

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07D 455/06

(45) 공고일자 1984년11월23일  
(11) 공고번호 84-002139

|             |  |           |               |
|-------------|--|-----------|---------------|
| (21) 출원번호   | 특1981-0003145  | (65) 공개번호 | 특1983-0006285 |
| (22) 출원일자   | 1981년08월27일  | (43) 공개일자 | 1983년09월20일   |
| (30) 우선권 주장 | 8027889 1980년08월28일 영국(GB)<br>8112080 1981년04월16일 영국(GB)                         |           |               |
| (71) 출원인    | 존 와이어스 앤드 브라더 리미티드 대바드 에릭 기븐스<br>영국 버크셔 메이든 헤드 타플로우 헌더컴브 레인 사우스                  |           |               |
| (72) 발명자    | 존 레업 아키발드<br>영국 버크셔 윈저 스프링필드 로드 136<br>테렌스 제임스 워드<br>영국 버크셔 슬라후 시펜함 아이오나 크렌센트 11 |           |               |
| (74) 대리인    | 이병호  |           |               |

**심사관 :** 최규팔 (특자공보 제1013호)

**(54) 벤조퀴놀리진의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

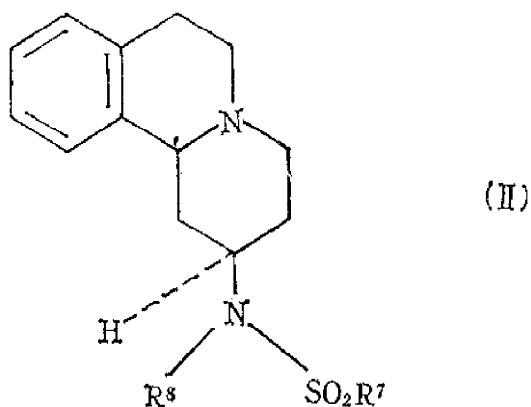
**명세서**

[발명의 명칭]

벤조퀴놀리진의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 전시넵스성  $\alpha$ -아드레날린 수용체 길항작용을 갖는 다음 일반식(II)의 신규 벤조퀴놀리진 및 그의 약학적으로 무독한 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.

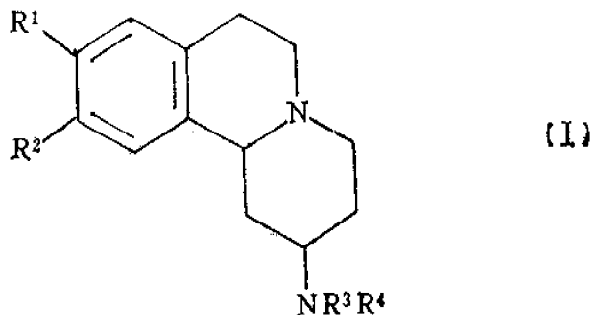


상기식에서

$R^7$ 은 저급알킬, 또는 하나 이상의 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고,

$R^8$ 은 메틸 또는 에틸이다.

영국특허 명세서 제1,513,824호에는 온혈동물에게 투여시 혈압강하 작용을 나타내는 다음 일반식 (I)의 벤조퀴놀리진 및 그의 약학적으로 무독한 산부가염이 기술되어 있다.



상기식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 같거나 다를 수 있으며, 각기 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이고,

$R^3$ 는 수소, 저급알킬 또는 아릴이며 ;

$R^4$ 는  $-SO_2R^5$  (여기에서  $R^5$ 는 저급알킬 또는 아릴이다),  $-CONH_2$  또는  $-CXNHR^6$  (여기에서 X는 산소 또는 황이고,  $R^6$ 는 아릴 또는 아릴 CO-이다) 이다.

본 발명에 이르러, 상기의 명세서에는 구체적으로 기술되어 있지 않은 몇몇 일반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 무독한 산부가염이 온혈 동물에서 높은 전시냅스성  $\alpha$ -아드레날린 수용체 길항작용을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이러한 작용은 상기 명세서에 기술되거나 예시되지도 않았다.

본 명세서에서 사용된 용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 라디칼을 말한다. 1 내지 4개의 탄소를 함유하는 라디칼이 바람직하다. 예를들면 저급알킬은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸일 수 있으며 저급알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시일 수 있다. 할로겐 치환기에는 불소, 염소 및 브롬이 포함된다.

