



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040556 A2

HR P20040556 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 471/04
A 61 K 31/445
A 61 P 3/10

(21) Broj prijave u HR: P20040556A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 16.06.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/14685
Datum podnošenja međunarodne prijave: 20.12.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/055881
Datum međunarodne objave: 10.07.2003.

(31) Broj prve prijave: 01130882.2 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.12.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

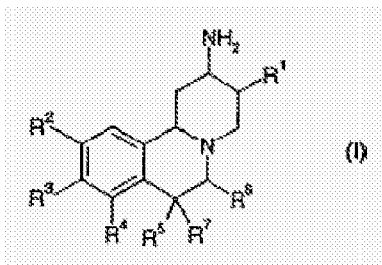
(72) Izumitelji:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Luca, Claudio Gobbi, Rohrhagstrasse 14, 4104 Oberwil, CH
Thomas Luebbbers, Talweg 10a, 79540 Loerrach, DE
Patrizio Mattei, Doernliweg 30, 4125 Riehen, CH
Robert Narquizian, 9, rue de la Gare, 68870 Bartenheim, FR
Pierre, Charles Wyss, Im Hofacker 15, 4106 Therwil, CH
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: DERIVATI PIRIDO(2,1-A)IZOKINOLINA KAO INHIBITORI DPP-IV

(57) Sažetak:



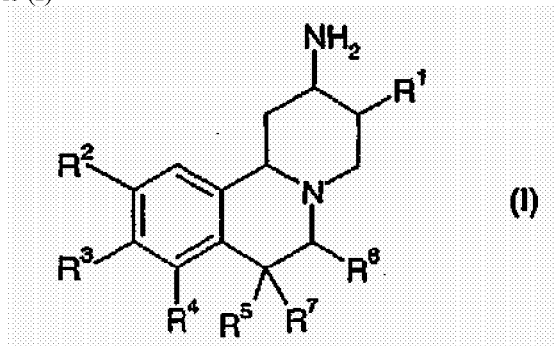
Predloženi izum odnosi se na spojeve formule (I) u kojoj su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 takvi kako su definirani u opisu i patentnim zahtjevima i na njihove farmaceutski prihvatljive soli. Spojevi su korisni za liječenje i/ili profilaksu bolesti koje su povezane s DPP-IV, kao što su dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu i narušena tolerancija glukoze.

HR P20040556 A2

OPIS IZUMA

Novi derivati pirido[2,1-a]izokinolina

- 5 Predloženi izum razmatra nove derivate pirido[2,1-a] izokinolina, njihovu proizvodnju i uporabu kao lijekova. Posebno, izum se odnosi na spojeve formule (I)



u kojima je

- 10 R^1 niži alkil, aril, heteroaril ili niži alkil supstituiran s cikloalkilom, arilom ili heteroarilom;
 R^2 , R^3 i R^4 su svaki nezavisno vodik, halogen, hidroksi, niži alkil, niži alkoksi ili niži alkenil, pri čemu niži alkil, niži alkoksi ili niži alkenil mogu biti supstituirani s nižim alkoksikarbonilom, arilom ili heterociklilom;
 R^5 je vodik, fluor, niži alkil, ili aril;
 R^6 je vodik, niži alkil ili hidroksi-niži alkil, ili
 R^5 i R^6 zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani oblikuju petero ili šesteročlani zasićeni karbociklički prsten;
 15 R^7 je vodik, fluor ili niži alkil; i na njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Enzim dipeptidil peptidaza IV (EC.3.4.14.5, skraćeno DPP-IV) uključen je u regulaciju aktivnosti nekoliko hormona. Posebno, DPP-IV brzo i djelotvorno razgrađuje peptid 1 nalik glukagonu (GLP-1), koji je jedan od najmoćnijih stimulatora proizvodnje i izlučivanja inzulina. Inhibiranje DPP-IV osnažilo bi učinak endogenog GLP-1, i dovelo do većih koncentracija inzulina u plazmi. U pacijenata koji pate od narušene tolerancije glukoze i dijabetes melitusa tipa 2, više koncentracije inzulina u plazmi ublažile bi opasnu hipoglikemiju i time smanjile rizik oštećenja tkiva. Kao posljedica toga, inhibitori DPP-IV predloženi su kao kandidati za lijek za liječenje narušene tolerancije glukoze i dijabetes melitusa tipa 2 (npr. Vilhauer, WO98/19998). Bez iznošenja bilo kakve medicinske primjene, Buzas et al., Lab. Chim. Org. V, Fac. Sci., Orleans, Fr. Chim. Ther. (1992), 7(5), 404-7 opisuju sintezu spojeva iz primjera 41 i 42 ispod.

Pronašli smo nove inhibitore DPP-IV koji jako djelotvorno snižavaju razine glukoze u plazmi. Kao posljedica toga, spojevi iz predloženog izuma korisni su u liječenju i/ili profilaksi dijabetesa, posebno dijabetes melitusa neovisnog o inzulinu, i/ili narušene tolerancije glukoze, kao i ostalih stanja u kojima pojačanje djelovanja peptida normalno inaktivirano s DPP-IV djeluje blagotvorno u terapijskom smislu. Iznenadujuće, spojevi iz predloženog izuma također se mogu upotrijebiti u liječenju i/ili profilaksi bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti, pretilosti i/ili metaboličkog sindroma. Neočekivano, spojevi iz predloženog izuma pokazuju poboljšana terapijska i farmakološka svojstva u usporedbi s ostalim inhibitorima DPP IV koji su poznati u struci, kao što je npr. u smislu farmakokinetike i biodostupnosti.

35 Ako drugačije nije naznačeno, sljedeće definicije iznesene su radi ilustracije i definiranja značenja i dosega različitih pojmova upotrijebljenih radi opisivanja ovog izuma.

0 ovoj specifikaciji pojam "niži" koristi se za skupinu koju čine jedan do šest, poželjno jedan do četiri ugljikova atoma.

40 Pojam "halogen" odnosi se na fluor, klor, brom i jod, poželjno klor.

Pojam "alkil", pojedinačno ili u kombinaciji s ostalim skupinama, odnosi se na monovalentne zasićene alifatske ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca s jednim do dvadeset ugljikovih atoma, poželjno jedan do šesnaest ugljikovih atoma, još povoljnije jedan do deset ugljikovih atoma.

45 Pojam "niži-alkil", pojedinačno ili u kombinaciji s ostalim skupinama, odnosi se na monovalentne alkilne radikale ravnog ili razgranatog lanca s jednim do šest ugljikovih atoma, poželjno s jednim do četiri ugljikova atoma. Primjeri su takvi radikali kao što su metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, s-butil, izobutil, t-butil, n-pentil, 3-metilbutil, n-heksil, 2-etilbutil i slično.

Pojam "cikloalkil" odnosi se na monovalentni karbociklički radikal s tri do šest ugljikovih atoma. Primjeri su takvi radikali kao što su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil i cikloheksil, s tim da je povoljan ciklopentil.

Pojam "alkoksi" odnosi se na skupinu R'-O u kojoj je R' alkil. Pojam "niži-alkoksi" odnosi se na skupinu R'-O-, u kojoj je R' niži-alkil. Primjeri nižih alkoksi skupina su npr. metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi i heksiloksi, s tim da je povoljan metoksi.

Pojam "niži alkoksikarbonil" odnosi se na skupinu R'-O-C(O)-, u kojoj je R¹ niži alkil.

Pojam "heterociklil" odnosi se na 5- ili 6-eročlani aromatski ili zasićeni N-heterociklički dio, koji još može sadržavati dušikov ili kisikov atom, kao što je imidazolil, pirazolil, tiazolil, fenil, piridil, pirimidil, morfolino, piperazino, piperidino ili pirolidino, poželjno piridil, tiazolil ili morfolino. Takvi heterociklički prstenovi mogu biti mono-/ di- ili tri-supstituirani, nezavisno s nižim alkilom, nižim alkoksi, halo, cijano, azido, amino, di-nižim alkilom amino ili hidroksi. Povoljan supstituent je niži alkil, s tim da je povoljan metil.

Pojam "aril" odnosi se na aromatski monovalentni mono-ili polikarbociklički radikal, kao što je fenil ili naftil, poželjno fenil, koji može biti mono-, di- ili tri-supstituiran, nezavisno s nižim alkilom, nižim alkoksi, halo, cijano, azido, amino, di-nižim alkilom amino ili hidroksi.

Pojam "heteroaril" odnosi se na 5- ili 6-eročlani, nezasićeni aromatski monovalentni ciklički radikal koji sadrži jedan do tri, poželjno jedan ili dva heteroatoma nezavisno izabrana između dušika, sumpora ili kisika, s tim da je poželjan dušik. Primjeri heteroarilnih dijelova su pirolil, piridinil ili pirimidinil, povoljni su pirolil ili pirimidinil. Spomenuti heteroarilni dijelovi mogu biti mono-, di- ili tri-supstituirani, nezavisno s halogenom, amino, perfluoro-nižim alkilom, nižim alkilom ili nižim alkoksi.

Pojam "farmaceutski prihvatljive soli" obuhvaća soli spojeva formule (I) s anorganskim ili organskim kiselinama kao što je klorovodična kiselina, bromovodična kiselina, nitratna kiselina, sulfatna kiselina, fosfatna kiselina, limunska kiselina, mravlja kiselina, maleinska kiselina, octena kiselina, fumarna kiselina, jantarna kiselina, vinska kiselina, metansulfonska kiselina, salicilna kiselina, p-toluensulfonska kiselina i slično, koje na žive organizme ne djeluju toksično. Povoljne soli s kiselinama su formati, maleati, citrati, soli klorovodične, bromovodične i metansulfonske kiseline, povoljne su soli klorovodične kiseline.

U jednom ostvarenju, predloženi izum odnosi se na spoj formule (I) kako je definiran iznad, u kojem je R¹ niži alkil, aril ili niži alkil supstituiran s cikloalkilom ili arilom; R², R³ i R⁴ su svaki nezavisno vodik, hidroksi, niži alkil, niži alkoksi ili niži alkenil, pri čemu niži alkil, niži alkoksi, ili niži alkenil mogu biti supstituirani s nižim alkoksikarbonilom, arilom ili heterociklilom; R⁵ i R⁶ su svaki nezavisno vodik, niži alkil, aril ili, zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani oblikuju petero ili šesteročlani zasićeni karbociklički prsten; i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

U drugom ostvarenju, predloženi izum odnosi se na spoj formule (I) kako je gore definiran, u kojem je R¹ niži alkil, fenil, ili cikloalkil-niži alkil; R², R³ i R⁴ su svaki nezavisno vodik, hidroksi, niži alkoksi; ili niži alkoksi supstituiran s arilom, heterociklilom ili nižim alkoksikarbonilom. Poželjni arilni dijelovi u R², R³ i R⁴ su fenil ili fenil supstituiran s di-nižim alkil amino ili cijano. Poželjni heterociklilni dijelovi u R², R³ i R⁴ su morfolino, piridil, tiazolil ili tiazolil supstituiran s nižim alkilom. Poželjni niži alkoksikarbonilni dijelovi u R², R³ i R⁴ su etoksikarbonilmetoksi.

