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-(시스-3-에티닐시클로헥실)카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해 표제화합물(19mg)을 수득하였다.

[453]

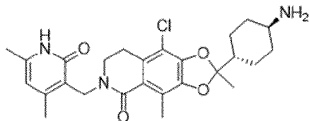
[454] [합성 예 32]

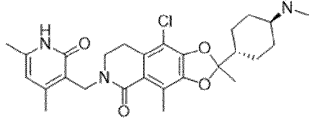
9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-3-(디메틸아미노)시클로펜틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 37]

[455] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸-(시스-3-에티닐시클로펜틸)카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 동일한 반응을 실행해 표제화합물(8mg)을 수득하였다.

[456]

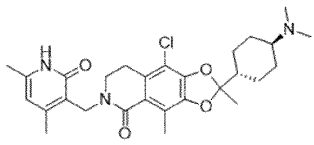
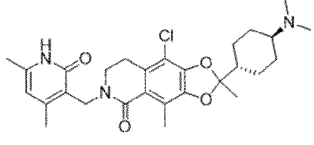
[457] [표2]

8		2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)- 9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소- 1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린- 5(6 <i>H</i>)-온	486.2
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃ +MeOD) δ 5.96(s, 1H), 4.74(s, 2H), 3.42-3.37(m, 2H), 2.82-2.80(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.25(s, 6H), 2.05-2.01(m, 4H), 1.90-1.81(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.29-1.25(m, 4H).			

9		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소- 1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)- 2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)-2,4- 디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린- 5(6 <i>H</i>)-온	514.2
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.40(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.29-2.28(m, 12H), 2.25-2.20(m, 1H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.28-1.25(m, 4H).			

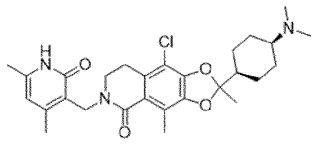
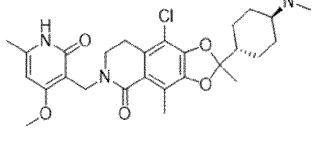
[458]

[459]

10		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 A	514.2
		¹ H-NMR은 제한된 수량으로 측정하지 않았다.	
11		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 B	514.2
		¹ H-NMR은 제한된 수량으로 측정하지 않았다.	

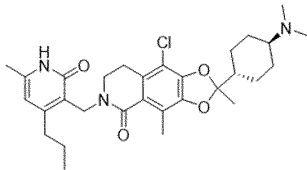
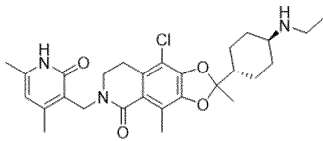
[460]

[461]

12		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	514.2
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.93(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.49(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.28(s, 12H), 2.25-2.20(m, 1H), 2.00-1.97(m, 4H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.28-1.25(m, 4H).	
13		9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	530.2
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.89(s, 1H), 4.73(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.38(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.51(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.28-2.25(m, 6H), 2.27-2.17(m, 1H), 1.99-1.96(m, 4H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.25-1.23(m, 4H).	

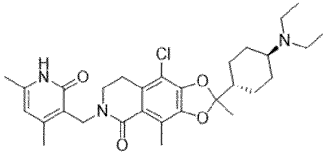
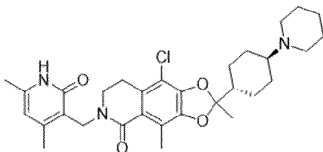
[462]

[463]

14		9-클로로-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-6-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-7,8-디히드로-[1,3]다옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	542.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.10(bs, 1H) 5.93(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.51(s, 3H), 2.27(s, 6H) 2.25-2.10(m, 1H), 2.09-1.89(m, 4H), 1.88-1.71(m, 1H), 1.70-1.45(m, 8H), 1.39-1.10(m, 4H), 0.94(t, 3H).			
15		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(에틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]다옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	514.2
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.93(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.51-3.47(m, 2H), 2.83-2.73(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.12-1.88(m, 4H), 1.63(s, 3H), 1.35-1.17(m, 8H), 0.95-0.81(m, 3H).			

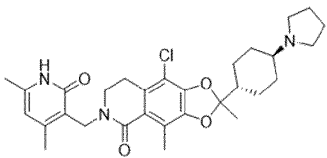
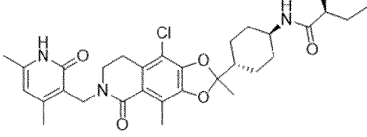
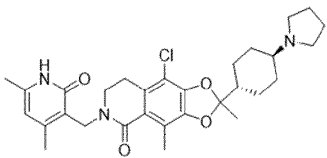
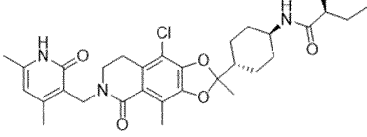
[464]

[465]

16		9-클로로-2-(트랜스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)-6- ((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4- 디메틸-7,8-디히드로- [1,3]다옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린- 5(6 <i>H</i>)-온	542.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.91(s, 1H), 4.75(s, 2H), 3.47(t, 2H), 3.04-3.01(m, 4H), 2.79(t, 2H), 2.48(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.26-2.21(m, 2H), 2.10-2.06(m, 3H), 1.89-1.85(m, 4H), 1.67-1.62(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.37(t, 6H).			
17		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소- 1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)- 2,4-디메틸-2-(트랜스-4- (피페리딘-1-일)시클로헥실)-7,8- 디히드로-[1,3]다옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	554.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.59(bs, 1H), 5.92(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.50(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.41(s, 1H), 2.27(s, 6H), 1.98(s, 2H) 1.98(s, 1H), 1.95(s, 1H), 1.79-1.77(m, 1H), 1.60(s, 4H), 1.59(s, 3H), 1.24-1.17(m, 6H), 0.87-0.81(m, 1H).			

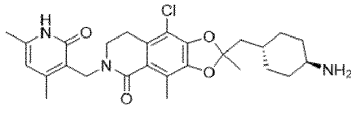
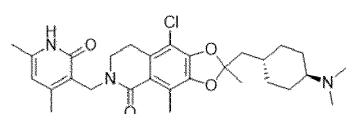
[466]

[467]

18		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	540.3
19		(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(트랜스-4-(9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)-2-히드록시부탄아미드	572.2
18		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	540.3
19		(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(트랜스-4-(9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)-2-히드록시부탄아미드	572.2

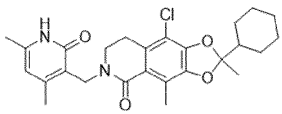
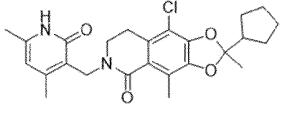
[468]

[469]

20		2-((트랜스-4-아미노시클로헥실)메틸)-9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	500.2
21		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-((트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	528.3

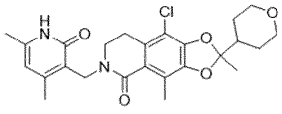
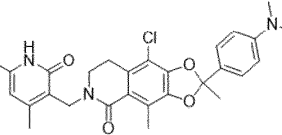
[470]

[471]

22		9-클로로-2-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	471.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.79-3.75(m, 2H), 3.66-3.61(m, 2H), 3.47(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.24-1.17(m, 6H).		
23		9-클로로-2-시클로펜틸-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	457.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.42(bs, 1H), 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.48(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.77-1.75(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.61-1.50(m, 8H).		