$R^7$ 이 저급알킬인 경우, 메틸 또는 프로필이 바람직하고,  $R^8$ 은 메틸이 바람직하다.

바람직한 일반식(II)의 화합물은 다음과 같다 :

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진-2 $\beta$ -일) 메탄설폰 아마이드,

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진-2 $\beta$ -일) 프로판-1-설폰아마드,

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진-2 $\beta$ -일) 벤젠설폰 아마이드, 및 그들의 약학적으로 무독한 산부가염.

본 발명 화합물을 문헌[참조 : Drew, Eur. J. pharmac., 1977, 42, 123-130]에 기술된 방법의 변형 방법에 따라 쥐의 장(field)-자극된 정관 제제로 전시냅스성  $\alpha$ -아드레날린 수용체 길항작용에 대해 시험하였다.

성숙한 쥐로부터 얻은 탈초된 정관을 37°C에서 크레브스(krebs) 용액중의 기관욕(organ bath) 6ml에 현탁시키고 산소중 5% CO<sub>2</sub>를 통해준다.

백금환 전극을 장 자극에 사용하기 위한 조직 상하에 설치하고, 자극변수는 최대 이상의 전압에서 맥폭 0.1Hz 1ms가 되도록 한다.

연축반응을 0.5g 하중으로 등장적으로 기록한다.  $\alpha$ -아드레날린 수용체 효능제로서 클로니딘 염산염을 사용하고, 클로니딘을 0.125 내지 4mg ml<sup>-1</sup> 범위내로 사용하여 수득된 연축반응의 억제에 대한 누적농도-반응곡선을 작성한다. 클로니딘을 세척해 낸후, 연축반응을 신속히 회복시킨 다음 길항제를 크레브스저장용기 내로 도입시킨다. 길항제를 주입한지 90분 후, 클로니딘 농도-반응곡선을 재작성한다. 길항제 주입 전후 연축을 50% 억제시키는 클로니딘 농도를 구하여 클로니딘에 대한 용량비율을 계산한다. 여러 농도의 길항제를 사용한다.

이들 결과를 문헌[참조 : Arunlakshana & schild, Br. J. pharmac, chemother. 1965, 14, 48-58]에 기술된 방법이 따라 그래프로 도시하여, pA<sub>2</sub>치 및 기울기를 계산한다.

본 발명 화합물은 일반적으로 7.5이상의 pA<sub>2</sub>치, 실질적으로는 다음 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이 일반식(I)의 다른 화합물보다 더 큰 값을 갖는 효능성 전시냅스성  $\alpha$ -아드레날린 수용체 길항작용을 나타낸다.

[표 1]

| 화합물  | pA <sub>2</sub><br>(전시냅스성) |
|--|----------------------------|
| 본 발명의 화합물  |                            |
| A. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)-<br>메탄설폰아미드          | 7.7                        |
| B. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일) 메<br>탄설폰아미드          | 7.7                        |
| C. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일) 프<br>로판-1-설폰아미드      | 8.3                        |
| D. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일) 벤<br>젠설폰아미드          | 8.4                        |
| E. N-에틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일) 메<br>탄설폰아미드          | 7.8                        |
| F. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일) 돌<br>루엔-4-설폰아미드      | 8.1                        |
| G. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)-4<br>-메톡시벤젠설폰아미드     | 8.1                        |
| H. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)-4<br>-클로로벤젠설폰아미드     | 7.6                        |
| I. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)-2<br>-메틸벤젠설폰아미드      | 7.9                        |
| J. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)-<br>3, 4-디클로로벤젠설폰아미드 | 7.5                        |
| K. N-메틸-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)-n<br>-부탄설폰아미드        | 7.9                        |
| (기타 일반식(I)의 화합물)   |                            |
| 2-메탄설폰아미도-1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진                             | 6.9                        |
| N-메틸-N-(9, 10-디메톡시-1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진<br>-2β-일)-메탄설폰아미드  | 6.8                        |
| N-(n-프로필)-N-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2β-일)<br>메탄설폰아미드         | 7.0                        |
| 2β(n-프로판설폰아미도-1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진                         | 6.5                        |
| 1-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2-일)-3-페닐우레아                       | 5.4                        |
| 1-(1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진-2-일)-3-페닐티오우레아                     | 5.6                        |
| 2β-페닐설폰아미도-1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진                            | 6.4                        |
| 2β-메탄설폰아미도-1, 3, 4, 6, 7, 11b α-헥사하이드로-2H-벤조 [a] 퀴놀리진                            | 5.3                        |

본 발명 화합물은 후시냅스성 α-아드레날린 수용체 보다도 전시냅스성 α-아드레날린 수용체를 더 크게 길항시킨다. 후 시냅스성 길항작용은 여러가지 방법으로 평가할 수 있다. 한 방법은 쥐에서 분리한 항문미근 근육에 대한 활성을 평가하는 방법이다[참조 : Gillespie, Br. J. pharmac., 1972, 45, 404-416].