U drugom povoljnom ostvarenju, predloženi izum odnosi se na spoj formule (I) kako je definiran iznad, u kojem je R¹ niži alkil, fenil, fenil supstituiran s nižim alkilom ili nižim alkoksi, ili je R¹ heteroaril kao što je pirolil i piridinil, ili cikloalkil-niži alkil; R², R³ i R⁴ su svaki nezavisno vodik, hidroksi, niži alkoksi; ili niži alkoksi supstituiran s arilom, heterociklilom ili nižim alkoksikarbonilom; R⁵ je vodik, niži alkil ili fenil mono- ili di-supstituiran s nižim alkilom, nižim alkoksi ili halogenom; R⁶ je vodik, niži alkil ili hidroksi niži alkil; ili R⁵ i R⁶ zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani oblikuju petero ili šesteročlani zasićeni karbociklički prsten; i R⁷ je vodik ili niži alkil.

U jednom ostvarenju, dio R¹ je niži alkil ili niži alkil supstituiran s cikloalkilom, poželjno ciklopropilom. Poželjni niži alkilni dijelovi R¹ su n-propil, n-butil, izobutil, 3-metilbutil i 2-etilbutil, najpovoljniji su n-propil, n-butil i 3-metilbutil. Povoljan niži alkil supstituiran s cikloalkilom je ciklopropilmetil.

U drugom ostvarenju, R¹ je aril, poželjno fenil. Arilni dijelovi R¹ mogu biti mono-, di- ili tri-supstituirani, nezavisno s nižim alkilom, nižim alkoksi ili hidroksi, poželjno s nižim alkilom ili nižim alkoksi. Povoljno je da arilni dijelovi R¹ budu nesupstituirani.

U još jednom ostvarenju, R¹ je heteroarilni dio izabran između piridinila, pirimidinila i pirolila. Povoljni heteroarilni dijelovi R¹ su piridinil ili pirolil. Spomenuti heteroarilni dijelovi R¹ mogu biti mono-, di- ili tri-supstituirani, nezavisno s

nižim alkilom, nižim alkoksi ili hidroksi, poželjno s nižim alkilom ili nižim alkoksi. Povoljno je da heteroarilni dijelovi R¹ budu nesupstituirani.

Najpovoljnije je da R¹ bude niži alkil, poželjno n-butil, ili nesupstituirani fenil.

U jednom povoljnom ostvarenju, dio R² je niži alkoksi, poželjno metoksi, vodik ili hidroksi. Najpovoljniji dio R² je metoksi.

U drugom povoljnom ostvarenju, dio R³ je niži alkoksi, s tim da su povoljni metoksi, etoksi, propoksi, n-butoksi i izobutoksi, vodik, hidroksi; ili niži alkoksi, poželjno metoksi ili etoksi, supstituiran s arilom, heterociklilom ili nižim alkoksikarbonilom. Poželjni arilni supstituenti R³ su nesupstituirani fenil ili fenil monosupstituiran s povoljnim di-nižim alkil amino i dimetilamino, ili s cijano. Najpovoljniji arilni supstituent u R³ je nesupstituirani fenil.

Još povoljniji dio R³ je niži alkoksi, poželjno metoksi, vodik ili hidroksi. Najpovoljniji dio R³ je metoksi ili hidroksi, a naročito povoljan je metoksi.

U drugom povoljnom ostvarenju, dio R⁴ je niži alkoksi, poželjno metoksi, vodik ili hidroksi. Najpovoljniji dio R⁴ je vodik.

U drugom ostvarenju, R⁵ je vodik, niži alkil, s tim da je povoljan metil, ili aril. Poželjni arilni dijelovi R⁵ su nesupstituirani fenil ili fenil mono-, di- ili tri-supstituiran, nezavisno s nižim alkilom, nižim alkoksi ili halogenom. Najpovoljniji arilni dio R⁵ je nesupstituirani fenil.

U drugom povoljnom ostvarenju, R⁶ je vodik, niži alkil, s tim da je povoljan metil, ili hidroksi niži alkil, s tim da je povoljan 2-hidroksi-etil. Poželjno, R⁶ je vodik.

U još jednom ostvarenju, R⁵ i R⁶ su vodik ili, zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani, oblikuju šesteročlani zasićeni karbociklički prsten.

U jednom ostvarenju, R⁷ je vodik, u drugom ostvarenju R⁷ je niži alkil, poželjno metil.

Spojevi formule (I) predstavljaju povoljno ostvarenje predloženog izuma i farmaceutske soli spojeva formule (I) pojedinačno također predstavljaju povoljno ostvarenje predloženog izuma.

Povoljni spojevi opće formule (I) su oni izabrani iz skupine koju čine:

rac-9,10-dimetoksi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-2β-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2),
 rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2),
 rac-2β-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol,
 rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol, i
 rac-9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin,
 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

Daljnji povoljni spojevi opće formule (I) su oni izabrani iz skupine koju čine:

rac-9,10-dimetoksi-3β-pirol-1-il-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),

- rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ, heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-7β-il)-fenol,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin,
 5 rac-3β-butil-7β-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-butil-7α-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 10 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamin,
 rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-13b-metil-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
 15 rac-9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2β-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 20 9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 (6S)-(2-amino-3-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-6-il-metanol,
 rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-7-il)-fenol hidroklorid,
 rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-7β-il)-fenol hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin hidroklorid,
 25 rac-3β-butil-7β-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-7α-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin
 30 hidroklorid,
 rac-3α-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-7β-(3,4-diraetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin
 hidroklorid,
 35 rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7β-(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7β-(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2β-ilamin
 40 hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin hidroklorid,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin hidroklorid,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamin hidroklorid,
 45 rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin hidroklorid, i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

Daljnji povoljni spojevi opće formule (I) su oni izabrani iz skupine koju čine:

- rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin,
 50 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9aa,13bβ-dekahidro-1H-pirido [1,2-f] fenantridin-8(3-ilamin klorohidrat
 (1:2),
 rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2),
 55 rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol, i
 rac-9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin, i njihove farmaceutske
 prihvatljive soli.

Naročito povoljni spojevi opće formule (I) su oni izabrani iz skupine koju čine:

- 60 rac-9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,

9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin,
 9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin,
 9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin, i
 9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin,
 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

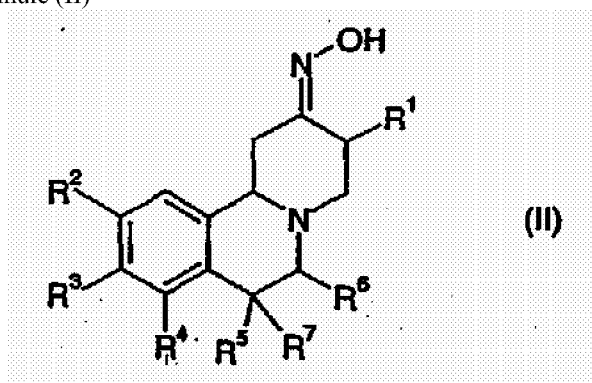
Najpovoljniji spojevi opće formule (I) su oni izabrani iz skupine koju čine:

9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin,
 9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin,
 9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin, i
 9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin,
 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

Spojevi formule (I) mogu imati jedan ili više asimetričnih ugljikovih atoma i mogu postojati u obliku optički čistih enantiomera ili kao racemati. Izum obuhvaća sve te oblike.

Uvažit će se, da se iz spojeva opće formule (I) u ovom izumu mogu izvoditi derivati na funkcionalnim skupinama koji su sposobni za povratno pretvaranje u roditeljski spoj in vivo.

Ovaj izum također se odnosi na proces za izradu spojeva formule (I) kako su definirani iznad, pri čemu taj proces uključuje redukciju oksima formule (II)



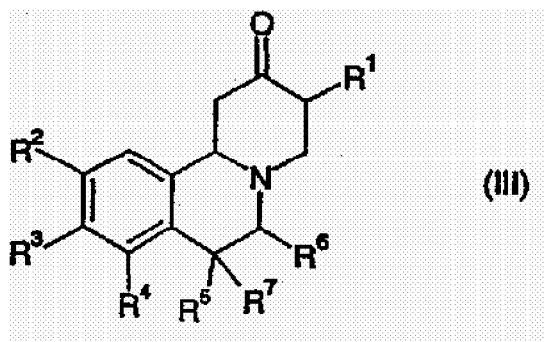
u kojem su R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ i R⁷ kako su definirani iznad, a zatim moguće pretvaranje u njegove farmaceutske prihvatljive soli.

Hidrogeniranje gornjeg oksima II može se izvesti prema postupcima koji su poznati u struci. Primjerice, reakcija se može izvesti u prisutnosti katalizatora kao što je Raney nikal, platina ili paladij u inernom otapalu, kao što je etanol, na temperaturi od oko 20°C do 80°C.

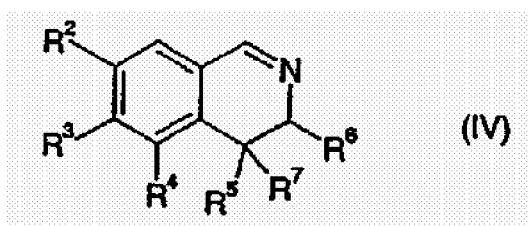
Hidroksi skupine u spojevima formule II mogu biti prisutne u zaštićenom obliku, primjerice kao benzil eter. Takve zaštitne skupine mogu se ukloniti prema procesima koji su poznati u struci, npr. u slučaju benzil etera katalitičkim hidrogeniranjem.

Oksimi formule II su poznati u struci ili se mogu pripremiti počevši od ketona formule III postupcima poznatim u struci i kako je prikazano u primjerima ili analogno njima.

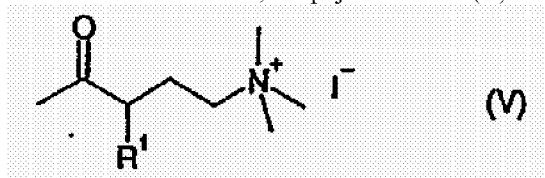
Spojevi formule (III):



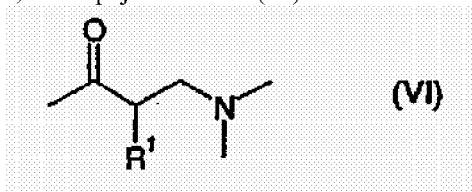
u kojima su R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ i R⁷ kako su definirani iznad, mogu se pripremiti reakcijom spoja formule (IV):



u kojem su R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 kako su definirani iznad, sa spojem formule (V):

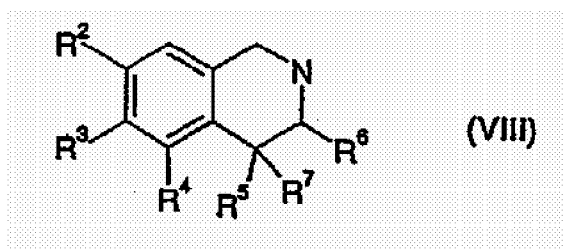


u kojem je R^1 kako je definirano iznad, ili sa spojem formule (VI):



5

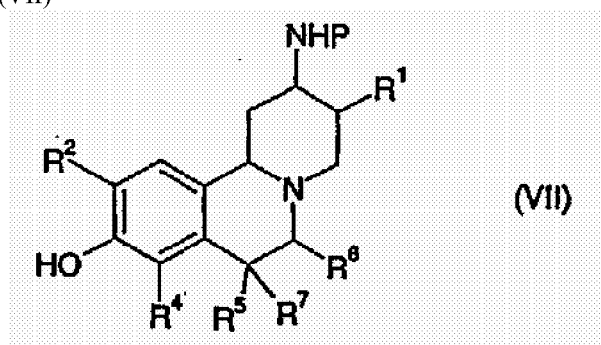
u kojem je R^1 kako je definirano iznad. Spojevi formule (IV) su poznati u struci ili se mogu pripremiti oksidacijom spojeva formule (VIII):



10

u kojima su R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 kako su definirani iznad, prema postupcima poznatim u struci i kako je prikazano u primjerima ili analogno njima.