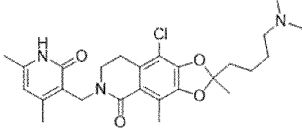
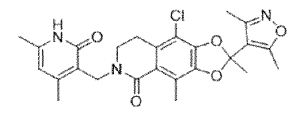
[472]

[473]

24		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(테트라히드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	473.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.55(bs, 1H), 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 4.03(t, 2H), 3.47(t, 2H), 3.37(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.70(t, 1H), 1.63(s, 3H), 0.88-0.83(m, 4H).		
25		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)페닐)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	508.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.45(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.45(t, 2H), 2.94(s, 6H), 2.77(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.26(s, 4H), 2.25(s, 3H), 2.02(s, 3H).		

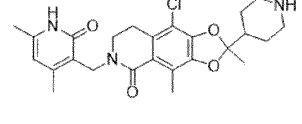
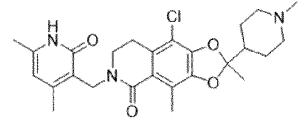
[474]

[475]

26		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	488.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.94(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.50(t, 2H), 2.81(t, 2H), 2.58-2.53(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.29(s, 6H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.67(s, 3H), 1.60-1.51(m, 2H), 1.32-1.26(m, 5H).		
27		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(3,5-(디메틸이소자졸-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	484.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.92(s, 1H), 4.76(d, 2H), 3.49(t, 2H), 2.81(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.27(s, 6H), 2.01(s, 3H).		

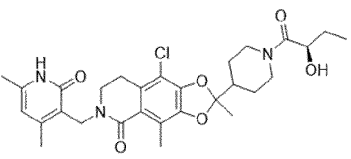
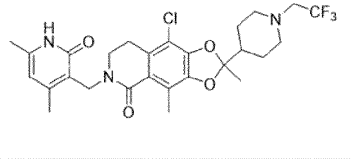
[476]

[477]

28		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(4-(디메틸아미노)부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	472.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.49(t, 2H), 3.16-3.12(m, 2H), 2.79(t, 2H), 2.59(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.84-1.80(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.44-1.38(m, 2H).		
29		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	486.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.53(bs, 1H), 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.48(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.26(s, 6H), 1.92-1.88(m, 1H), 1.84-1.79(m, 4H), 1.70-1.52(m, 7H).		

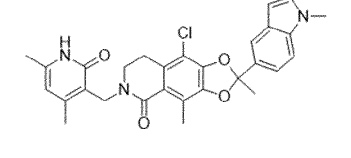
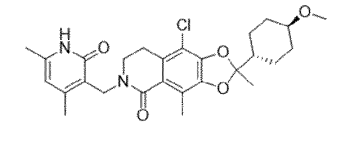
[478]

[479]

30		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(1-((R)-2-히드록시부타노일)피페리딘-4-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	558.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.64(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.76(s, 2H), 4.72(s, 1H), 4.30(s, 1H), 3.79-3.77(m, 2H), 3.51(t, 2H), 3.00(t, 1H), 2.80(t, 2H), 2.61(t, 1H), 2.49(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.12-2.09(m, 1H), 1.94-1.91(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.46-1.38(m, 4H), 1.20(t, 3H), 0.87-0.82(m, 1H).		
31		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-(2,2,2-트리플로로에틸)피페리딘-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	554.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.93(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.03-3.00(m, 2H), 2.82(t, 2H), 2.51(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.87-1.81(m, 2H), 1.64(s, 3H), 1.30(s, 5H), 0.95-0.82(m, 4H).		

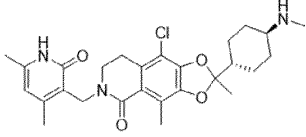
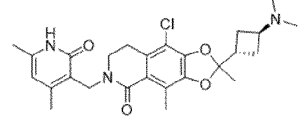
[480]

[481]

32		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(1-메틸-1 <i>H</i> -인돌-5-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	518.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.85(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.31(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.49(d, 1H), 5.87(s, 1H), 4.75(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.47-3.40(m, 2H), 2.79-2.74(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.24(d, 6H), 2.10(s, 3H)		
33		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	501.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 13.0(bs, 1H), 5.94(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.50(t, 2H), 3.47(s, 3H), 3.14-3.09(m, 1H), 2.80(t, 2H), 2.51(s, 3H), 2.29(s, 6H), 2.15-2.12(m, 2H), 1.99-1.95(m, 2H), 1.85(t, 1H), 1.62(s, 3H), 1.33-1.13(m, 4H).		

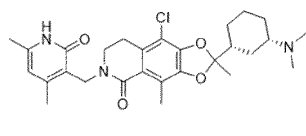
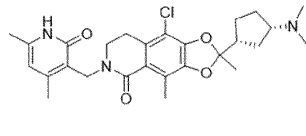
[482]

[483]

34		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	500.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.91(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.49(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.35-2.30(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.04-1.93(m, 5H), 1.86-1.81(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.34-1.26(m, 2H), 1.11-0.99(m, 2H).		
35		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-3-(디메틸아미노)시클로부틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	486.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.5(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.51(t, 2H), 2.81(t, 2H), 2.76-2.68(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.11(s, 10H), 1.62(s, 3H).		

[484]

[485]

36		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-3-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	514.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.8(bs, 1H), 5.94(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.49(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.29(s, 13H), 2.10-2.06(m, 1H), 1.96-1.87(m, 4H), 1.62(s, 3H), 1.29-1.10(m, 4H).		
37		9-클로로-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(시스-3-(디메틸아미노)시클로펜틸)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	500.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.23(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.47(t, 2H), 2.78(t, 2H), 2.50-2.35(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.27(d, 6H), 2.22(d, 6H), 2.01-1.99(m, 2H), 1.87-1.83(m, 1H), 1.75-1.71(m, 2H), 1.59-1.43(m, 2H), 1.24(s, 3H)		

[486]

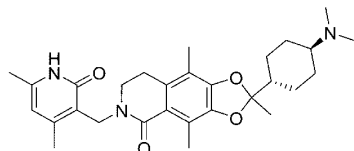
[487] [합성 예 33]

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)

메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온
[화합물 38] 및

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 39]

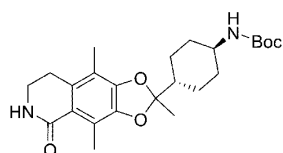
[488]



[489] 단계 1. *t*

-부틸-((트랜스-4-(2,4,9-트리메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[490]

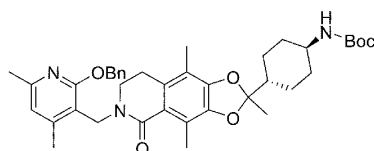


[491] [합성 예 2]의 [단계 1]에서 6,7-디히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 대신 6,7-디히드록시-5,8-디메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온 [중간체 3]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 2]의 [단계 1]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(800g)을 수득하였다.

[492] 단계 2. *t*

-부틸-((트랜스-4-(6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트의 제조

[493]

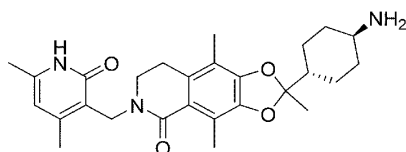


[494] 위의 [단계 1]에서 합성한 *t*
-부틸-((트랜스-4-(2,4,9-트리메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(200mg, 0.46mmol)를 사용하여 [합성 예 2]의 [단계 2] 동일한 반응을 실시해, 표제화합물(258mg)을 수득하였다.

[495] 단계 3.