이 방법에서 숫쥐(250 내지 360g)를 두부를 강타하여 살해하고 출혈시킨다. 상부 미근의 척추에서 용기되는 골반 공동의 중앙으로 부터 두부분의 항문미근 근육을 떼어낸다. 이 근육을 10<sup>-4</sup>M 아스코르브산이 함유된 크레브스 용액내의 기관육 5ml에 현탁시켜, 약물의 산화를 방지한다. 산소 95%, 탄산가스 5%의 혼합물을 조직에 통과시키고 37°C에서 유지시킨다. 등장성 변환기를 사용하여 종근 수축을 기록한다. 다음에는 전시냅스성 α-아드레날린 수용체 효능제인, 페닐 에프린 또는 어떤 경우에는 메톡사민에 대한 누적 용량 반응곡선을 구한다.

페닐에프린 또는 메톡사민의 사용 농도는 0.02 내지 0.8 μg · ml<sup>-1</sup> 이다. 효능제를 욕으로부터 세척한 다음 시험 약물을 10<sup>-6</sup>M 농도로 욕매질에 가한다. 30분후, 시험 약물로 평형화시켜 추가로 효능제 용량 반응곡선을 구한다. 10<sup>-5</sup>M 및 10<sup>-4</sup>M의 시험약물용액을 사용하여 세척, 평형화 및 효능제 용량곡선 조작을 반복한다. 페닐 에프린 또는 메톡사민의 길항제로서의 시험 약물에 대한 pA<sub>2</sub> 치를 문헌[참조 Arunlakshana & Schild, Br. J. Pharmac. Chemother., 1954, 14, 48-58]에 기술된 방법에 따라 효능제 용량 비율로 부터 구한다.

본 발명 화합물의 후 시냅스성 길항 작용에 대한 pA<sub>2</sub> 및 전시냅스성 선택도(전시냅스성 길항작용 pA<sub>2</sub>/후시냅스성 길항작용 pA<sub>2</sub>)를 다음 표 II에 기술하였다. 표 II에서의 화합물은 표 I에 지정된 화합물과 같다.

[표 II]

| 화합물 | pA <sub>2</sub><br>(후시넵스성) | 전시넵스성<br>선 택 도 | 화합물 | pA <sub>2</sub><br>(후시넵스성) | 전시넵스성<br>선 택 도 |
|-----|----------------------------|----------------|-----|----------------------------|----------------|
| A   | 5.95                       | 56             | G   | 6.5                        | 40             |
| B   | 6.17                       | 34             | H   | 6.09                       | 32             |
| C   | 6.14                       | 144            | I   | 6.27                       | 40             |
| D   | 6.34                       | 102            | J   | 5.48                       | 93             |
| E   | 6.25                       | 35.5           | K   | 6.6                        | 19             |
| F   | 6.33                       | 59             |     |                            |                |

우수한 전시넵스성  $\alpha$ -아드레날린 수용체 길항작용을 갖는, 특히 전시넵스성 선택도가 높은 화합물이 항우울제로서, 말초혈관 질환치료, 당뇨병 치료 및 혈소판 응집억제에 매우 유용하다. 이러한 용도에 있어서 실질적인 화합물의 혈압강화 작용은 바람직하지 못한 부작용이 될 수 있다.

본 발명 화합물중 어떤 화합물(상기 화합물 A와 같은 화합물)은 데스옥시코티코스테론 아세테이트를 주입하여 고혈압증을 유발시킨 쥐를 사용하여 표준 약물학적 방법으로 시험한 결과 그러한 혈압강화 작용을 나타내지 않는다는 사실이 밝혀졌다.

본 발명에 따르는 화합물은 일반식(III)의 설폰산 유도체의 반응성 유도체를 2 $\beta$ -에틸아미노-또는 메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진과 반응시키고, 경우에 따라 유리염기를 약학적으로 무독한 산부가염으로 전환시켜 제조할 수 있다.