Alternativno, spojevi formule (VII)



15

u kojima su R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 kako su definirani iznad i P predstavlja amino zaštitnu skupinu; mogu reagirati s alkoholom



u kojem je R niži alkil supstituiran s arilom, heterociklil ili niži alkoksikarbonil; u prisutnosti trifenilfosfina i di-*t*-butil azodikarboksilata, a zatim se deprotektirati.

20

Alternativno, spojevi formule (III) u kojima je R^1 aril I ili heteroaril mogu se pripremiti reakcijom spoja formule (III) u kojem su R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 kako su definirani iznad, i R^1 je vodik ($R^1 = H$) s redom aril halogenidom i heteroaril halogenidom



25

u kojem je R aril ili heteroaril i X je klorid, bromid, jodid ili triflat; u prisutnosti paladijeva katalizatora kao što je paladijev acetat ili tetrakis-trifenilfosfin paladijev kompleks, liganda, kao što je tri-*tert*-butilfosfin ili ostali fosfini, i baze

kao što je natrijev tert-butoksid u inertnom otapalu kao što je tetrahidrofuran na srednjoj temperaturi od 20 do 100°C (analogno postupcima opisanim u J.M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S.L. Buchwald., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370. i M. Kawatsura i J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473-1478).

- 5 Povoljne amino zaštitne skupine su t-butiloksikarbonil (Boc), benziloksikarbonil (Z) i 9-fluorenilmetiloksikarbonil (Fmoc), s time da je naročito povoljan t-butiloksikarbonil (Boc). Deprotektiranje se može izvesti postupcima koji su poznati u struci.

10 Izum se dalje odnosi na spojeve formule (I) kako je definirano iznad, kada su izrađeni u skladu s gore definiranim procesom.

Kako je gore opisano, spojevi formule (I) iz ovog izuma mogu se primjenjivati kao lijekovi za liječenje i/ili profilaksu bolesti povezanih s DPP IV kao što je dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, narušena tolerancija glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, pretilost, i/ili metabolički sindrom, naročito dijabetes melitus
15 neovisan o inzulinu i/ili narušena tolerancija glukoze. Nadalje, spojevi iz ovog izuma mogu se koristiti kao diuretička sredstva za liječenje i/ili profilaksu hipertenzije.

Izum se stoga također odnosi na farmaceutske pripravke koji uključuju spoj kako je definiran iznad i farmaceutski prihvatljivi prijenosnik i/ili pomoćnu tvar.

20 Nadalje, izum se odnosi na spojeve kakvi su definirani iznad za uporabu kao terapijski aktivne tvari, naročito kao terapijski aktivne tvari za liječenje i/ili profilaksu bolesti povezanih s DPP IV kao što je dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, narušena tolerancija glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, pretilost, i/ili metabolički sindrom, poželjno za uporabu kao terapijski aktivne tvari za liječenje i/ili profilaksu dijabetesa
25 neovisnog o inzulinu i/ili narušene tolerancije glukoze. Nadalje, izum se odnosi na spojeve kako su definirani iznad za uporabu kao diuretička sredstva ili za uporabu kao terapijski aktivne tvari za liječenje i/ili profilaksu hipertenzije.

U drugom ostvarenju, izum se odnosi na postupak za liječenje i/ili profilaksu bolesti povezanih s DPP IV kao što je dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, narušena tolerancija glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, pretilost, i/ili metabolički sindrom, poželjno za liječenje i/ili profilaksu dijabetesa neovisnog o
30 inzulinu i/ili narušene tolerancije glukoze, pri čemu taj postupak uključuje davanje spoja kakav je definiran iznad ljudskom biću ili životinji. Izum se nadalje odnosi na postupak za liječenje i/ili profilaksu kako je definirano iznad/ pri čemu je ta bolest hipertenzija ili gdje diuretičko sredstvo ima povoljan učinak.

35 Izum se dalje odnosi na uporabu spojeva kakvi su definirani iznad za liječenje i/ili profilaksu bolesti povezanih s DPP IV kao što je dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, poremećeno podnošenje glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, pretilost, i/ili metabolički sindrom, poželjno za liječenje i/ili profilaksu dijabetesa melitusa neovisnog o inzulinu i/ili narušene tolerancije glukoze. Izum se dalje odnosi na uporabu kako je definirana iznad, pri čemu je bolest hipertenzija ili za uporabu kao diuretičko sredstvo.

40 Dodatno, izum se odnosi na uporabu spojeva definiranih iznad za pripravljanje lijekova za liječenje i/ili profilaksu bolesti povezanih s DPP IV kao što je dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, narušena tolerancija glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, pretilost, i/ili metabolički sindrom, poželjno za liječenje i/ili profilaksu dijabetesa melitusa neovisnog o inzulinu i/ili narušene tolerancije glukoze. Takvi lijekovi uključuju spoj kakav
45 je definiran iznad. Izum se dalje odnosi na uporabu kako je definirana iznad, pri čemu je bolest hipertenzija ili na uporabu kao diuretičko sredstvo.

U kontekstu postupaka i uporaba koje su definirane iznad, sljedeće bolesti odnose se na poželjno ostvarenje: dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, narušena tolerancija glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova
50 bolest, pretilost, i/ili metabolički sindrom, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu i/ili narušena tolerancija glukoze.

Spojevi formule (I) mogu se proizvesti postupcima koji su izloženi ispod, postupcima danim u primjerima ili analognim postupcima. Primjereni uvjeti reakcije za pojedinačne korake reakcije poznati su osobi vičnoj struci. Početni materijali
55 ili su tržišno dostupni ili se mogu pripremiti postupcima analognim onima koji su dani ispod ili u primjerima ili postupcima poznatim u struci.

Provedena su sljedeća ispitivanja u svrhu određivanja aktivnosti spojeva formule I.

60 Aktivnost inhibitora DPP-IV testirana je s prirodnim humanim DPP-IV dobivenim iz humane plazme ili s rekombinantnim humanim DPP-IV. Citrat iz humane plazme različitih donora je skupljen, filtriran kroz 0.2 mikronska membranu s sterilnim uvjetima te su alikvoti od 1 ml naglo smrznuti i pohranjeni na -120°C do uporabe. U

- 5 kolorimetrijskom ispitivanju DPP-IV kao izvor enzima upotrijebljeno je 5 do 10 μ l humane plazme, a u fluorometrijskom ispitivanju 1.0 μ l humane plazme u ukupnom volumenu od 100 μ l. cDNA humane sekvence aminokiseline 31- do 766 DPP-IV, ograničen na N-terminalni dio i transmembransku domenu, klonirana je u kvaščevu gljivicu *Pichia pastoris*. Humani DPP-IV ekspresiran je i pročišćen od sredstva za uzgoj kulture primjenom uobičajene kolonske kromatografije uključujući gel filtraciju i anionsku i kationsku kromatografiju. Čistoća konačnog pripravka enzima bojanjem s Coomassie blue SDS-PAGE je > 95 %. U kolorimetrijskom ispitivanju kao izvor enzima upotrijebljeno je DPP-IV 20 ng rec-h DPP-IV, a u fluorometrijskom ispitivanju 2 ng rec-h DPP-IV u ukupnom volumenu od 100 μ l.
- 10 U fluorogenom ispitivanju kao supstrat upotrijebljen je Ala-Pro-7-amido-4-trifluormetilkumarin (Calbiochem No 125510). 20 mM štok otopina u 10% DMF/H₂O pohranjena je do uporabe na -20°C. U određivanjima IC₅₀ upotrijebljena je konačna koncentracija supstrata od 50 μ M. U ispitivanjima za određivanje kinetičkih parametara kao što je K_m, V_{max}, K_i, koncentracija supstrata mijenjana je između 10 μ M i 500 μ M.
- 15 U kolorimetrijskom ispitivanju kao supstrat upotrijebljen je H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115). 10 mM štok otopina u 10% MeOH/H₂O pohranjena je do uporabe na -20°C. U određivanjima IC₅₀ upotrijebljena je konačna koncentracija supstrata od 200 μ M. U ispitivanjima za određivanje kinetičkih parametara K_m, V_{max}, K_i, koncentracija supstrata mijenjana je između 100 μ M i 2000 μ M.
- 20 Fluorescencija je detektirana s Perkin Elmer luminiscencijskim spektrometrom LS SOB s valnom duljinom pobudjenja na 400 nm i emisije 505 nm kontinuirano svakih 15 sekundi 10 do 30 minuta. Početne konstante omjera izračunate su podešavanjem linearnom regresijom.
- 25 Apsorpcija pNA oslobođene iz kolorimetrijskog supstrata određena je pomoću Packard SpectraCount na 405 nm kontinuirano svake 2 minute 30 do 120 minuta. Početne konstante omjera izračunate su podešavanjem linearnom regresijom.
- Ispitivanja aktivnosti DPP-IV izvedena su na mikropločama od 96 jažica na 37°C u ukupnom volumenu ispitivanja od 100 μ l. Pufer za ispitivanje sastoji se od 50 mM Tris/HCl pH 7.8 koji sadrži 0.1 mg/ml BSA i 100 mM NaCl. Testni spojevi otopljeni su u 100 % DMSO, razrijeđeni do željene koncentracije u 10% DMSO/H₂O. Konačna koncentracija DMSO u ispitivanju je 1 % (v/v). Pri toj koncentraciji inaktivacija enzima pomoću DMSO je < 5%. Spojevi su uz prethodnu inkubaciju (10 minuta na 37°C) i bez nje s enzimom. Enzimske reakcije započete su primjenom supstrata, a zatim neposrednim miješanjem.
- 30 Određivanja IC₅₀ testnih spojeva izračunata su podešavanjem nelinearnom regresijom inhibicije DPP-IV barem 5 različitih koncentracija spoja. Kinetički parametri enzimske reakcije izračunati su s barem 5 različitih koncentracija supstrata i barem 5 različitih koncentracija testnog spoja.
- 35 Povoljni spojevi iz predloženog izuma pokazuju vrijednosti IC₅₀ od 1 nM do 10 μ M, još povoljnije od 1-100 nM, kako je prikazano u sljedećoj tablici.