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조 [화합물 38]

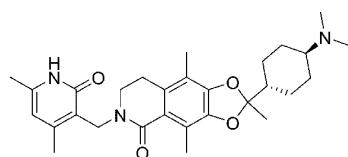
[496]



- [497] 위의 [단계 2]에서 합성한 *t*-부틸-((트랜스-4-(6-((2-(벤질옥시)-4,6-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(258mg, 0.41mmol)와 4M 염산-1,4-디옥산용액(1.5ml)를 메탄올에 순차적으로 첨가 후, 반응액을 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 포화 중조수를 첨가하여 중화하고, 20% 메탄올-클로로포름을 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 20% 에틸에스터-디에틸에테르 혼합액에서 1시간 교반하여 생성된 고체를 여과하고 세척하여 표제화합물(137mg)을 수득하였다.

- [498] 단계 4.
6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온의 제조 [화합물 39]

[499]



- [500] 위의 [단계 3]에서 합성한 2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(130mg, 0.27mmol)을 사용하여 [합성 예 2]의 [단계 5]와 동일한 반응을 실시해, 표제화합물(80mg)을 수득하였다.

[501]

- [502] [합성 예 34]
 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 이성질체 A, B [화합물 40, 화합물 41]

- [503] [합성 예 33]에서 합성한 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온을 이하의 조건으로 각 에난티오머를 분리 하였다. 각각의 이성질체의 절대 입체화학은 측정되지 않았다.

- [504] 컬럼: 다이셀 chiralcell OZ-H, 4.6X250mm, 5 μ M

- [505] 온도: 35°C

- [506] 유속: 0.8ml/분
- [507] 파장: 270nm
- [508] 용출 용매: n-헥산:에탄올:디에틸아민 = 500:500:0.4(v/v%)
- [509] 제 1 피크: 15.8 분 - 이성질체 A (99.9%ee)
- [510] 제 2 피크: 23.1 분 - 이성질체 B (99.9%ee)
- [511]
- [512] [합성 예 35]
2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 42]
- [513] [합성 예 33]의 [단계 2]에서 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4,6-디메틸피리딘 대신 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4-메톡시-6-메틸피리딘을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 33]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(30mg)을 수득하였다.
- [514]
- [515] [합성 예 36]
2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-6-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 43]
- [516] [합성 예 33]의 [단계 2]에서 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-4,6-디메틸피리딘 대신 2-(벤질옥시)-3-(클로로메틸)-6-메틸-4-프로필피리딘을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 33]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(35mg)을 수득하였다
- [517]
- [518] [합성 예 37]
2-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 44]
- [519] [합성 예 33]의 [단계 1]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 에티닐시클로헥산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 32]의 [단계 4]까지 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(123mg)을 수득하였다
- [520]
- [521] [합성 예 38]
2-(트랜스-4-(에틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 45] 및
2-(트랜스-4-(디에틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 46]
- [522] [합성 예 33]의 [단계 4]에서

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온와 37% 포름알데히드 수용액 대신

2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(78mg, 0.10mmol) 및 아세트알데히드(9.3mg, 0.21mmol)을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 35]의 [단계 4]와 동일한 반응을 실행해, 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(45mg, [화합물 45], 11mg [화합물 46])을 각각 수득하였다.

[523]

[524] [합성 예 39]

2-(트랜스-4-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 47]

[525] [합성 예 33]의 [단계 4]에서

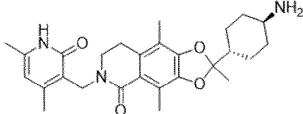
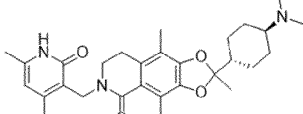
2-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 대신 [합성 예 38]에서 합성된

2-(트랜스-4-(에틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온[화합물 45]를 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 33]의 [단계 4]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(21mg)을 수득하였다.

[526]

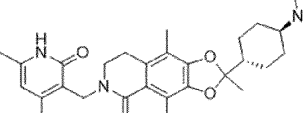
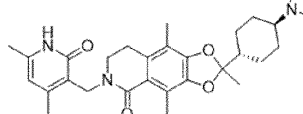
[527]

[표3]

38		2-((트랜스-4-아미노시클로헥실)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	466.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.95(s, 1H), 4.75(s, 2H), 3.38(t, 2H), 2.64-2.60(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.25(s, 6H), 2.04(s, 3H), 1.96-1.92(m, 4H), 1.82-1.75(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.30-1.11(m, 4H).	
39		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	494.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.94(s, 1H), 4.80(s, 2H), 3.42(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.27(s, 9H), 2.24-2.20(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.99-1.96(m, 4H), 1.80-1.75(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.24-1.20(m, 4H).	

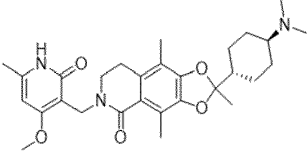
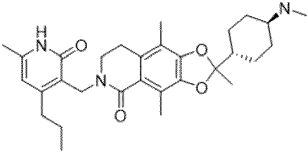
[528]

[529]

40		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 A	494.3.
		¹ H-NMR은 제한된 수량으로 측정하지 않았다.	
41		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 B	494.3
		¹ H-NMR은 제한된 수량으로 측정하지 않았다.	

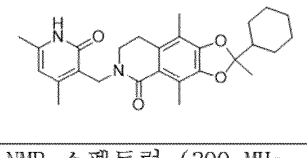
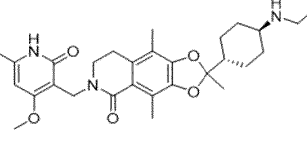
[530]

[531]

42		2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	510.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.89(s, 1H), 4.75(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.33(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.51(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 6H), 2.22-2.16(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.78-1.74(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.25-1.20(m, 4H).		
43		2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4,9-트리메틸-6-((6-메틸-2-옥소-4-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	522.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.95(s, 1H), 4.82(s, 2H), 3.43(t, 2H), 2.62-2.59(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.27(s, 6H), 2.20-2.16(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.80-1.77(m, 1H), 1.56-1.50(m, 5H), 1.25-1.21 (m, 4H), 0.94(t, 3H).		

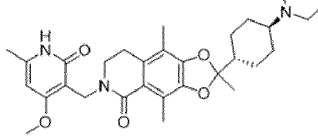
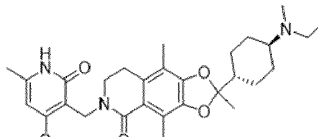
[532]

[533]

44		2-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	451.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.90(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.43(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.90-1.87(m, 2H), 1.79-1.76(m, 3H), 1.68-1.66(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.25-1.20(m, 5H).		
45		2-(트랜스-4-(에틸아미노)시클로헥실)-6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	510.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.91(s, 1H), 4.90(d, 1H), 4.46(d, 1H), 3.85(s, 3H), 3.48(t, 2H), 2.90(q, 2H), 2.65-2.63(m, 1H), 2.61(t, 2H), 2.48(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.10-2.05(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.50(s, 3H), 1.35(t, 3H), 1.25-1.18(m, 4H).		

[534]

[535]

46		2-(트랜스-4-((디에틸아미노)시클로헥실)-6- (4-메톡시-6-메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)- 2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온	538.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.73(bs, 1H), 5.90(s, 1H), 4.74(d, 2H), 3.83(s, 3H), 3.47(q, 4H), 3.34(t, 2H), 3.30-3.15(m, 5H), 2.62(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.98-1.96(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.45(t, 6H), 1.25-1.22(m, 4H).	
47		2-(트랜스-4-((에틸(메틸)아미노)시클로헥실)- 6-((4-메톡시-6-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)- 2,4,9-트리메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온	524.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.89(s, 1H), 4.74(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.35(t, 2H), 2.64-2.58(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.50-2.47(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.00-1.92(m, 4H), 1.78-1.74(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.28-1.20(m, 4H), 1.08(t, 3H).	