[상기식에서,  $R^7$ 은 상기 정의한 의미와 같다].

설폰산의 반응성 유도체는 예를들어 산할로겐 화물 또는 무수물일 수 있다. 할로겐화물, 예를들면 일반식  $R^7SO_2X$ (여기에서  $R^7$ 은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로겐, 바람직하게는 염소이다)의 화합물이 바람직하다. 이 반응은 염기성 조건하에, 예를 들면 3급아민(예, 트리에틸아민)의 존재하에서 수행되는 것이 바람직하다.

상기 공정에서 본 발명 화합물이 산부가염으로서 수득된 경우, 산부가염 용액을 염기화하여 유리염기를 수득할 수 있다. 이와 반대로, 상기 공정으로 부터 생성물이 유리염기의 형태로 수득된 경우, 유리염기를 적합한 유기용매에 용해하여, 염기 화합물로부터 산부가염을 제조하는 통상적인 방법에 따라 산으로 처리하여 산부가염 특히 약학적으로 무독한 산부가염을 수득할 수 있다.

산부가염으로는 황산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 타타르산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 아세트산, 포름산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔 설폰산과 같은 무기 및 유기산으로 부터 형성된 염이 있다.

상기 공정에서 출발물질로 사용된 2 $\beta$ -에틸아미노-또는 메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진은 상응하는 2-옥소화합물로 부터 영국 특허명세서 제1,513,824호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한 출발물질 2-에틸-아미노화합물은 상응하는 2-아미노 화합물로부터 예를들어, 아미노 화합물을 알킬할로포르메이트 또는 포름산과 반응시키고, 생성된 2-NHCO<sub>2</sub> 알킬 또는 2-NHCHO 중간물질을 수소화알미늄 리튬과 같은 수소화 전이제로 환원시켜 제조할 수 있다.

본 발명은 또한 일반식(II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 무독한 산부가염과 약학적으로 무독한 담체로 이루어진 약학적 조성물도 제공한다. 본 분야에서 공지된, 적합한 담체라면 어느 것이나 약학적 조성물을 제조하는데 사용할 수 있다. 이러한 조성물에 있어서, 담체는 일반적으로 고체, 액체 또는 고체 및 액체의 혼합물이다.

고체 형태의 조성물에는 산제, 입제, 정제, 캡셀제(예, 경질 및 연질 젤라틴 캡셀제), 좌제 및 페서리제가 포함된다. 고체 담체는 예를들어 향미제, 활탁제, 가용화제, 현탁화제, 충전제, 윤활제, 압축보조제, 결합제 또는 정제-붕해제로서 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질이며 ; 또한 캡셀화 물질로도 사용될 수 있다. 산제에서 담체는 미세 고체로서, 이는 미세활성 성분과 혼합하여 사용된다. 정제에서는 활성성분을 필수적인 압축 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하여 목적한 형태 및 크기로 타정한다. 산제 및 정제는 활성성분을 99%까지, 예를들어 0.03 내지 99%, 바람직하게는 1 내지 80% 함유한다. 고체담체로는 예를들면, 인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 슈가, 락토즈, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 나트륨카복시메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리딘, 저-융점 왁스 및 이온교환수지가 적합하다.

용어 "조성물"은 활성성분과 담체로서 캡셀화물질로 제형화된, 활성성분이(다른 담체와 함께, 또는 다른 담체없이) 담체로 둘러싸여 결합된 캡셀제를 포함하는 것을 말한다. 마찬가지로 카케제도 포함된다.

액체 형태의 조성물에는 예를들면 액체, 현탁제, 유제, 시럽제, 엘릭서제 및 가압 조성물이 포함된다.

활성성분을 물, 유기용매, 물과 유기용매의 혼합물 또는 약학적으로 무독한 유지와 같은 약학적으로

무독한 액체 담체중에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 액체 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 향미제, 현탁화제, 농조화제, 착색제, 점도조절제, 안정제 또는 삼투압 조절제와 같은 다른 적합한 약학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여에 적합한 액체 담체에는 물 (특히 상기 첨가제, 예를들어 셀룰로즈-유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 용액을 함유하는 물), 알콜(1가 알콜 및 다가알콜, 예를 들면 글리세롤 및 글리콜 포함) 및 그들의 유도체와 오일(예, 분별된 야자유 및 낙화생유)이 포함된다. 비경구 투여용 담체는 에틸올레이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 오일상 에스테르일 수 있다. 멸균액체 담체는 비경구용 멸균액체형 조성물에 사용된다.