Primjer	IC ₅₀ [μ M]
5	0.57
17	0.14
20	0.52
36	0.16
39	0.62
43b	0.34
44	0.22

- 45 Spojevi formule I i/ili njihove farmaceutske prihvatljive soli mogu se upotrijebiti kao lijekovi, npr. u obliku farmaceutskih pripravaka za eneteralno, parenteralno ili površinsko davanje. Mogu se primjerice davati peroralno npr. u obliku tableta, obloženih tableta, dražeja, tvrdih i mekanih želatinskih kapsula, otopina, emulzija ili suspenzija, rektalno, npr. u obliku supozitorija, parenteralno, npr. u obliku injekcijskih otopina ili infuzijskim otopinama, ili površinski, npr. u obliku masti, krema ili ulja. Povoljno je oralno davanje.

- 50 Proizvodnja farmaceutskih pripravaka može se izvesti na način koji će biti poznat bilo kojoj osobi vičnoj struci dovođenjem opisanih spojeva formule I i/ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, moguće u kombinaciji s ostalim terapijski vrijednim tvarima, u galenski oblik davanja zajedno s odgovarajućim, netoksičnim, inertnim, terapijski kompatibilnim čvrstim ili tekućim prijenosnicima i, ako se želi, uobičajenim farmaceutskim pomoćnim tvarima.

- Materijali prikladni za prijenosnike nisu samo materijali za anorganske prijenosnike, već također i materijali za organske prijenosnike. Stoga se kao materijali za prijenosnike za tablete, obložene tablete, dražeje i tvrde želatinske kapsule mogu primjerice upotrijebiti laktoza, kukuruzni škrob ili njegovi derivati, talk, stearinska kiselina ili njezine soli. Prikladni materijali za prijenosnike za mekane želatinske kapsule su, primjerice, biljna ulja, voskovi, masti i polukruti i tekući poliolli (međutim, u slučaju mekih želatinskih kapsula može se dogoditi da nije potreban prijenosnik, ovisno o prirodi aktivnog sastojka). Prikladni materijali za prijenosnike za proizvodnju otopina i sirupa su, primjerice, voda, poliolli, sukroza, invertni šećer i slično. Prikladni materijali za injekcijske otopine su primjerice voda, alkoholi, poliolli, glicerol i biljna ulja.
- Prikladni materijali za prijenosnike za supozitorije su, primjerice, prirodna i očvrsnuta ulja, voskovi, masti i polutekući ili tekući poliolli. Prikladni materijali za prijenosnike za površinske pripravke su gliceridi, polusintetički i sintetički gliceridi, hidrogenirana ulja, tekući voskovi, tekući parafini, tekući masni alkoholi, steroli, polietilen-glikoli i derivati celuloze.
- Kao farmaceutske pomoćne tvari u obzir dolaze uobičajeni stabilizatori, konzervansi, sredstva za vlaženje i emulzičnost, sredstva za poboljšanje konzistencije, sredstva za poboljšanje okusa, soli za podešavanje osmotskog tlaka, tvari za puferiranje, sredstva za poboljšanje topljivosti, boje i sredstva za prikrivanje i antioksidansi.
- Doziranje spojeva formule I može varirati unutar širokog raspona ovisno o bolesti koja se prati, dobi i individualnom stanju pacijenta i načinu davanja, i naravno da će se podesiti individualnim zahtjevima u svakom pojedinom slučaju. Za odrasle pacijente u obzir dolazi dnevna doza od 1 do 1000 mg, posebno oko 1 do 100 mg. Ovisno o ozbiljnosti bolesti i točnom farmakokinetičkom profilu spoj bi se mogao davati u jednoj ili nekoliko jedinica doziranja dnevno, npr. u 1 do 3 jedinice doziranja.
- Farmaceutski pripravci uobičajeno sadrže oko 1-500 mg, poželjno 1-100 mg spoja formule I.

Sljedeći primjeri služe za detaljnu ilustraciju predloženog izuma. Međutim, nije im namjera ograničiti doseg izuma na bilo koji način.

30 **Primjeri**

Kratice:

MS = masena spektrometrija, ISP = ionsko raspršivanje (pozitivnih iona) odgovara ESI (elektroaspršivanje, pozitivni ion), tv. = vrelište, tt. = talište, aq. = vodena, st. = sobna temperatura.

35 **Primjer 1**

rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin i rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-(3-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin

- (i) Otopina 6.8 g 3,4-dihidro-6,7-dimetoksi-izokinolina u 70 ml etanola obrađena je s 11.4 g (2-acetilheksil)trimetilamonij jodidom i zagrijavana na refluksu 1.5 sati. Reakcijska smjesa je ohlađena i obrađena s otopinom 6.8 g kalijeva hidroksida u 70 ml vode. Etanol je uparen i aq. Otopina triput ekstrahirana sa 80 ml diklorometana. Kombinirane organske otopine isušene su na bezvodnom natrijevom sulfatu i uparene. Kruti crveni talog pročišćen je kromatografijom (silikagel, heksan/etil acetat 4:1) i kristaliziran iz izopropil etera. Dobiveno je 7.0 g rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ona, tt. = 117°C.

- (ii) Otopina 5.5 g hidroksilamin hidroklorida u 50 ml vode i 20 ml etanola zalužena je (pH 9) s 7.27 ml otopine N natrijeva hidroksida te je dodano 3.35 g rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ona u 50 ml etanola. Reakcijska smjesa miješana je 45 minuta na 45°C, na pola koncentrirana, a zatim ohlađena na 0°C. Istaloženi produkt filtriran je i ispran s etanolom/vodom (1:1), zatim s vodom. Dobiveno je 3.26 g rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on oksima tt. = 143-145°C.

- (iii) Suspenzija 1.5 g rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on oksima u 40 ml etanola i 40 ml vode obrađena je s 1.25 g nikal-aluminij legure te je kap po kap dodano 4.935 ml 32% aq. otopine natrijeva hidroksida. Smjesa je temeljito miješana 4 sata na sobnoj temperaturi, zatim filtrirana i isprana s etanolom/vodom (1:1). Filtrat je dvaput ekstrahiran s diklorometanom i kombinirane organske otopine isprane sa zasićenom otopinom natrijeva klorida, isušene s bezvodnim natrijevim sulfatom i uparene. Kruti talog pročišćen je kromatografijom (silikagel, diklorometan-metanol/25% amonijev hidroksid (0-16%)). Dobiveni su (a) 0.38 g rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamina kao smole, MS (ISP) 319.4 (M+H)⁺ i (b) 0.45 g rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-(3-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamina kao smole, MS (ISP) 319.4 (M+H)⁺.

Primjeri 2-18 Sljedeći primjeri pripremljeni su analogno primjeru 1:

2. rac-9,10-dimetoksi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin kao smola, MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.
- 5 3. rac-9,10-dimetoksi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin kao smola, MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.
4. rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2β-ilamin kao smola, MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺.
- 10 5. rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin kao smola, MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺.
6. rac-3β-(2-etil-butil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2β-ilamin kao smola, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.
7. rac-3β-(2-etil-butil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin kao smola, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.
- 15 8. rac-3β-ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin kao smola, MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺.
9. rac-3β-ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin kao smola, MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺.
10. rac-3β-butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin kao smola, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.
- 20 11. rac-3β-butil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2α-ilamin kao ulje, MS (ISP) 359.2 (M+H)⁺.
12. rac-3β-butil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2α-ilamin kao ulje, MS (ISP) 359.2 (M+H)⁺.
13. rac-3β-butil-8,9-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin kao smola, MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.
- 25 14. rac-3β-butil-8,9-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin, MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.
15. rac-2β-amino-3β-butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-10-ol kao ulje, MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.
16. rac-2α-amino-3β-butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-10-ol, MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.
- 30 17. rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido [2,1-a] fenantridin-8β-ilamin kao krutina, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.
18. rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8α-ilamin kao ulje, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

Edukti upotrijebljeni u primjerima 1-18 (spojevi formula II i III) koji nisu prije opisani mogu se pripremiti prema procedurama opisanim ispod ili analogno njima.

Derivati oksima (spojevi formule II)

- 40 Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno proceduri primijenjenoj za pripremljenje rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksima opisanog iznad u primjeru 1:
- rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, MS (ISP): 347.4 (M+H)⁺.
- 45 rac-3β-(2-etil-butil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, MS (ISP): 361.3
- rac-3β-ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 156-158°C
- rac-3β-butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 155-159°C.
- rac-7β-butil-1,3,4,6,7, 13bβ-heksahidro-pirido [1,2-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 140-144°C.
- rac-3β-butil-8,9-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 148-150°C.
- 50 rac-3β-butil-10-hidroksi-9-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 118-120°C
- rac-7-butil-11,12-dimetoksi-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-dekahidro-pirido[1,2-f]fenantridin-8-on oksim, tt. = 122-125°C.

Derivati ketona (spojevi formule III)

- 55 Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno proceduri primijenjenoj za pripremljenje rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ona opisanog iznad u primjeru 1:
- rac-3β-butil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on, tt. = 95°C.
- rac-3β-butil-8,9-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on, tt. = 89-91°C.
- rac-3β-butil-10-hidroksi-9-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on, tt. = 136°C.
- 60 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a, 13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8-on, tt. = 157°C.
- rac-3β-ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on.

U otopinu 3 g 3,4-dihidro-6,7-dimetoksi-izokinolina u 10 ml etanola dodano je 2.45 g 3-[(dimetilamino)metil]-4-ciklopropil-2-butanona te je smjesa miješana 18 sati na sobnoj temperaturi. Krutine su odfiltrirane, isprane s vodom i rekristalizirane iz heksana. Dobiveno je 2.6 g rac-3 β -ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidropirido[2,1-a]izokinolin-2-ona, tt. = 99-101°C.

Gore upotrijebljeni edukt, rac-3-ciklopropilmetil-4-dimetilamino-butan-2-on (spoj formule VI), može se pripraviti dolje opisanom procedurom ili analogno njoj.

(i) 36.2 g etil 3-okso-butarata dodano je kap po kap uz miješanje na sobnoj temperaturi u otopinu 7 g natrija u 160 ml etanola. Nakon toga dodano je 45.1 g (bromometil)-ciklopropana te je smjesa zagrijavana na refluksu dva sata. Reakcijska smjesa ostavljena je da se ohladi do sobne temperature, zatim je izlivena u 500 ml vode i tripot ekstrahirana s dietileterom. Nakon sušenja na bezvodnom natrijevom sulfatu otapalo je upareno, a ostatak oddestilirana. Dobiveno je 38.9 g etil 2-acetil-ciklopropilpropionata, tv. = 35-36°C/0.3 mbar.