[536]

[537] [합성 예 40]

9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온 [화합물 48]

[538] [합성 예 7]의 [단계 1]에서 합성한 t

-부틸-((트랜스-4-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(616mg, 1.48mmol)를 아세트니트릴(7.5ml)에 첨가한 후, N-브로모숙신이미드(316mg, 1.77mmol)를 첨가하였다. 반응액을 상온에서 13시간 교반한 후, 포화 중조수를 첨가하여 중화하고 에틸아세테이트를 사용하여 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 t -부틸-((트랜스-4-(9-브로모-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트(550mg)을 수득하였다.

[539] 위에서 합성된 t

-부틸-((트랜스-4-(9-브로모-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-2-일)시클로헥실)카바메이트를 사용하여 [합성 예 7]의 [단계 3]에서 [단계 5]까지 동일한 반응을 실행해 표제화합물(120mg)을

수득하였다.

[540]

[541] [합성 예 41]

9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 이성질체 [화합물 49, 화합물 50]

[542] [합성 예 40]에서 합성된

9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온을 이하의 조건으로 각 에난티오머를 분리 하였다. 각각의 이성질체의 절대 입체화학은 측정되지 않았다.

[543] 컬럼: 다이셀 chiralcell OZ-H, 4.6X250mm, 5 μ M

[544] 온도: 35°C

[545] 유속: 0.8ml/분

[546] 파장: 270nm

[547] 용출 용매: n-헥산:에탄올:디에틸아민 = 500:500:0.4(v/v%)

[548] 제 1 피크: 14.0 분 - 이성질체 A (99.9%ee)

[549] 제 2 피크: 20.6 분 - 이성질체 B (99.9%ee)

[550]

[551] [합성 예 42]

9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(메틸아미노)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 51]

[552] [합성 예 40]에서 *t*-부틸-(트랜스-4-에티닐시클로헥실)카바메이트 대신 *t*-부틸(트랜스-4-에티닐시클로헥실)(메틸)카바메이트[중간체 11]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 40]의 [단계 5]까지 동일한 반응을 실행해 표제화합물(70mg)을 수득하였다.

[553]

[554] [합성 예 43]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-비닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 52]

[555] [합성 예 40]에서 합성한

9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(43mg, 0.08mmol, [화합물 48])와
4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(12mg, 0.08mmol), 인산칼륨(41mg, 0.19mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드

디클로로메탄 착물(1:1)(8mg, 0.01mmol)을 1,4-디옥산:물(8ml, 4:1) 혼합액에 순차적으로 첨가하고, 아르곤 가스 치환 후, 상기 혼합물을 90°C에서 13시간 동안 환류하였다. 반응액을 상온으로 냉각한 후, 디클로로메탄과 물을 첨가하고, 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(37mg)을 수득하였다.

[556]

[557] [합성 예 44]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-에티닐-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 53]

[558]

단계 1.

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-9-카르보알데히드의 제조

[559]

[합성 예 43]에서 합성한

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-비닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(33mg, 0.07mmol, [화합물 52])을 테트라히드로퓨란(0.6ml) 및 물(0.3ml) 혼합액에 첨가하고, 4% 오스뮴테트라옥사이드(21ul, 0.003mmol)과 과요오드산나트륨(28mg, 0.13mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응액을 상온에서 13시간 교반한 후, 불용물을 여과해 제거하고, 여과액에 포화 아질산나트륨을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하여 표제화합물(26.7mg)을 수득하였다.

[560]

단계 2.

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-에티닐-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 53]

[561]

위의 [단계 1]에서 합성한

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-9-카르보알데히드(26.8mg, 0.05mmol)를 메탄올(0.6ml)에 첨가하고 탄산칼륨(8.8mg, 0.06mmol)과 디메틸(1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트(12.3mg, 0.06mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응액을 상온에서 13시간 교반하고, 포화 식염수와 디클로로메탄을 첨가하여 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성

실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 표제화합물(10mg)을 수득하였다.

[562]

[563] [합성 예 45]

9-시클로프로필-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 54]

[564]

[합성 예 43]에서 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 대신 시클로프로필보로닉산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 43]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(12mg)을 수득하였다

[565]

[566] [합성 예 46]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 55]

[567]

[합성 예 43]에서 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 대신 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모르폴린을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 43]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(14mg)을 수득하였다

[568]

[569] [합성 예 47]

6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-페닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 56]

[570]

[합성 예 40]에서 합성한 9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(70mg, 0.13mmol, [화합물 48]), 페닐보로닉산(46mg, 0.38mmol), 제삼인산칼륨(80mg, 0.38mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(1:1)(21mg, 0.03mmol)을 1,4-디옥산/물(4:1, 3.5mL)에 녹인 후, 아르곤 가스로 치환하였다. 반응액을 80°C에서 18시간 동안 교반한 후, 상온으로 냉각하여 셀라이트 여과하였다. 생성된 생성물을 디클로메탄을 이용하여 추출하고, 무수 황산나트륨을 이용하여 건조한 후 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(50mg)을 수득하였다

[571]

[572] [합성 예 48]

9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 57]

- [573] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 1-시클로펜테닐보론산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(100mg)을 수득하였다.
- [574]
- [575] [합성 예 49]
9-시클로펜틸-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 58]
- [576] [합성 예 48]에서 합성한
9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온(75mg, 0.14mmol)와 10% 팔라듐/탄소(75mg)을 에틸아세테이트/메탄올(1:1, 5mL)에 녹인 후 수소풍선을 장착하였다. 반응액을 상온에서 18시간 교반 후, 셀라이트 여과하고 감압 증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물(50mg)을 수득하였다.
- [577]
- [578] [합성 예 50]
9-(시클로헥스-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 59]
- [579] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 1-시클로헥세닐보론산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(80mg)을 수득하였다.
- [580]
- [581] [합성 예 51]
9-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 60]
- [582] [합성 예 49]에서
9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 대신
9-(시클로헥스-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 59]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 49]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(25 mg)을 수득하였다.
- [583]
- [584] [합성 예 52]

- 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(프로프-1-엔-2-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 61]
- [585] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 2-이소프로페닐보론산 피나콜에스터를 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(80mg)을 수득하였다
- [586]
- [587] [합성 예 53]
6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-이소프로필-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 62]
- [588] [합성 예 49]에서
9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 대신
6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(프로프-1-엔-2-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 61] 을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 49]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(27mg)을 수득하였다.
- [589]
- [590] [합성 예 54]
6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-에틸-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 63]
- [591] [합성 예 49]에서
9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 대신
6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-비닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 52]을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 49]와 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(22mg)을 수득하였다.
- [592]
- [593] [합성 예 55]
6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-(푸란-2-일)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6*H*)-온 [화합물 64]
- [594] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 푸란-2-보론산을 사용하는 것을 제외하고

[합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(27mg)을 수득하였다.

[595]

[596] [합성 예 56] 9-(3,6-디히드로-2 *H*-피란-4-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 65]

[597] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 3,6-디히드로-2 *H*-피란-4-보롤란을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(37mg)을 수득하였다.