멸균 액체 또는 현탁제인 액상 약학적 조성물은 근육내, 복강내 또는 피하주사로 이용될 수 있다.

멸균 액체는 또한 정맥내로 투여될 수도 있다. 화합물이 경구적으로 활성이 있으면, 그 화합물을 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구투여할 수 있다.

약학적 조성물은 정제 또는 캡슐제로서 단위용량형이 바람직하다. 그러한 형태에 있어서, 조성물을 적량의 활성성분을 함유하는 단위 용량으로 세분한다; 단위용량형은 포장된 조성물, 예를들면, 포장된 분말, 바이알, 앰플, 전충진된 시린지 또는 액체를 함유하는 자케일 수 있다. 단위 용량형은 캡슐제 또는 정제자체이거나, 그러한 조성물이 함유된 포장형태일 수 있다. 조성물의 단위 용량중 활성성분의 양은 활성성분의 특정 요구 및 작용에 따라 0.5mg 이하 내지 750mg 이상으로 변화시키거나 조정할 수 있다.

본 발명은 또한 담체가 함유되지 않은 화합물의 단위용량 형태 포함한다.

다음 실시예는 본 발명을 설명한다.

#### [실시예 1]

##### 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진

(a) 2 $\beta$ -아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진 17.7g을 0℃(얼음)로 냉각하고, 100 포름산 100ml로 조심스럽게 처리한다. 혼합물이 균일하게 될때까지 교반한 다음, 아세트산 무수물 10.0g으로 0℃에서 1시간에 걸쳐 서서히 처리한다. 추가로 1시간 교반한 후 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고 냉각한 다음 과량의 용매를 진공중에 증발시킨다. 잔류 오일을 10% 탄산나트륨 수용액 약 500ml로 염기화하고, 디클로로메탄 100ml씩으로 3회 추출한다. 추출물을 합하여 염수 100ml로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 이 단계에서 GLC는 반응이 완결되지 않았음을 나타내었으며(50%), 새로운 포름산 및 아세트산 무수물을 사용하여 상기 조작을 반복한다. 유기 추출물을 증발시켜 고체 및 오일의 혼합물 16.4g을 수득한다. 에탄올 : 석유(60 : 80)로 결정화하여 순수한 N-[1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진-2 $\beta$ -일] 포름아미드 7.12g을 회백색 미세침상으로 수득한다.

용점 : 162 내지 164℃(147℃ 이상에서 부분적으로 분해된다)

(b) 무수 THF 80ml 중의 상기(a)에서 얻은 반응생성물 7.3g의 현탁액을 무수 THF 120ml 중의 수소화 알루미늄 리튬 4g의 용액에 서서히 가한다. 혼합물을 교반하고, 무수 질소 불랭킷하에 24시간 동안 환류 가열한 다음, 물 4ml, 15% 수산화나트륨 수용액 4ml 및 물 12ml를 적가하여 분해시킨다. 여과한 후, 용액을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄에 용해하여 황산 마그네슘상에서 건조시킨 다음 여과, 증발시키고 TLC하여 순수한 적갈색 오일 6.19g을 수득하며, 이는 방치하면 고화된다.

시료 0.57g을 에탄올 7ml 및 에탄올성 염화수소 중에서 염산염으로 전환시킨다. 냉각하면 결정이 수득되며, 결정을 여과하여 에탄올/에틸 아세테이트(1 : 2)로 세척한 후 진공하에 건조시키면 순수한 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진 염산염 0.67g(88.2%)이 무색의 미세침상으로 수득된다.

용점 : 248 내지 251℃(분해)(신속히 가열 : 200℃ 이상의 온도에서 분해되기 시작함).

#### [실시예 2]

##### N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진-2 $\beta$ -일) 메탄설폰아미드

2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진 1.88g 및 트리에틸아민 0.90g을 빙-냉의 디클로로메탄 10ml에 용해시켜, 디클로로메탄 5ml 중의 메탄 설폰일 클로라이드 1.00g의 빙-냉 용액으로 처리한다. 맑은 용액을 밤새 방치한다. 생성된 결정 및 용액의 혼합물을 디클로로메탄 10ml 및 물 5ml로 희석하고 물 20ml씩으로 2회 추출한다. 유기층을 분리하여 황산 마그네슘상에서 건조시킨다.