(ii) Otopina 3.9 g kalijeve hidroksida u 30 ml vode dodana je na sobnoj temperaturi u otopinu 11.6 g etil 2-acetil-ciklopropilpropionata. Nakon četiri sata miješanja na sobnoj temperaturi smjesa je neutralizirana s pribl. 5.2 ml koncentrirane klorovodične kiseline, a zatim je dodano 5.16 g dimetilamin-klorovodika i 4.82 ml 36.5% otopine formaldehida. Nakon toga je unutar jedan sat uz miješanje dodano 5.24 ml koncentrirane klorovodične kiseline te je smjesa miješana 18 sati na istoj temperaturi te dvaput ekstrahirana s dietileterom. Nakon sušenja na bezvodnom natrijevom sulfatu otapalo je upareno. Ostatak je pročišćen kromatografijom (silikagel, diklorometan-metanol/25% amonijev hidroksid (0-10%)) i dalje destilirana (Kugelrohr). Dobiveno je 2.9 g rac-3-ciklopropilmetil-4-dimetilamino-butan-2-ona, tv. = 95°C/11 mbar.

Primjer 19

U otopinu 380 mg rac-3(5-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidropirido [2,1-a] izokinolin-2 β -ilamina u 40 ml etanola dodano je 2 ml zasićene otopine klorovodične kiseline u etanolu. Smjesa je miješana jedan sat na sobnoj temperaturi, a krutine odfiltrirane. Dobiveno je 381 mg rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrata (1:2), MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.

Primjeri 20-42 Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno primjeru 19:

20. rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2), MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.

21. rac-9,10-dimetoksi-3 β -propil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 282-288°C, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺.

22. rac-9,10-dimetoksi-3 β -propil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 270-275°C razgr., MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.

23. rac-9,10-dimetoksi-3 β -(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺.

24. rac-9,10-dimetoksi-3 β -(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 333.4 (M+H)⁺.

25. rac-3 β -(2-etil-butil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.

26. rac-3 β -(2-etil-butil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 347.4 (M+H)⁺.

27. rac-3 β -ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7, heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺.

28. rac-3 β -ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, tt. = 197-210°C, MS (ISP) 317.3 (M+H)⁺.

29. rac-3 β -butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 197-210°C, MS (ISP) 289.3 (M+H)⁺.

30. rac-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 259.3 (M+H)⁺.

31. rac-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 259.2 (M+H)⁺.

32. rac-3 β -butil-8,9-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 116-120°C, MS (ISP) 319.5 (M+H)⁻.

33. rac-3 β -butil-8,9-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 260-265°C, MS (ISP) 319.5 (M+H)⁻.

34. rac-2 β -amino-3 β -butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-10-ol klorohidrat (1:2), tt. = 295-299°C, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁻.

35. rac-2 α -amino-3 β -butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-10-ol klorohidrat (1:2), tt. = 322-324°C, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺.

36. rac-7 β -butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -dekahidro-1H-pirido [1,2-f] fenantridin-8 β -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 225-233°C, MS (ISP) 373.4 (M+H)⁺.

5 37. rac-7 β -butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -dekahidro-1H-pirido [1,2-f] fenantridin-8 α -ilamin klorohidrat (1:2), tt. = 215-222°C, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

38. rac-2 β -amino-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2), tt. = 230-237°C, MS (ISP) 305.5 (M+H)⁺.

10 39. rac-2 α -araino-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2), tt. = 230-250°C, MS (ISP) 305.5 (M+H)⁺.

40. rac-3 β -butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2), MS (ISP) 289.3 (M+H)⁺.

41. rac-3 β -izobutil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 β -ilamin klorohidrat (1:2), MS (ISP) 319.4 (M+H)⁺.

15 42. rac-Sp-izobutil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2), MS (ISP) 319.4 (M+H)⁺.

Primjer 43

20 Otopina 500 mg rac-9-benziloksi-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on oksima u 60 ml etanola obrađena je s 1 g nikal-aluminij legure i temeljito miješana 18 sati na sobnoj temperaturi. Katalizator je odfiltriran, ispran s etanolom/vodom (1:1), a filtrat uparen. Ostatak je pročišćen kromatografijom (silikagel, diklorometan-metanol/25% amonijev hidroksid (0-12%)). Dobiveno je (a) 0.08 g rac-2 β -amino-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-9-ola kao krutine, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺ i (b) 0.24 g rac-2 α -amino-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-9-ola kao krutine, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺.

30 Edukti upotrijebljeni u primjeru 43 pripremljeni su analogno pripremljanju rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksima i rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-ona kao što je opisano u primjeru 1:

rac-9-benziloksi-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 148-149°C.

rac-9-benziloksi-3 β -butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on, tt. = 118-119°C.

Primjeri 44 i 45

35 Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno primjeru 1:

44. rac-9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2-ilamin, MS (ISP) 339.4 (M+H)⁺.

40 45. rac-2 α -amino-3 β -butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-8-ol kao smola, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺.

Edukti upotrijebljeni u primjerima 44 i 45 (spojevi formula II i III) koji gore nisu opisani mogu se pripremiti prema dolje opisanim procedurama ili analogno njima.

45 Derivati oksima (spojevi formule II)

Sljedeći spoj pripremljen je analogno proceduri za pripremljanje rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on oksima opisanoj gore u primjeru 1:

50 rac-9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on oksim, tt. = 232-234°C.

Derivati ketona (spojevi formule III)

55 Sljedeći spoj pripremljen je analogno proceduri za pripremljanje rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on oksima opisanoj gore u primjeru 1:

rac-9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on, tt. = 232-234°C.

3-butil-8-hidroksi-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on, tt. = 232-234°C.

Primjer 46

Smjesa 4.82 g rac-3 β -butil-9-metoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamina u 23 ml 48 % aq. otopine HBr miješano je 7 h na refluksu. Smjesa je ohlađena do 0°C te je dodavana 20% aq. otopina NH₄OH sve dok se nije dosegnoo pH = 9, a zatim NaCl do zasićenja. Produkt je ekstrahiran s diklorometanom. Kombinirani oragnski slojevi su isušeni (Na₂SO₄) i otapalo upareno čime se dobilo 4.80 g rac-2 α -amino-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-9-ola kao krutine, MS (ISP) 275.4 (M+H)⁺.

Primjer 47

rac-3 β -butil-9-fenetiloksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2)

(i) U otopinu 4.50 g rac-2 α -amino-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-9-ola u 36 ml bezvodnog DMF dodani su Et₃N (12.78 ml) i di-t-butil dikarbonat (4.44 g). Nakon 3 h miješanja dodana je voda (180 ml) te je produkt ekstrahiran s 3 obroka etera. Kombinirani organski slojevi su isušeni (Na₂SO₄) i otapalo upareno čime je dobiven sirovi produkt koji je pročišćen kromatografijom (silikagel, heksan/etil-acetat 3:1 do čisti etil-acetat). Dobiveno je 3.92 g tert-butil estera rac-(3 β -butil-9-hidroksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -il)-karbaminske kiseline kao krutine, tt. = 105°C.

(ii) Pripravljena je smjesa od 100 mg tert-butil estera rac-(3 β -butil-9-hidroksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -il)-karbaminske kiseline, fenetil alkohola (35 μ l) i trifenilfosfina na polistirenskoj smoli (222 mg, ~3 mmol trifenilfosfina/g smole) u diklorometanu (2.6 ml) te je dodan di-t-butil azodikarboksilat. Smjesa je tresena 18 h, zatim je polimer odfiltriran i ispran s diklorometanom te je dodana trifluoroctena kiselina (2 ml). Nakon 2 h miješanja kiselina je neutralizirana dodatkom. aq. otopine Na₂CO₃. Organski sloj je isušen (MgSO₄) i otapalo upareno. Produkt je izoliran kao dihidroklorid taloženjem iz 1.5 M HCl otopine u etil-acetatu. Dobiveno je 83 mg rac-3 β -butil-9-fenetiloksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrata (1:2) kao krutine, MS (IPS) 379.3 (M+H)⁺.

Primjeri 48-59

Sljedeći primjeri mogu se pripremiti analogno primjeru 47:

48. rac-3 β -butil-9-etoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 303.4 (M+H)⁺.

49. rac-3 β -butil-9-propoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS(ISP) 317.4 (M+H)⁺.

50. rac-9-butoksi-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin dihidroklorid kao krutina, MS (ISP) 331.4 (M+H)⁺.

51. rac-3 β -butil-9-izobutoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 331.4 (M+H)⁺.

52. rac-9-benziloksi-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 365.4 (M+H)⁺.

53. rac-3 β -butil-9-[2-(4-dimetilamino-fenil)-etoksi]-1,3, 4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS(ISP) 422.5 (M+H)⁺.

54. rac-4-[2-(2 α -amino-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-9-iloksi)-etil]-benzonitril klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 404.6 (M+H)⁺.

55. rac-3 β -butil-9-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoksi]-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 400.6 (M+H)⁺.

56. rac-3 β -butil-9-(piridin-3-ilmetoksi)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 366.4 (M+H)⁺.

57. rac-3 β -butil-9-(piridin-3-ilmetoksi)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 366.3 (M+H)⁺.

58. etil-ester klorohidrat rac-(2 α -amino-3 β -butil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-9-iloksi)-octene kiseline (1:2) kao krutina, MS (ISP) 361.4

59. rac-3 β -butil-9-(2-morfolin-4-il-etoksi)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin klorohidrat (1:2) kao krutina, MS (ISP) 388.4 (M+H)⁺.

Primjer 60

rac-9,10-dimetoksi-3 β -pirol-1-il-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin

(i) etil-ester 2-amino-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido [2,1-a]izokinolin-3-karboksilne kiseline

Otopina etil-estera 3-(1-etoksikarbonilmetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propan kiseline (Helv. Chim. Acta 1958, 41, 119; 17.1 g, 45.0 mmol) u cikloheksanu (340 mL) obrađena je s natrijevim etilatom (9.67 g, 135 mmol) i zagrijavana u uljnoj kupelji, a etanol nastao tijekom reakcije uklonjen destilacijom preko 30 min, dok je dodano još cikloheksana kako bi se volumen reakcije održao konstantnim. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je neutralizirana s octenom kiselinom i koncentrirana. Ostatak je otopljen u diklorometanu/vodi 1:1 i doveden do pH 10 s koncentriranom otopinom amonijeva hidroksida. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), i uparen. Ostatak je otopljen u metanolu (270 mL) te je dodan amonijev acetat (42.3 g, 548 mmol). Nakon miješanja na r.t. 90 min, reakcijska smjesa je uparena, a ostatak razdijeljen između diklorometana i 1 M aq. Otopine natrijeva hidroksida. Organski sloj je isušen (MgSO_4), uparen, i kromatografiran (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5:2.5:0.25) čime je dobiven spoj iz naslova (9.90 g, 66%). Svijetložuta krutina, MS (ISP) 333.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(ii) etil-ester rac-3 α -tert-butoksikarbonilamino-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2 β -karboksilne kiseline