[598]

[599] [합성 예 57] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(피리딘-3-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 66]

[600] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 피리딘-3-일보로닉산을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(38mg)을 수득하였다.

[601]

[602] [합성 예 58] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(티아졸-5-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 67]

[603] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(13mg)을 수득하였다.

[604]

[605] [합성 예 59] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(1-메틸-1 *H*-피라졸-4-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 68]

[606] [합성 예 47]에서 페닐보로닉산 대신 1-메틸피라졸-4-보롤란을 사용하는 것을 제외하고 [합성 예 47]과 동일한 반응을 실행해, 표제화합물(36mg)을 수득하였다.

[607]

[608] [합성 예 60] 6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(티아졸-5-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]이소퀴놀린-5(6 *H*)-온 [화합물 69]

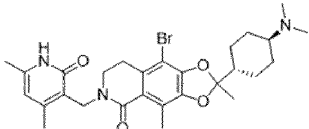
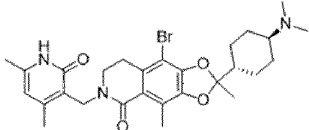
노)시클로헥실)-2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
이소퀴놀린-9-카보니트릴 [화합물 69]

[609] [합성 예 40]에서 합성한

9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5-*g*]
이소퀴놀린-5(6*H*)-온(50mg, 0.09mmol, [화합물 48])와
트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(33mg, 0.036mmol),
1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(40mg, 0.072mmol), 징크시아나이드(32mg,
0.27mmol) 및 징크(5mg, 0.072mmol) 을 디메틸아세트아미드(2ml)에 순차적으로
첨가하고, 아르곤 가스 치환 후, 상기 혼합물을 80°C에서 16시간동안 환류하였다.
반응액을 상온으로 냉각한 후, 디클로로메탄과 물을 첨가하고, 유기층을
추출하였다. 추출한 유기층은 무수 황산나트륨을 이용하여 건조하고, 감압
증류하였다. 얻어진 잔류물을 염기성 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해
표제화합물(26mg)을 수득하였다.

[610]

[611] [표4]

48		9-브로모-6-((4,6-디메틸-2- 옥소-1,2-디히드로피리딘-3- 일)메틸)-2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	558.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.72(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.48(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.26(s, 9H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.28-1.22(m, 4H).		
49		9-브로모-6-((4,6-디메틸-2- 옥소-1,2-디히드로피리딘-3- 일)메틸)-2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온 이성질체 A	558.2
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.33(brs, 1H), 5.92(s, 1H), 4.77(d, 2H), 3.48(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.28(s, 6H), 2.26(s, 6H), 2.15(t, 1H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.79(t, 1H), 1.62(s, 3H), 1.28-1.22(m, 4H).		

[612]

[613]

50		9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	558.2
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.42(brs, 1H), 5.92(s, 1H), 4.77(d, 2H), 3.48(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.28(s, 6H), 2.26(s, 6H), 2.15(t, 1H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.81(t, 1H), 1.62(s, 3H), 1.32-1.14(m, 4H).	
51		9-브로모-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2,4-디메틸-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	558.2
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.92(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.80(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.38-2.32(m, 1H), 2.28(s, 6H), 2.04-1.90(m, 5H), 1.86-1.81(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.34-1.21(m, 2H), 1.13-1.01(m, 2H).	

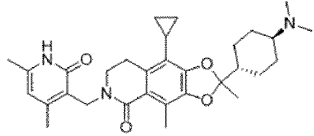
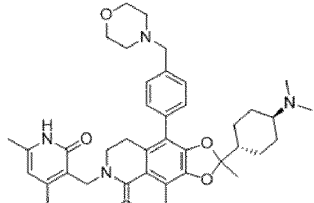
[614]

[615]

52		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-비닐-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	506.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.90(bs, 1H), 6.58(dd, 1H), 5.92(s, 1H), 5.85(d, 1H), 5.45(d, 1H), 4.79(s, 2H), 3.43(t, 2H), 2.76(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.28(s, 12H), 2.26-2.22(m, 1H), 1.99-1.97(m, 4H), 1.81-1.79(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.26-1.22(m, 4H).	
53		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-에틸-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	504.3
		¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.20(bs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.47(t, 2H), 3.37(s, 1H), 2.87(t, 2H), 2.52(s, 3H), 2.31(s, 6H), 2.27(s, 6H), 2.17-2.15(m, 1H), 2.04-1.98(m, 4H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.28-1.26(m, 4H).	

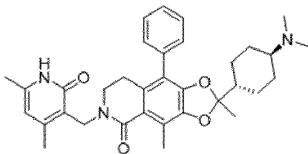
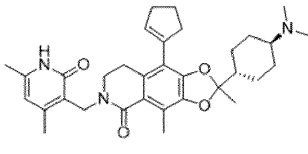
[616]

[617]

54		9-시클로프로필-6-((4,6- 디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6<i>H</i>)-온	520.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.50(bs, 1H), 5.92(s, 1H), 4.80(s, 2H), 3.44(t, 2H), 2.85(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.29-2.28(m, 12H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.98-1.96(m, 4H), 1.80-1.76(m, 1H), 1.56-1.52(m, 4H), 1.25-1.20(m, 4H), 0.86(dd, 2H), 0.65(dd, 2H).		
55		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-9-(4- (모르폴리노메틸)페닐)-7,8- 디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6<i>H</i>)-온	655.4
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.80(bs, 1H), 7.34(d, 2H), 7.19(d, 2H), 5.87(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.72(t, 4H), 3.51(s, 2H), 3.33(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.50-2.46(m, 6H), 2.30-2.29(m, 9H), 2.20(s, 3H), 1.97-1.94(m, 4H), 1.83-1.77(m, 2H), 1.54(s, 3H), 1.25-1.22(m, 4H).		

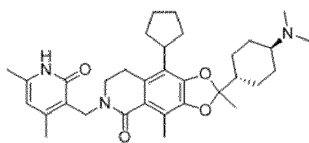
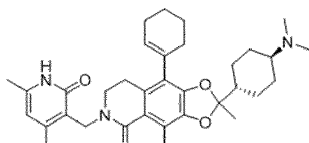
[618]

[619]

56		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로퍼리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-9-페닐-7,8- 디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	556.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.42-7.33(m, 4H), 7.26-7.24(m, 1H), 5.89(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.35(t, 2H), 2.61-2.57(m, 5H), 2.31(s, 3H), 2.30(s, 6H), 2.21-2.19(m, 4H), 1.97-1.95(m, 4H), 1.75(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.26-1.22(m, 4H)			
57		9-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6- ((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로퍼리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	546.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.87(brs, 1H), 5.91(s, 1H), 5.62(d, 1H), 4.79(d, 2H), 3.38(m, 2H), 2.69(t, 2H), 2.63-2.47(m, 7H), 2.44(s, 3H), 2.30(s, 9H), 2.15(m, 1H), 2.01-1.96(m, 6H), 1.77(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.26-1.23(m, 4H)			

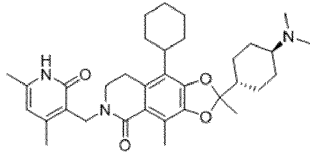
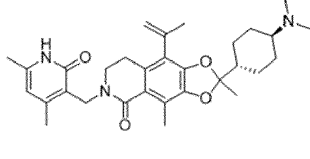
[620]

[621]

58		9-(시클로펜틸-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	548.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.98(brs, 1H), 5.90(s, 1H), 4.80(s, 2H), 3.44(t, 2H), 3.01(m, 1H), 2.75(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.29-2.27(m, 12H), 2.17(m, 1H), 1.98(m, 4H), 1.82(m, 5H), 1.61(m, 4H), 1.57(s, 3H), 1.24(m, 4H).		
59		9-(시클로헥스-1-엔-1-일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	560.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.89(brs, 1H), 5.90(s, 1H), 5.52(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.39(t, 2H), 2.67-2.63(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.31-2.27(m, 12H), 2.13(m, 5H), 1.97(m, 4H), 1.73-1.65(m, 5H), 1.56(s, 3H), 1.26-1.21(m, 4H).		