여과 및 증발시켜 핑크색 고무상물질 2.37g을 수득한다. 에탄올성 염화수소로 부터 염산염을 제조하고, 에탄올-에틸 아세테이트로 부터 재결정시켜 표제화합물의 염산염 1.45g을 회백색 미세침상으로 수득한다.

용점 : 198 내지 200℃ (분해)

#### [실시예 3]

##### N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진-2 $\beta$ -일) 메탄설폰아미드

디클로로메탄 20ml 중의 메탄설폰일 클로라이드 1.45g의 용액을 디클로로메탄 30ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a] 퀴놀리진 및 트리에틸아민 1.2g(0.0119몰)의 빙-냉액에 서서히 가한다. 맑은 혼합물을 잠시 교반한 다음 실온에서 7일간 방치한후 TLC하여 반응이 완결되었음을 확인한다. 물 25ml씩으로 2회 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과 및 증발하여 황색-오렌지색의 시럽 3.13g을 얻은후, 열-에탄올 5ml에 용해시켜 에탄올성 염화수소로 산성

화하고, 에틸아세테이트 15ml로 희석한 다음 냉각시킨다. 침전된 점성 결정을 여과하여 에탄올/에틸아세테이트(1 : 3)로 세척한다. 에탄올/에틸아세테이트(1 : 1)로 부터 2회 재결정화하여 표제화합물의 염산염 0.97g을 무색결정으로 수득한다.

용점 : 207 내지 212°C (분해)

180°C 이상에서 부분적으로 분해가 일어난다.

#### [실시예 4]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진-2 $\beta$ -일)프로필-1-설폰아미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진 2.16g 및 트리에틸아민 1.1g의 빙-냉 교반용액을 디클로로메탄 25ml 중의 n-프로판설폰일 클로라이드 1.43g의 용액으로 서서히 처리한다. 맑은 용액을 실온에서 72시간 동안 방치한 후 TLC하면 반응이 완결되었음이 나타난다. 혼합물을 물 25ml씩으로 2회 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후 여과하고 증발시켜 점성의 담황색 오일 3.09g을 수득한다. 이 오일을 열-에탄올 7ml에 용해하여 에탄올성 염화수소로 산성화한 후 에틸아세테이트 25ml로 희석시키고 스크래칭하면서 냉각한다.

서서히 분리된 결정을 여과하여 모아 20% 에탄올-에틸아세테이트로 세척한 다음 메탄올로 재결정시켜 염산염 형태의 표제화합물 1.98g을 무색판상으로 수득한다.

용점 : 대략 222 내지 240°C (분해, 용융되지 않으면서 200°C 이상에서 격렬히 분해됨)

#### [실시예 5]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진-2 $\beta$ -일)벤젠설폰아미드

디클로로메탄 25ml 중의 2B-메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진 및 트리에틸아민 0.7g의 빙-냉 교반용액을 디클로로메탄 25ml 중의 벤젠설폰일 클로라이드 1.2g의 용액으로 서서히 처리한다. 맑은 용액을 실온에서 72시간 동안 방치한 후 TLC로 반응이 완결되었음을 확인한다. 혼합물을 물 25ml씩으로 2회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 여과하고 증발시켜 회백색 유리상물질 2.44g을 수득한다. 이 물질을 에탄올 7ml에 용해하여 에탄올성 HCl로 산성화시킨 다음 에틸아세테이트 10ml로 희석하고 냉각시킨다. 결정을 여과하여 에탄올/에틸아세테이트(1 : 1)로 세척한 후 표제화합물의 염산염 2.32g을 무색침상으로 수득한다.

용점 : 225 내지 228°C (분해, 193°C 이상에서 부분적으로 분해됨)

#### [실시예 6]

N-에틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진-2 $\beta$ -일)메탄설폰아미드

디클로로메탄 50ml 중의 2-에틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진 1.35g 및 트리에틸아민 0.60g의 빙-냉용액을 교반하면서 디클로로메탄 25ml 중의 디메틸 무수물 1.02g의 용액으로 처리한다. 혼합물을 추가로 2시간 교반한 후 TLC가 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지(11일간) 실-온에서 방치한다. 혼합물을 물 25ml씩으로 2회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 여과하고, 증발시켜 오일 1.59g을 수득한다. 5 내지 10% 에탄올/에틸아세테이트를 용출제로 사용하여 실리카겔을 통해 크로마토그래피하여 정제된 생성물 0.88g을 수득하고, 에탄올성 염화수소로 산성화하고 용매를 증발시킨 후 이소프로판올로부터 결정화한다. 결정을 에틸아세테이트

5ml를 가한 비등에탄올 3ml로부터 재결정화하여, 표제화합물의 염산염  $\frac{1}{4}$  수화물 0.55g을 무색결정으로 수득한다.