Trifluorooctena kiselina (18 mL) dodana je na 0°C otopini etil-estera 2-amino-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-4H-pirido [2,1-a]izokinolin-3-karboksilne kiseline (1.00 g, 3.01 mmol) u tetrahydrofuranu (9 mL), zatim je nakon 30 min homogena otopina obrađena s natrijevim borohidridom (237 mg, 6.02 mmol) i miješana dodatnih 45 min. Reakcijska smjesa izlivena je na 2 M aq. otopinu natrijeva hidroksida sodium te ekstrahirana s diklorometanom. Organski sloj je isušen (MgSO_4) i uparen. Ostatak je otopljen u diklorometanu (10 mL), dodan je di-tert-butil-dikarbonat (711 mg, 319 mmol), otopina miješana na r.t. 16 h, zatim uparena. Kromatografijom ostatka (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5:2.5:0.25) dobiven je spoj iz naslova (1.14 g, 87%). Svijetložuta krutina, MS (ISP) 435.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(iii) benzil-ester rac-(2 α -tert-butoksikarbonilamino-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-3 β -il)-karbaminske kiseline

Otopina etil-ester rac-2 α -tert-butoksikarbonilamino-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-3 β -karboksilne kiseline (1.00 g, 2.30 mmol) u tetrahydrofuranu (10 mL) obrađena je s 1 M aq. otopinom natrijeva hidroksida (2.30 mL, 2.30 mmol), a rezultatna smjesa miješana na r.t.. Nakon 16 h, dodan je još jedan obrok 1 M aq. otopine natrijeva hidroksida (0.23 mL, 0.23 mmol) te je nastavljeno miješanje 4 h. Otapalo je zatim upareno, ostatak dvaput suspendiran u toluenu (50 mL) i koncentriran kako bi se azeotropno uklonila preostala voda. Ostatak je suspendiran u toluenu (20 mL) i obrađen s difenilfosforil azidom (669 mg, 2.30 mmol) i trietilaminom (234 mg, 2.30 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na r. t. 30 min, zatim zagrijavana na 80°C 45 min, zatim je dodan benzil alkohol (374 mg, 3.47 mmol), i reakcijska smjesa zagrijavana na 100°C 72 h. Nakon hlađenja i dijeljenja između diklorometana i vode, organski sloj je ispran s lugom, isušen (MgSO_4), i uparen. Kromatografijom ostatka (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.25) dobiven je spoj iz naslova (278 mg, 24%). Bijela krutina, MS (ISP) 512.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(iv) tert-butil ester rac-(3 β -amino-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2 α -il)-karbarainske kiseline

Otopina benzil-estera rac-(2 α -tert-butoksikarbonilamino-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a]-izokinolin-3 β -il)-karbaminske kiseline (275 mg, 0.538 mmol) u octenoj kiselini (10 mL) hidrogenirana je na r. t. i atmosferskom tlaku u prisutnosti paladija (10% na aktiviranom drvenom ugljenu, 15 mg). Nakon 30 min, otapalo je upareno, ostatak obrađen s toluenom (20 mL), suspenzija koncentrirana i ostatak isušen u vakuumu čime je dobiven spoj iz naslova (247 mg, ča. 85% čistoća), koji je izravno upotrijebljen u sljedećem koraku. Svijetložuta krutina, MS (ISP) 378.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(v) tert-butil ester rac-(9,10-dimetoksi-3 β -pirol-1-il-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2 α -il)-karbaminske kiseline

2,5-dimetoksitetrahydrofuran (41 mg, 0.30 mmol) dodan je otopini tert-butil estera rac-(3 β -amino-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a]-izokinolin-2 α -il)-karbaminske kiseline (120 mg, 0.27 mmol/85% čistoća) u octenoj kiselini (1.2 mL, 21 mmol) i piridina (0.76 mL, 9.5 mmol). Homogena otopina zagrijavana je na 100°C 105 min, zatim uparena, i ostatak kromatografiran (SiO_2 , heptane/etil acetat gradijent) čime je dobiven spoj iz naslova (87 mg, 75%). Bijela krutina, MS (ISP) 428.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(vi) rac-9,10-dimetoksi-3 β -pirol-1-il-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2 α -ilamin tert-butil ester rac-(9,10-dimetoksi-3 β -pirol-1-il-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2 α -il)-karbaminske kiseline (86 mg, 0.20 mmol) otopljen je u otopini hidrogenklorida (4 M u dioksanu, 1 mL), miješan na r. t. 1h, i uparen. Kromatografijom ostatka (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.25) dobiven je spoj iz naslova (58 mg, 88%). Bijela krutina, MS (ISP) 328.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Primjeri 61 i 62

Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno primjeru 1:

61. rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1-il-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2β-ilamin kao žuti prah, MS (ISP) 353.3 (M+H)⁺.

62. rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1-il-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2α-ilamin kao žućkasti prah, MS (ISP) 353.3 (M+H)⁺.

Edukti upotrijebljeni u primjerima 61 i 62 (spojevi formula II, III i VI) koji nisu opisani iznad mogu se pripremiti prema procedurama opisanim ispod ili analogno njima.

Derivat oksima (spoj formule II)

Sljedeći spoj pripremljen je analogno proceduri za pripremljenje rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2-on oksima opisanoj iznad u primjeru 1:

rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]-izokinolin-2-on oksim kao žućkasti prah, MS (ISP) 367.2 (M+H)⁺.

Derivat ketona (spoj formule III)

Sljedeći spoj pripremljen je analogno proceduri za pripremljenje rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]-izokinolin-2-ona opisanoj iznad u primjeru 1:

rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-pirido[2,1-a]-izokinolin-2-on kao sivobijeli prah, MS (ISP) 352.3 (M+H)⁺.

Derivat amonijeva jodida (spoj formule V)

Smjesa 4-metilfenilacetona (3.01 g), paraformaldehida (0.489 g) i dimetilamin hidroklorida (1.49 g) u MeOH (2 ml) miješana je na refluksu 3 h. Reakcijska smjesa je razrijeđena s 20 ml vode te je produkt ekstrahiran s dva obroka etera. Nakon dodavanja 1 M vodene otopine NaOH, vodeni sloj je ekstrahiran s još dva obroka etera. Kombinirani organski slojevi su isušeni (Na₂SO₄) i otapalo upareno čime je dobiven 4-dimetilamino-3-p-tolil-butan-2-on (spoj formule VI) kao žućkasta tekućina, MS (ISP) 206.2 (M+H)⁺. 4-Dimetilamino-3-p-tolil-butan-2-on otopljen je u AcOEt (17 ml) te je dodan jodometan (1.46). Nakon 1 h nastala krutina skupljena je filtracijom, isprana s AcOEt i isušena u vakuumu. Dobiveno je 2.61 g trimetil-(3-okso-2-p-tolil-butil)-amonijeva jodida kao sivobijele krutine, MS (ISP) 220.3 M⁺.

Primjeri 63 i 64

(i) 21.5 mg paladijeva acetata, 276 mg natrijeva tert-butoksida i 23 mg tri-tert-butilfosfina stavljeno je u tikvicu koja je uparena i napunjena s argonom tri puta. U argonu je dodano 2 ml tetrahidrofurana. U tu otopinu dodano je 177 mg 4-broraoksilena 1250 mg rac-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-benzo[a]kinolizin-2-ona (D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95,2132 (1962)) otopljenog u 1 ml tetrahidrofurana. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Sirova reakcijska smjesa razrijeđena je s dietil-eterom, isprana s vodom i zas. aq. otopinom natrijeva klorida. Organski sloj isušen je na natrijevom sulfatu, profiltriran i otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom (silikagel, dietileter) dajući 92.0 mg rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ona kao svijetložute krutine. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.16-6.90 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93-3.71 (m, 8H, 2 MeO + 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.17-2.6 (m, 7H), 2.4-2.2 (m, 6H, 2 Ar-CH₃). MS (ISP): 366.2 (M+H)⁺.

(ii) U žutu suspenziju 86 mg rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a]izokinolin-2-ona u 4 ml etanola dodano je 21.2 mg natrijeva acetata i 18.0 mg hidroksilamin hidroklorida. Reakcijska smjesa miješana je 4 sata na sobnoj temperaturi. Dodano je 4 ml vode i 150 mg nikal-aluminij legure. Dodano je kap po kap 0.7 ml aq. otopine 32 % natrijeva hidroksida. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, profiltrirana i otopina ekstrahirana tri puta s diklorometanom. Organski slojevi su isušeni na natrijevom sulfatu i otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kromatografijom (silikagel, diklorometan/metanol/zas. aq. amonijak = 97/3/0.3). Dobivena su dva produkta. Oni su nezavisno otopljeni u diklorometanu te je dodavana zasićena eteralna klorovodična kiselina sve do taloženja krutine.

63. rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2)

Dobiveno je 14.4 mg spoja iz naslova kao svijetložute krutine. Taj produkt je prvi eluiran tijekom kromatografije. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.17-6.95 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.85 (s, 3H, MeO), 3.84 (s, 3H, MeO), 3.6-2.2 (m, 17H), 2.0-1.8 (m, 1H). MS (ISP): 367.3 (M+H)⁺.

64. rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2)

Dobiveno je 39.5 mg spoja iz naslova kao svijetložute krutine. Taj produkt je drugi eluiran tijekom kromatografije. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.15-6.99 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.85 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.83 (s, 3H, MeO), 3.4-2.9 (m, 5H), 2.7-2.2 (m, 12H). MS (ISP): 367.3 (M+H)⁺.

Primjeri 65-68

Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno primjerima 63 i 64:

65. rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2).

Spoj iz naslova dobiven je kao svijetložuta krutina. Taj produkt je prvi eluiran tijekom kromatografije. ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.29-7.24 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.94-3.82 (m, 10H, 3 MeO + 1H), 3.60-2.36 (m, 10H), 2.00-1.95 (m, 1H). MS (ISP): 369.3 (M+H)⁺.

66. rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2).

Spoj iz naslova dobiven je kao svijetložuta krutina. Taj produkt je drugi eluiran tijekom kromatografije. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.30-7.24 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 6H, 2 MeO), 3.82 (m, 4H, 1MeO + 1H), 3.4-2.2 (m, 11H). MS (ISP) : 369.3 (M+H)⁺.

67. rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2).

Spoj iz naslova dobiven je kao svijetložuta krutina. Taj produkt je prvi eluiran tijekom kromatografije. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 8.60-8.57 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2 H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 7H, 2MeO), 3.8-3.0 (m, 7H), 2.8-2.6 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2-1.92 (m, 1H). MS (ISP): 340.3 (M+H)⁺.

68. rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2).

Spoj iz naslova dobiven je kao svijetložuta krutina. Taj produkt je drugi eluiran tijekom kromatografije. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 8.63-8.61 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 7H), 3.5-2.5 (m, 4H). MS (ISP): 340.3 (M+H)⁺.

Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno proceduri upotrijebljenoj za pripremljanje rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ona opisanoj u primjerima 63 i 64:

rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on dobiven kao svijetložuta krutina. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.43-6.56 (m, 5H), 3.95-3.72 (m, 11H, 3 MeO + 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.2-2.6 (m, 8H). MS (ISP) : 368.3 (M+H)⁺.

rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-2-il-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on dobiven kao narančasta krutina. ¹H NMR (CDCl₃) : δ = 8.38-8.35 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 8H, 2 MeO + 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 7H). MS (ISP) : 339.3 (M+H)⁺.

Primjeri 69-81

Sljedeći primjeri pripremljeni su analogno primjeru 1:

69. rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-7β-il)-fenol, MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺.

70. rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin, MS (ISP) 333.4

71. rac-3β-butil-7α-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin, MS (ISP) 429.6 (M+H)⁺.

73. rac-3β-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi 1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin, MS (ISP) 429.6 (M+H)⁺.

74. rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.

75. rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.

76. rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8β-ilamin, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

77. rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8α-ilamin, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

78. rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2-ilamin, MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺.

79. rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-13b-metil-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a,13b-dekahidro-1H-pirido [1,2-f] fenantridin-8β-ilamin, MS (ISP) 387.4 (M+H)⁺.

80. rac-9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

81. rac-9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2 β -ilamin, MS (ISP) 339.4 (M+H)⁺

5

Derivati oksima (spoj formule II)

Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno proceduri upotrijebljenoj za pripremljanje rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksima opisanoj iznad u primjeru 1:

10 rac-3 α -butil-9,10-dimetoksi-7 α -(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, MS (ISP) 439.5 (M+H)⁺.

rac-7 β -butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b β -dekahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8-on oksim, MS (ISP) 439.5 (M+H)⁺.

15 rac-3-butyl-7-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on oksim, MS (ISP) 483.5 (M+H)⁺.

Derivati ketona (spojevi formule III)

20 Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno proceduri upotrijebljenoj za pripremljanje rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-ona opisanoj iznad u primjeru 1:

rac-3 β -butil-7 β -(4-hidroksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 410.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 332.5 (M+H)⁺.

25 rac-3 β -butil-7 β -(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 438.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -butil-7 β -(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 454.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -butil-9,10-dimethoxy-7 β -(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 424.5 (M+H)⁺.

30 rac-3 β -butil-9,10-dimethoxy-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 346.5 (M+H)⁺.

rac-7-butyl-11,12-dimetoksi-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-dekahidro-pirido[1,2-f] fenantridin-8-on, MS (ISP) 372.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -butil-7 α -(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6 α -metil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-on, MS (ISP) 467.5 (M+H)⁺.

35 rac-7 β -butil-11,12-dimetoksi-13b-metil-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b-dekahidro-1H-pirido [1,2-f] fenantridin-8-on, MS (ISP) 386.5 (M+H)⁺.

Sinteza dihidroizokinolina (spojevi formule IV)

40 Analogno N. Sotomayor, E. Dominguez i E. Lete; Tetrahedron; 51; 12721 (1995).

rac-6,7-dimetoksi-4, 4-dimetil-3, 4-dihidro-izokinolin

45 Otopina 1.0 g 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-4,4-dimetil-izokinolina u 100 ml etanola obrađena je s 2.3 g joda i 0.49 g natrij eva acetata i zagrijavana na refluksu 1 sat. Reakcijska smjesa ohlađena je te je dodano 30 ml 10% otopine natrijeva tiosulfata. Smjesa je zatim razrijeđena s vodom i ekstrahirana s diklorometanom (2 x 100 ml). Kombinirani organski ekstrakti isprani su s lugom, isušeni na natrijevom sulfatu i koncentrirani u vakuumu. Pjenasti ostatak pročišćen je kromatografijom (SiO₂, diklorometan-1% amonijak u metanolu, 0-12 %) dajući spoj iz naslova kao žućkasto ulje (0.72 g), MS (ISP) 220.4 (M+H)⁺.

50

rac-4-(4-kloro-fenil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-izokinolin, MS (ISP) 302.3 (M+H)⁺.

rac-4-(3,4-dimetoksi-fenil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-izokinolin, MS (ISP) 328.4 (M+H)⁺.

rac-6,7-dimetoksi-4-(4-metoksi-fenil)-3,4-dihidro-izokinolin, MS (ISP) 298.4 (M+H)⁺.

rac-4 α -(3,4-dimetoksi-fenil)-6,7-dimetoksi-3 α -metil-3,4-dihidro-izokinolin, MS (ISP) 342.3 (M+H)⁺.

55 rac-8,9-dimetoksi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-heksahidro-fenantridin, MS (ISP) 250.4(M+H)⁺.

Primjeri 82-85

Sljedeći enantiočisti amini dobiveni su iz odgovarajućih enantiočistih ketona analogno primjeru 1.

60 82. 9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -il amin, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

83. 9,10-dimetoksi-3 α -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -il amin, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

84. 9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4, 6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 β -il amin, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

85. 9,10-dimetoksi-3 β -fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2 α -il amin, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

Derivati ketona (spojevi formule III)

- 5 (-/trans)-9,10-dimetoksi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2-on $[\alpha]_D^{20} = -46.3$ (c 0.28, CHCl₃, $\lambda = 436$ nm) i (+/trans)-9, 10-dimetoksi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on $[\alpha]_D^{20} = +44.8$ (c 0.28, CHCl₃, $\lambda = 436$ nm) dobiveni su kiralnim razdvajanjem odgovarajuće kiralne smjese *rac*-9,10-dimetoksi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b α -heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ona pomoću Chiracel OD (20 μ m, 25 cm x 5 cm), eluirajući s Heptan/EtOH/DEA (80/20/0.01 na 80 ml/min).

10

Primjer 86

- (6S)-(2-amino-3-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-6-il)-metanol dobiven je iz (6S)-3-butil-6-hidroksimetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro-pirido[2,1-a] izokinolin-2-ona analogno primjeru 1.

15

(6S)-3-butil-6-hidroksimetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro-pirido[2,1-a]izokinolin-2-on.

20

(i) Otopina 1.4 g (S)-6,7-dimetoksi-3-tert-butildimetoksisiloksimetil-3,4-dihidroizokinolina (Y. Haraguchi, Kozima, S. Yamaguchi, R. Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7, 443) u 8.5 ml metanola obrađena je s 1.37 g (2-acetilheksil)trimetilamonijeva jodida i zagrijavana na refluksu 4 sata. Nakon tog vremena dodano je još 0.7 g (2-acetilheksil) trimetilamonijeva jodida te je reakcijska smjesa miješana na refluksu još 20 sati. Reakcijska smjesa je ohlađena i obrađena s otopinom 0.76 g kalijeva hidroksida u 70 ml vode. Etanol je uparen i aq. otopina tri puta ekstrahirana s 15 ml diklorometana.

25

Kombinirani organski ekstrakti su isušeni na bezvodnom natrijevom sulfatu i upareni. Ostatak je pročišćen kromatografijom (silikagel, heksan/etil acetat 0-100%) dajući 1.95 g (6S)-3-butil-3-hidroksi-6-tert-butildimetoksisiloksi metil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-ona kao smjese dijastereomera, MS (ISP) 462.5 (M+H)⁺.

30

(ii) U otopinu 0.40 g (6S)-3-butil-3-hidroksi-6-tert-butildimetoksisiloksi metil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro-pirido [2,1-a] izokinolin-2-ona u 13 ml THF na 0°C polagano je dodana otopina 1.78 ml tetrabutilamonijeva fluorida (1M u THF). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata održavajući temperaturu između 0-5°C. Reakcijska smjesa je izlivena u ledeno hladnu vodu (49 ml) i zatim dva puta ekstrahirana s 30 ml etil-acetata. Organski ekstrakti su isušeni na bezvodnom natrij evom sulfatu i koncentrirani u vakuumu. Ostatak je zatim pročišćen kromatografijom (silikagel, heksan/etil acetat 0-70%) dajući 0.30 g (6S)-3-butil-6-hidroksimetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b-heksahidro pirido [2,1-a] izokinolin-2-ona, MS (ISP) 348.3 (M+H)⁺.

35

Primjeri 87-102

40

Sljedeći spojevi pripremljeni su analogno primjeru 19:

45

87. *rac*-4-(2 β -amino-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-7-il)-fenol hidroklorid, MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺.

88. *rac*-4-(2 β -amino-3 β -butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-7 β -il)-fenol hidroklorid, MS (ISP) 411.4 (M+H)⁺.

89. *rac*-3 β -butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 333.4 (M+H)⁺.

50

90. *rac*-3 β -butil-7 β -(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 333.4 (M+H)⁺.

91. *rac*-3 β -butil-7 α -(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 429.6 (M+H)⁺.

92. *rac*-3 β -butil-7 β -(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺.

55

93. *rac*-3 α -butil-7 β -(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2 β -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺.

94. *rac*-3 β -butil-7 β -(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 β -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺.

60

95. *rac*-3 β -butil-7 α -(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 455.6 (M+H)⁺.

96. *rac*-3 β -butil-9,10-dimetoksi-7 β -(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11b β -heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2 α -ilamin hidroklorid, MS (ISP) 425.5 (M+H)⁺.

97. rac-3β-butyl-9,10-dimetoksi-7β-(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 425.5 (M+H)⁺.

98. rac-3β-butyl-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.

5 99. rac-3β-butyl-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 347.5 (M+H)⁺.

100. rac-7β-butyl-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

101. rac-7β-butyl-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

102. rac-3β-butyl-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin hidroklorid, MS (ISP) 411.5 (M+H)⁺.

Galenski primjeri

15

Primjer A

Filmom obložene tablete koje sadrže sljedeće sastojke mogu se izraditi na uobičajeni način:

<u>Sastojci</u>	<u>po tableti</u>	
20 Jezgra:		
Spoj formule (I)	10.0 mg	200.0 mg
Mikrokristalna celuloza	23.5 mg	43.5 mg
Vodena laktoza	60.0 mg	70.0 mg
Povidon K30	12.5 mg	15.0 mg
25 Natrijev škrob glikolat	12.5 mg	17.0 mg
Magnezijev stearat	1.5 mg	4.5 mg
(Masa jezgre)	120.0 mg	350.0 mg
Film obloga:		
Hidroksipropil metil celuloza	3.5 mg	7.0 mg
30 Polietilen glikol	6000 0.8 mg	1.6 mg
Talk	1.3 mg	2.6 mg
Željezov oksid (žuti)	0.8 mg	1.6 mg
Titanov dioksid	0.8 mg	1.6 mg

35 Aktivni sastojak prosijava se i miješa s mikrokristalnom celulozom i smjesa se granulira s otopinom polivinilpirolidona u vodi. Granulat se miješa s natrijevim škrob glikolatom i magnezijevim stearatom i komprimira kako bi se dobile jezgre od 120 ili 350 mg redom. Jezgre se lakiraju vodenom otopinom/suspencijom gore spomenute film obloge.

Primjer B

40

Kapsule koje sadrže sljedeće sastojke mogu se izraditi na uobičajeni način:

<u>Sastojci</u>	<u>Po kapsuli</u>
Spoj formule (I)	25.0 mg
Laktoza	150.0 mg
45 Kukuruzni škrob	20.0 mg
Talk	5.0 mg

Sastojci se prosijavaju i miješaju te pune u kapsule veličine 2.

Primjer C

Injekcijske otopine mogu imati sljedeći sastav:

Spoj formule (I)	3.0 mg
Polietilen glikol 400	150.0 mg
55 Octena kiselina q.s. ad pH	5.0
Voda za injekcijske otopine ad	1.0 ml

Aktivni sastojak otopi se u smjesi Polietilen Glikola 400 i vode za injekciju (dio). pH se podešava na 5.0 pomoću octene kiseline. Volumen se podeši na 1.0 ml dodavanjem preostale količine vode. Otopina se filtrira, puni u fijeke koristeći prikladni suvišak i sterilizira.