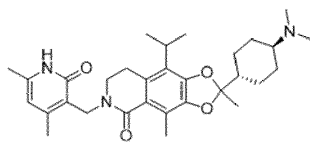
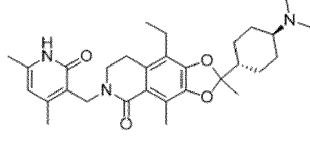
[622]

[623]

60		9-시클로헥실-6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	562.4
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.90(s, 1H), 4.79(s, 2H), 4.74(s, 1H), 3.45(t, 2H), 2.71(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.30-2.26(m, 12H), 2.20(m, 1H), 2.05-1.98(m, 4H), 1.81(m, 7H), 1.56(s, 3H), 1.27(m, 4H), 0.89-0.84(m, 4H).		
61		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-2,4-디메틸-9-(프로프-1-엔-2-일)-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	520.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.27(brs, 1H), 5.91(s, 1H), 5.30(q, 1H), 4.83(s, 1H), 4.80(s, 2H), 3.41(t, 2H), 2.68(m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.29-2.27(m, 12H), 2.16-2.12(m, 1H), 1.97(m, 7H), 1.77(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.24-1.9(m, 4H).		

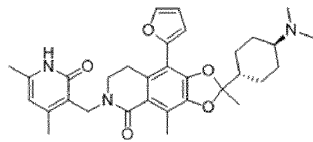
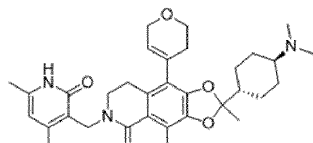
[624]

[625]

62		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-이소프로필-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	522.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.46(brs, 1H), 5.91(s, 1H), 4.80(s, 2H), 3.44(t, 2H), 2.99(m, 1H), 2.70(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.31-2.27(m, 12H), 2.24(m, 1H), 2.00(m, 4H), 1.79(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.27-1.23(m, 10H).		
63		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-2-(트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실)-9-에틸-2,4-디메틸-7,8-디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	508.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.73(brs, 1H), 5.92(s, 1H), 4.81(s, 2H), 3.44(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.52-2.50(m, 5H), 2.28(s, 12H), 2.17(m, 1H), 1.97(m, 4H), 1.77(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.26-1.22(m, 4H), 1.06(t, 3H).		

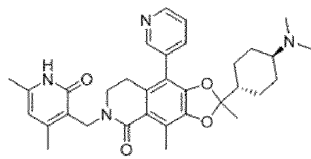
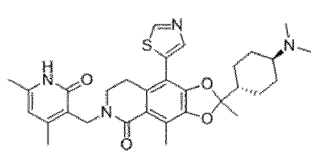
[626]

[627]

64		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)-9- (퓨란-2-일)-2,4-디메틸-7,8- 디히드로-[1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	545.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.92(bs, 1H), 7.45(dd, 1H), 6.60(dd, 1H), 6.48(dd, 1H), 5.91(s, 1H), 4.80(s, 2H), 3.41(t, 2H), 2.95-2.90(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.27(s, 9H), 2.17(t, 1H), 2.00-1.97(m, 4H), 1.80(t, 1H), 1.60(s, 3H), 1.33-1.15(m, 4H).		
65		9-(3,6-디히드로-2 <i>H</i> -피란-4- 일)-6-((4,6-디메틸-2-옥소- 1,2-디히드로피리딘-3- 일)메틸)-2-(트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	562.3
	¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.5(bs, 1H), 5.90(s, 1H), 5.57(s, 1H), 4.78(s, 2H), 4.27-4.26(m, 2H), 3.89(t, 2H), 3.41(t, 2H), 2.68(t, 2H), 2.51(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.14(t, 1H), 1.97-1.94(m, 4H), 1.76-1.72(m, 3H), 1.55(s, 3H), 1.26-1.09(m, 4H).		

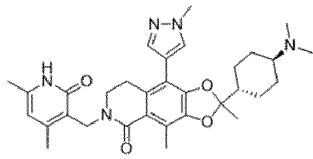
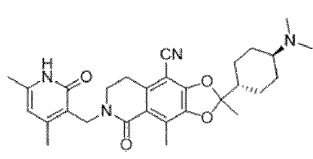
[628]

[629]

66		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-9-(피리딘-3-일)- 7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	557.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.57-8.52(m, 2H), 7.58-7.55(dt, 1H), 7.35-7.31(dd, 1H), 5.88(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.37(t, 2H), 2.57(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.29(d, 9H), 2.21(s, 3H), 2.00-1.90(m, 5H), 1.85-1.70(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.15-1.08(m, 2H), 0.92-0.79(m, 2H)			
67		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-9-(티아졸-5-일)- 7,8-디히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- <i>g</i>]이소퀴놀린-5(6 <i>H</i>)-온	563.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.85(s, 1H), 7.80(s, 1H), 5.90(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.45-3.38(m, 2H), 2.82-2.68(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.30(d, 9H), 2.22(s, 3H), 2.03-1.96(m, 5H), 1.87-1.72(m, 1H), 1.25(s, 3H), 0.94-0.79(m, 4H)			

[630]

[631]

68		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 다히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-9-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)-7,8-다히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-5(6H)-온	560.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.5(bs, 1H), 7.57(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.91(s, 1H), 4.79(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.41(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.28(s, 6H), 2.25(s, 3H), 2.17(t, 1H), 1.99-1.97(m, 4H), 1.80(t, 1H), 1.58(s, 3H), 1.25-1.19(m, 4H).			
69		6-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2- 다히드로피리딘-3-일)메틸)-2- (트랜스-4- (디메틸아미노)시클로헥실)- 2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8- 테트라히드로- [1,3]디옥솔로[4,5- g]이소퀴놀린-9-카보니트릴	505.3
¹ H-NMR 스펙트럼 (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.1(bs, 1H), 5.93(s, 1H), 4.75(s, 2H), 3.57(t, 2H), 2.90(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.28(s, 9H), 2.17(t, 1H), 1.99-1.97(m, 4H), 1.82(t, 1H), 1.63(s, 3H), 1.28-1.18(m, 4H).			