용점 : 217 내지 223°C (분해, 200°C 이상에서 승화 및 부분 분해)

#### [실시예 7]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진-2 $\beta$ -일)톨루엔-4-설폰아미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진 2.16g 및 트리에틸아민 1.1g의 교반용액을 얼음중에서 냉각시켜 디클로로메탄 25ml 중의 토실클로라이드 1.91g의 용액으로 처리한다. 맑은 혼합물을 실온에서 6일간 방치하고 물 25ml씩으로 2회 세척한 다음 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과 및 증발하여 적색-오렌지색의 유리상 물질 3.69g을 수득한 후 열에탄올 10ml로부터 결정화한다. 냉각 후 결정을 여과하고 빙-냉에탄올로 세척하여 표제화합물 4.43g을 크림색결정으로 수득한다.

용점 : 161 내지 164°C

비등에탄올로 연마하고 에탄올성 HCl로 산성화한 다음(용해에 이어서 재침전됨), 계속해서 교반하여 덩어리를 분쇄하고 여과하여 순수한 염산염 3.39g을 담황색의 봉상으로 수득한다.

용점 : 258 내지 261°C (분해 220°C 이상의 온도에서 분해됨)

#### [실시예 8]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진-2 $\beta$ -일)-4-메톡시벤젠설폰아미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]-퀴놀리진 2.16g 및 트리에틸아민 1.1g의 빙-냉 교반용액을 디클로로메탄 25ml 중의 P-메톡시 벤젠설폰일 클로라이드 2.07g의 용액으로 처리한다. 7일간 방치 후, 용액을 물 25ml로 2회 세척하여 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 증발시켜 잔사 3.61g을 수득하고 에탄올 15ml로부터 결정화하여 표제화합물을 크림색

결정으로 수득한다.

용점 : 154 내지 156°C

염기를 비등에탄올 10ml로 연마하고 에탄올성 HCl로 산성화한 다음(부분적으로 용해되고 계속해서 재침전됨), 냉각하고 잘 교반하여 덩어리를 분쇄한다. 여과하여 회백색 결정을 수득하여 에탄올/메탄올/물의 비등혼합물로 잘 연마한다. 냉각 후, 결정을 여과하여 에탄올로 잘 세척하여 염산염 형태의 표제화합물 2.62g을 담황색 결정으로 수득한다. 용점은 명확하지 않다(220°C 이상에서 분해가 일어남).

[실시에 9]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진-2 $\beta$ -일)-4-클로로벤젠설포나미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진 1.08g 및 트리에틸아민 0.55g의 빙-냉 교반용액을 디클로로메탄 중의 4-클로로벤젠설포닐 클로라이드 1.06g의 용액으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 7일간 방치한 다음 물 25ml씩으로 2회 세척하여 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과 및 증발하여 표제화합물 1.64g을 갈색의 반결정성 고무상물질로 수득한 후, 열-에탄올 5ml로부터 결정화하여 담황색 결정을 수득한다.

용점 : 50 내지 53°C(분해)

결정을 비등에탄올 10ml에 용해하여 에탄올성 HCl로 산성화한 후(부분적으로 용해되고, 이어서 재침전됨), 냉각하고 잘 교반한다. 여과하여 아주 연한 핑크색 결정을 얻고, 열 에탄올/메탄올/물의 혼합물로 연마한 후 냉각시키고 여과하고, 에탄올로 세척하여 표제화합물의 염산염 1.10g을 무색의 짧은 판상으로 수득한다. 용점은 명확하지 않다(230°C 이상에서 분해가 일어남).

[실시에 10]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진-2 $\beta$ -일)-2-메틸 벤젠설포나미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진 1.84g 및 트리에틸아민 0.9g의 빙-냉, 교반용액을 디클로로메탄 25ml 중의 0-톨루엔설포닐 클로라이드 1.62g의 용액으로 처리한다. 용액을 실온에서 2일간 방치한 후 물 50ml씩으로 2회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과 및 증발하여 오렌지색 시럽 3.37g을 얻고, 이를 열-에탄올 10ml에 용해하여 에탄올성 HCl로 산성화한 후 냉각한다. 1시간 후 결정을 여과하여 에탄올로 세척하여 표제화합물의 염산염 2.88g을 연한 크림색 결정으로 수득한다. 에탄올/물로부터 재결정하여 순수한 염산

염  $\frac{1}{4}$  수화물 2.03g을 무색침상으로 수득한다.

용점 : 197 내지 203°C(분해, 175°C 이상에서 분해가 일어남)

[실시에 11]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진-2 $\beta$ -일)-3,4-디클로로벤젠설포나미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진 1.84g 및 트리에틸아민 0.9g의 빙-냉, 교반용액을 디클로로메탄 25ml 중의 3,4-디클로로벤젠설포닐 클로라이드 2.09g의 용액으로 서서히 처리한다. 혼합물을 실온에서 2일간 방치한 후 물 50ml씩으로 2회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과 및 증발하여 회백색 고체 3.30g을 수득하고, 열에탄올로 연마하여 정제시켜 순수한 표제화합물을 수득한다.

용점 : 191 내지 193°C

비등에탄올 10ml 중의 설포나미드의 현탁액을 에탄올성 HCl로 산성화한 후 맑은 용액을 냉각한다. 여과하여 에탄올로 세척한 다음 염산염 3.03g을 연한 크림색 결정으로 수득한다. 에탄올/물로부터 재

결정하여 표제화합물의 염산염  $\frac{1}{4}$  수화물 2.71g을 무색결정으로 수득한다.

용점 : 195 내지 197°C(분해)

[실시에 12]

N-메틸-N-(1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진-2 $\beta$ -일)-n-부탄설포나미드

디클로로메탄 25ml 중의 2 $\beta$ -메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀리진 2.16g 및 트리에틸아민 1.2g의 빙-냉, 교반용액을 디클로로메탄 25ml 중의 n-부탄설포닐 클로라이드 1.57g의 용액으로 처리한다. 맑은 용액을 실온에서 4일간 방치하고 물 50ml씩으로 2회 세척한 후 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과 및 증발하여 짙은 고무상물질 2.96g을 얻은 후 10% 에탄올-에틸아세테이트를 용출제로 사용하여 실리카겔을 통해 크로마토그래피하여 담황색 시럽 2.04g을 수득한다. 다음에는 생성물질을 열-에탄올 5ml에 용해하여 에탄올성 HCl로 산성화하고 냉각한다. 수시간 후, 침전된 결정을 여과하여 에틸아세테이트로 세척하고 60°C/100mm에서 건조시켜 표제화합물의 염산염 2.25g을 무색의 미세판상으로 수득한다.

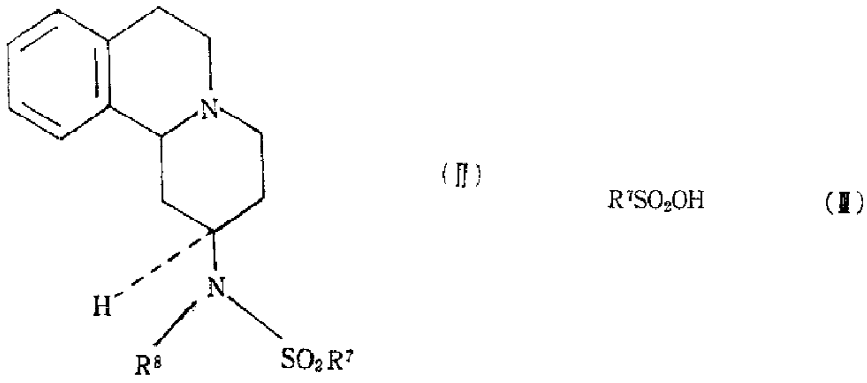
용점 : 224 내지 226°C(분해)

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

일반식(III)의 설포나미드의 반응성 유도체를 2 $\beta$ -메틸아미노- 또는 메틸아미노-1,3,4,6,7,11b  $\alpha$ -헥사하

이드로 2H-벤조[a]퀴놀리진과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(II)의 벤조퀴놀리진 및 그의 약학적으로 무독한 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서

$R^7$ 은 저급알킬, 또는 하나이상의 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고,

$R^8$ 은 메틸 또는 에틸이다.