[632]

[633] 실험 예 1: EZH1 / EZH2 메틸트랜스퍼레이즈의 저해 활성 평가

[634] 상기 합성 화합물의 EZH1 또는 EZH2 메틸트랜스퍼레이즈에 대한 저해 활성을 측정하였다. 실험은 Reaction Biology사에 의뢰하여 진행하였으며 방사성 섬광 근접 시험법 (radiometric scintillation proximity assay)을 사용하여 EZH1 또는 EZH2의 활성을 측정하였다. 상기 합성 화합물들의 EZH1 또는 EZH2에 대한 IC₅₀를 측정하기 위해 화합물 또는 DMSO에 2.3 nmol/L EZH1 또는 EZH2, 1 μmol/L 히스톤 H3 (21-44)-lys(biotin), 1.5 μmol/L S-아데닐 메티오닌 (SAM), 500 nmol/L ³H-SAM을 반응 완충액에 섞고 실온에서 90분간 반응시켰다. 반응 완충액은 50 mmol/L Tris-HCl pH 8.0, 50 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EDTA, 1 mmol/L DTT, 1 mmol/L PMSF, 1% DMSO로 구성되어 있다. 트리클로로 아세트산을 첨가하여 반응을 종료시키고 PVT 스테렙타비딘(streptavidin)이 코팅된 SPA 비드를 넣은 후 다시 1시간 동안 실온에서 반응시킨다. TopCount NXT plate reader를 이용하여 기질 펩티드의 메틸레이션 값을 측정한다. DMSO를 처리한 well의 평균값을 100%, 백그라운드 평균값을 0%로 설정하여 측정값들을 퍼센트 활성도로 변환한 후, GraphPad PRISM v6 프로그램의 “log(inhibitor) vs. normalized response - variable slope” 분석법을 이용하여 IC₅₀값을 도출하였다.

[635]

[636] 실험 예 2: 세포 성장 억제 시험

[637] 상기 합성 화합물에 대하여 혈액암 세포주들에 대한 세포 성장 억제를 확인하기 위하여 KARPAS 422, RPMI 8226, KMS-11, JeKo-1, MV-4-11, Mino, Pfeiffer, SU-DHL-4, RS4;11 세포주에 대한 평가를 진행하였다. Pfeiffer, SU-DHL-4 세포주는 KYinno 사에, RS4;11 세포주는 Shanghai Chempartner 사에 외부 위탁하여 시험하였고, 나머지 Kasumi-1, MV-4-11, MM.1S, KMS-11, JeKo-1, Mino (ATCC), RPMI 8226 (KCLB), KARPAS 422 (ECACC) 세포주는 구매 후 진행하였다.

[638] 배지에 DMSO 최종 농도 0.1% 이하 또는 상기 합성 화합물의 DMSO 용액을 하기 [표 5]에 기재된 농도와 처리시간이 되도록 첨가하고 37 °C, 5% CO₂ 하에서 배양하였다. 각 배양 세포를 6 웰 플레이트 혹은 48-96 웰 플레이트에 파종하고, 3일간 내지 4일간격으로 계대 혹은 배지 교환을 실시한 후 합계 7일 내지 14일간 계대 배양 후 96 웰플레이트에 파종하였다. 효과 측정일 전 3 내지 5일 전에 96 웰플레이트에 파종 후 파종 당일에 발광량 (Tz)를 측정하였다. Cell Titer-Glo Cell Viability Assay (Promega, G7573)를 이용하여 부속 매뉴얼에 따라 반응 후 플레이트 리더 기기 Synergy NeoAlpha (Biotek)로 발광량을 측정하였다. 파종일에 측정한 발광량 (Tz)와 효과 판정일에 측정한 DMSO 처리군 (C)과 검체 첨가군 (Ti)의 발광량으로부터 다음 식에 근거하여 세포 증식 억제율을 산출하였다

[639] [식]

[640] $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$ for concentrations for which $Ti \geq Tz$

[641] $[(Ti-Tz)/C] \times 100$ for concentrations for which $Ti < Tz$.

[642]

[643]

[표5]

세포주	구입처	배양 배지	배양 시간	처리 농도
KARPAS 422	ECACC	20% RPMI 1640	7일	0.001 ~ 1000 nM(1/10 희석)
RPMI 8226	KCLB	10% RPMI 1640	7일	0.06 ~ 1,000 nM(1/5 희석)
KMS-11	ATCC	10% RPMI 1640	10일	0.1 ~ 10,000 nM(1/10 희석)
JeKo-1	ATCC	20% RPMI 1640	10일	0.1 ~ 10,000 nM(1/10 희석)
MV4;11	ATCC	10% IMDM	10일	0.32~ 1,000 nM(1/5 희석)
Kasumi-1	ATCC	20% RPMI 1640	10일	0.32~ 1,000 nM(1/5 희석)
MM.1S	ATCC	10% RPMI 1640	11일	0.01 ~ 1,000 nM(1/10 희석)
Mino	ATCC	15% RPMI 1640	14일	0.1 ~ 10,000 nM(1/10 희석)

[644] 실험 예 1 및 실험 예 2의 결과는 하기 [표 6] 와 [표 7]에 나타내었다.

[645]

[표6]

실시예 번호	Enzyme inhibitory activity (IC ₅₀ , nM)		Cell growth inhibitory activity (GI ₅₀ , nM)	
	EZH1	EZH2	KARPAS-422(EZH2 ^{Y641N} 변이)	Pfeiffer(EZH2 ^{A677G} 변이)
1	97.6	14.3	-	-
2	371	7.9	-	-
3	-	-	39	-
4	20	2.6	1.9 ~ 2.6	-
5	16	1.3	2.4	-
6	-	-	310	-
7	54	3.8	4.8	-
8	57	3.2	13	-
9	16 ~ 43	1.5 ~ 5.0	2.0 ~ 15	0.97
10	10 ~ 21	0.8 ~ 1.4	2.5 ~ 13	0.84
11	>1,000	116 ~ 473	563 ~ >1,000	-
12	23 ~ 50	3.2	4.9 ~ 15	0.66
13	23 ~ 35	1.8 ~ 2.3	1.8 ~ 9.6	0.27
14	27	3.2	50	-
15	65	3.6	18	-
16	89	11	68	-
17	74	5.6	52	-
18	47	4.3	16	-
19	45	4.4	440	-
20	48	3.7	18	-
21	137	7.2	75	-
22	180	16	>1,000	-
23	68	4.4	>1,000	-
24	34	3.0	62	-
25	166	11	-	-
26	85	6.2	99	-

27	310	3.9	-	-
28	55	3.2	14	-
29	136	5.0	51	-
30	190	3.4	307	-
31	51	3.8	231	-
32	-	-	>1,000	-
33	-	-	187	-
34	9.7	1.4	3.2	1.48
35	-	-	57	-
36	-	-	87	-
37	-	-	22	-
38	54	4.4	-	-
39	9.7 ~ 30	1.2 ~ 6.2	3.2 ~ 8.4	0.76 ~ 0.99
40	28	1.8	1.8	0.71
41	>1,000	69	69	-
42	31 ~ 34	3.4 ~ 6.0	2.6 ~ 8.8	0.97 ~ 1.41
43	8.1	1.4	58	6.76
44	34	0.4	-	-
45	18	6.2	-	-
46	16	9.7	-	-
47	20	7.0	-	-
48	2.6 ~ 40	0.4 ~ 2.6	3.7 ~ 12.4	0.77
49	7.0 ~ 16	0.35 ~ 1.4	1.2 ~ 9.7	0.21
50	>1,000	205	419	-
51	41	1.6	4.4	-
52	32 ~ 55	3.4 ~ 3.7	4.4 ~ 9.7	-
53	27 ~ 139	4.5 ~ 9.1	5.1 ~ 14	-
54	41	6.4	19	-
55	26	5.6	-	-
56	-	-	11	-
57	-	-	13	-

58	-	-	13	-
59	-	-	28	-
60	-	-	28	-
61	-	-	4.8	-
62	-	-	6.2	-
63	-	-	4.4	-
64	-	-	5.0	-
65	-	-	8.8	-
66	-	-	6.4	-
67	-	-	4.3	-
68	-	-	5.1	-
69	65	2.7	10	-
대조군 A	83 ~ 197	2.0 ~ 2.9	19 ~ 77	1.93
대조군 B	17 ~ 46	1.0 ~ 2.0	1.3 ~ 15	0.57

[646] [표7]

Cell line	Cell growth inhibitory activity (GI ₅₀ , nM)		
	대조군 A	대조군 B	Ex. 49
SU-DHL-4	281	21	11
RS4;11	932	62	24
MV4-11	220	6.1	3.9
Kasumi-1	>1,000	324	51
MM.1S	204	2.3	1.4
RPMI8226	315	7.8	6.4
KMS-11	554	25	8.1
Mino	225	2.5	2.0
JeKo-1	3,582	71	42

[647]

[648]

[649] 실험 예 3: 간 마이크로솜에서 대사안정성 시험

[650] 상기 합성 화합물의 간 내 대사안정성을 확인하기 위해 5 μ M 시험물질과 1 mg/mL 사람, 개, 랫드, 마우스 간 마이크로솜을 NADPH regenerating system 존재

하에서 37 °C 유지하며 1 시간 동안 반응시킨다. 1 시간 후 반응 종결 시키고 원심분리로 얻어낸 상층액을 HPLC로 분석한다. 분석결과로 얻은 피크 값으로 0 분 시험물질 대비 1 시간 반응된 시험물질의 값을 통해 다음의 수식을 이용하여 잔존량(%)을 계산한다.

[651] $(1 \text{ 시간 반응된 시험물질의 피크 값} / 0 \text{ 분 시험물질의 피크 값}) \times 100 =$
잔존량(%)

[652] 실험 예 3의 결과는 하기 [표 8]에 나타내었다.

[653] [표8]

실시에 번호	1 시간 반응 후 시험물질의 잔존량 (%)			
	사람	개	랫드	마우스
4	84	NT	NT	79
5	89	NT	NT	78
9	57	NT	NT	56
10	79	NT	NT	55
11	37	NT	NT	70
12	57	NT	NT	61
13	82	NT	NT	79
34	66	NT	NT	100
39	62	NT	NT	80
40	82	NT	NT	84
41	53	NT	NT	63
42	74	NT	NT	88
43	52	NT	NT	61
48	54	NT	NT	52
49	67	74	84	52
50	35	NT	NT	54
51	70	NT	NT	64
52	62	NT	NT	61
53	67	NT	NT	85
대조군 A	NA	14	NA	NA
대조군 B	65	83	81	50

[654] NT: not tested; NA: not applicable

[655] 실험 예 4: 마우스 약물동태 시험 (Pharmacokinetic)

[656] EZH2 억제제로서, 상기 합성 화합물의 마우스 (ICR, 8 주령, 웅성)에서 약물동태 시험을 수행하였다.

[657] 경구투여 군은 시험 전날부터 물질 투여 후 4 시간까지 절식상태를 유지한다. 시험물질 투여 일에는 동물의 무게를 측정하여 상기 합성 화합물을 30 mg/kg (10 mL/kg)을 기준으로 선택된 용매를 이용해 조제한다. 시험물질들은 단 회로 경구 투여하여 정해진 시간에 혈액으로 일정량 취하고 혈장으로 분리하여 LC-MS/MS (Waters UPLC H-Class/ Xevo TQ; Waters, USA) 이용해 농도 분석을 실시한다. 각 시간에 따른 혈장 농도 곡선을 통해 Phoenix제 WinNonlin (Certara, USA) 프로그램의 비구획 분석 (Non-compartment analysis)을 이용하여 linear-log trapezoidal summation 공식에 의해 약동학 계수를 산출한다. 실험 예 4의 결과는 하기 [표 9]에 나타내었다.

[658]

[659] [표9]

실시에 번호	경구 곡선하 면적 AUC (ng·hr/mL)	반감기 T1/2 (hr)
4	770	NC
9	14,942 ~ 16,449	2.4 ~ 2.3
13	1,036	NC
39	3,649	NC
48	17,296 ~ 18,676	2.8 ~ 3.2
49	9,963	2.9
50	12,239	2.5
51	1,523	NC
대조군 A	4,884	0.6
대조군 B	3,425 ~ 5,003	NC ~ 1.0

[660] NC: not calculated

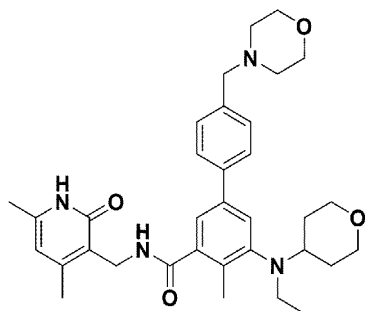
[661] 비교 예

[662] 대조군 A 는 N

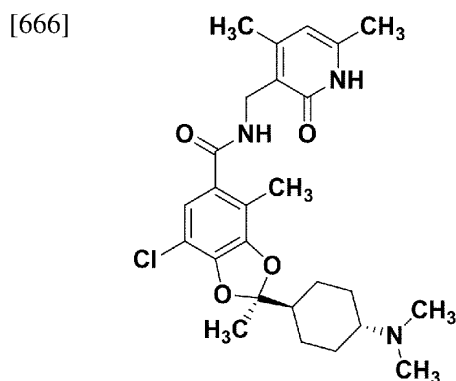
-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-메틸-4'-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드(타제메토스타트)이며, 이의 합성은 국제 특허 출원 WO2012/142504호의 220면 상의 실시예 번호 44에 기재되어 있고, 다음과 같은 구조를 갖는다;

[663]

[664]



- [665] 대조군 B 는 (2R)-7-클로로-2-[트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실]-N-[(4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸]-2,4-디메틸-1,3-벤조디옥솔-5-카르복사미드(발레메토스타트)이며, 이의 합성은 국제 특허 출원 WO2015/141616호의 137면 상의 실시예 번호 35에 기재되어 있고, 다음과 같은 구조를 갖는다;



[667]

- [668] 비교실험 예: EZH1 / EZH2 메틸트랜스퍼레이즈의 저해 활성 및 혈액암 세포주를 사용한 세포 성장 억제 실험

- [669] 비교예에 설명된 방법으로 합성된 대조군 A [N-((4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸)-5-(에틸(테트라히드로-2 H-피란-4-일)아미노)-4-메틸-4'-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-카르복사미드 (타제메토스타트)] 및 대조군 B

[(2R)-7-클로로-2-[트랜스-4-(디메틸아미노)시클로헥실]-N-[(4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)메틸]-2,4-디메틸-1,3-벤조디옥솔-5-카르복사미드 (발레메토스타트)]는 상기 실험에 1 및 실험에 2에 설명된 방법과 동일한 방법에 따라 EZH1 / EZH2 메틸트랜스퍼레이즈의 저해 활성 및 혈액암 세포주를 사용한 세포 성장 억제 실험을 진행하였다.

- [670] 그 결과는 상기 [표 6]과 [표 7]에 나타내었다.

- [671] 상기 [표 6]과 [표 7]에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 비교 대조군과 대비하여 EZH1 및/또는 EZH2에 대한 효소 저해 활성 및 그에 기인한 혈액암 세포주에 대한 성장 억제 활성이 우수한 것을 알 수 있다.

산업상 이용가능성

- [672] 본 발명은 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 EZH1(Enhancer of zeste homolog 1) 및/또는 EZH2(Enhancer of zeste homolog 2) 활성의 저해 활성을 갖는 신규한 헤테로트리시클릭 유도체 화합물, 그 약리상 허용되는 염, 또는 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.