60

Primjer D

Mekane želatinske kapsule koje sadrže sljedeće sastojke mogu se izraditi na uobičajeni način:

5	Sadržaj kapsule	
	Spoj formule (I)	5.0 mg
	Žuti vosak	8.0 mg
	Hidrogenirano soj ino ulje	8.0 mg
	Djelomično hidrogenirana biljna ulja	34.0 mg
10	Sojino ulje	110.0 mg
	Masa sadržaja kapsule	165.0 mg
	Želatinska kapsula	
	Želatin	75.0 mg
	Glicerol	85 % 32.0 mg
15	Karion	83 8.0 mg (suha tvar)
	Titanov dioksid	0.4 mg
	Željezni oksid žuti	1.1 mg

Aktivni sastojak otopi se u toploj taljevini ostalih sastojaka i smjesa se puni u mekane želatinske kapsule prikladne veličine. Ispunjene mekane želatinske kapsule obrade se u skladu s uobičajenim procedurama.

Primjer E

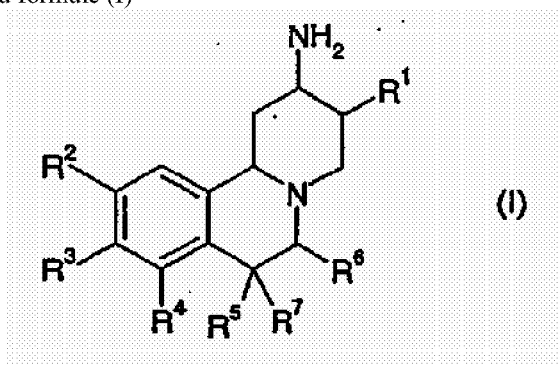
Paketići koji sadrže sljedeće sastojke mogu se izraditi na uobičajeni način:

25	Spoj formule (I)	50.0 mg
	Laktoza, sitni prašak	1015.0 mg
	Microcristalna celuloza (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
	Natrijeva karboksimetil celuloza	14.0 mg
30	Polivinilpirolidon K 30	10.0 mg
	Magnezijev stearat	10.0 mg
	Aromatični aditivi	1.0 mg

Aktivni sastojak miješa se s laktozom, mikrokrystalnom celulozom i natrijevom karboksimetil celulozom te se granulira sa smjesom polivinilpirolidona u vodi. Granulat se miješa s magnezijevim stearatom i aromatičnim aditivima te se puni u paketiće.

PATENTNI ZAHTJEVI

40 1. Spojevi, **naznačeni time**, da su formule (I)



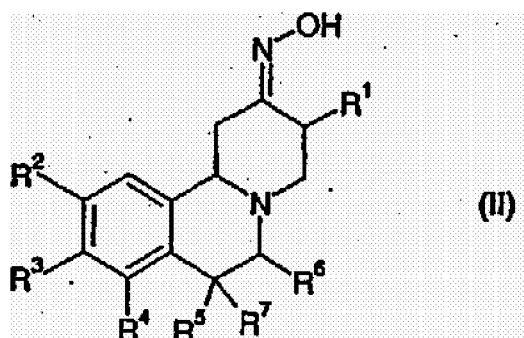
u kojoj

45 R^1 je niži alkil, aril, heteroaril ili niži alkil supstituiran cikloalkilom, arilom ili heteroarilom;
 R^2 , R^3 i R^4 su svaki nezavisno vodik, halogen, hidroksi, niži alkil, niži alkoksi ili niži alkenil, pri čemu niži alkil, niži alkoksi ili niži alkenil mogu biti supstituirani nižim alkoksikarbonilom, arilom ili heterociklilom;
 R^5 je vodik, fluor, niži alkil, ili aril;
 R^6 je vodik, niži alkil ili hidroksi-niži alkil, ili
50 R^5 i R^6 zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani oblikuju petero ili šesteročlani zasićeni karbociklički prsten;

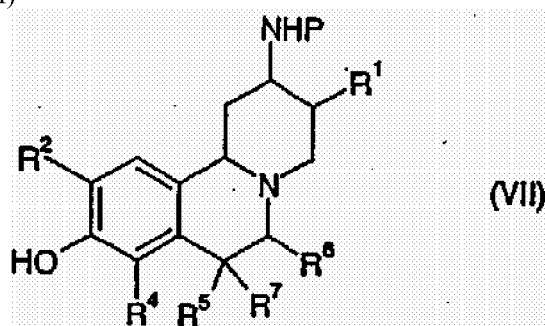
R⁷ je vodik, fluor ili niži alkil;
i njihove farmaceutski prihvatljive soli;
s izuzetkom

- 5 rac-3β-izobutil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-β-ilamin dihidroklorida,
rac-3β-izobutil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin dihidroklorida,
3-izobutil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamina,
rac-3β-metil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin dihidroklorida,
rac-3β-metil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin dihidroklorida, i
3-etil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamina.
- 10 2. Spojevi u skladu sa zahtjevom 1, **naznačeni time**, da je R¹ niži alkil, aril ili niži alkil supstituiran cikloalkilom ili arilom; R², R³ i R⁴ su svaki nezavisno vodik, hidroksi, niži alkil, niži alkoksi ili niži alkenil, pri čemu niži alkil, niži alkoksi i niži alkenil mogu biti supstituirani nižim alkoksikarbonilom, arilom ili heterociklilom; R⁵ i R⁶ su svaki nezavisno vodik, niži alkil, aril ili, zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani oblikuju petero ili šesteročlani zasićeni karbociklički prsten.
- 15 3. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 ili 2, **naznačeni time**, da je R¹ niži alkil, fenil ili cikloalkil-niži alkil.
4. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time**, da je R¹ niži alkil ili niži alkil supstituiran cikloalkilom.
5. Spojevi u skladu sa zahtjevom 1, **naznačeni time**, da je R¹ heteroarilni član koji se bira između pirolila i piridinila.
- 20 6. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 5, **naznačeni time**, da su R², R³ i R⁴ svaki nezavisno vodik, hidroksi, niži alkoksi; ili niži alkoksi supstituiran arilom, heterociklilom ili nižim alkoksikarbonilom.
7. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 6, **naznačeni time**, da su R², R³ i R⁴ svaki nezavisno niži alkil supstituiran fenilom ili fenilom supstituiranim di-nižim alkil amino ili s cijano.
8. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 7, **naznačeni time**, da je R² niži alkoksi.
9. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 8, **naznačeni time**, da je R³ niži alkoksi, vodik, hidroksi; ili niži alkoksi supstituiran arilom, heterociklilom ili nižim alkoksikarbonilom.
- 25 10. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 9, **naznačeni time**, da je R³ niži alkoksi, vodik ili hidroksi.
11. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 10, **naznačeni time**, da je R⁴ niži alkoksi, vodik ili hidroksi.
12. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 11, **naznačeni time**, da su R⁵ i R⁶ vodik ili, zajedno s ugljikovim atomima na koje su vezani, oblikuju petero ili šesteročlani zasićeni karbociklički prsten.
- 30 13. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 12, **naznačeni time**, da se biraju iz skupine koju čine:
rac-9,10-dimetoksi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
rac-3β-ciklopropilmetil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
35 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
rac-9,10-dimetoksi-3β-propil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2)
rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin klorohidrat (1:2),
rac-2β-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2),
40 rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2),
rac-2β-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol,
rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol, i
rac-9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin.
- 45 14. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 12, **naznačeni time**, da se biraju iz skupine koju čine:
rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8β-ilamin klorohidrat (1:2),
50 rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-9-ol klorohidrat (1:2),
rac-2α-amino-3β-butil-10-metoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-9-ol, i
rac-9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin.
- 55 15. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 12, **naznačeni time**, da se biraju iz skupine koju čine:
rac-9,10-dimetoksi-3β-pirol-1-il-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
rac-9,10-dimetoksi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin
klorohidrat (1:2),
rac-9,10-dimetoksi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin
60 klorohidrat (1:2),
rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin
klorohidrat (1:2),

- rac-9,10-dimetoksi-3β-(3-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3β-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1a]izokinolin-2β-ilamin klorohidrat (1:2),
 rac-9,10-dimetoksi-3(3-piridin-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1a]izokinolin-2α-ilamin klorohidrat (1:2),
 5 rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ, heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-7β-il)-fenol,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin,
 rac-3β-butil-7β-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-butil-7α-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 rac-3β-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2α-
 10 ilamin,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 jrac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα,13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamin,
 15 rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-13b-metil-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα, 13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f] fenantridin-8β-ilamin,
 rac-9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 20 rac-9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2β-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin,
 9,10-dimetoksi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin,
 25 (6S)-(2-amino-3-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-6-il-metanol,
 rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-7-il)-fenol
 hidroklorid,
 rac-4-(2β-amino-3β-butil-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-7β-il)-fenol
 hidroklorid,
 30 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin hidroklorid,
 rac-3β-butil-7β-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido [2,1-a] izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-7α-(4-kloro-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilarain
 hidroklorid,
 35 rac-3β-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-
 ilamin hidroklorid,
 rac-3α-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a] izokinolin-2β-
 ilamin hidroklorid,
 rac-3β-butil-7β-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-
 40 ilamin hidroklorid,
 rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-
 ilamin hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7β-(4-metoksi-fenil)-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 45 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7β-(4-metoksi-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2α-ilamin
 hidroklorid,
 rac-3β-butil-9,10-dimetoksi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2β-ilamin
 50 hidroklorid,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ, 6,7,8,9,9aα13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8β-ilamin
 hidroklorid,
 rac-7β-butil-11,12-dimetoksi-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aα13bβ-dekahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8α-ilamin
 hidroklorid i
 55 rac-3β-butil-7α-(3,4-dimetoksi-fenil)-9,10-dimetoksi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-heksahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-2-ilamin hidroklorid.
16. Proces za izradu spojeva formule (I) definiranih u bilo kojem od zahtjeva 1 do 15, **naznačen time**, da taj proces uključuje
 (a) redukciju oksima formule (II)



u kojoj su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 kako su definirani u zahtjevu 1;
a zatim moguće pretvaranje u njegove farmaceutski prihvatljive soli; ili
(b) reakciju spoja formule (VII)



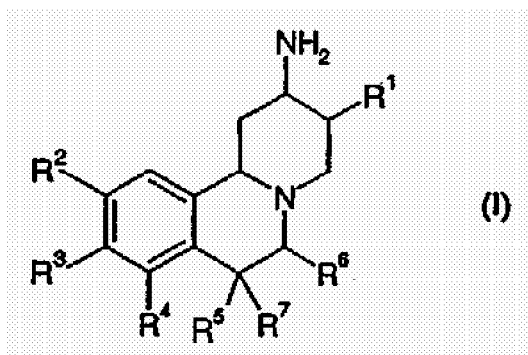
u kojoj su R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 kako su definirani u zahtjevu I i P predstavlja amino zaštitnu skupinu; s alkoholom

R-OH

u kojem je R niži alkil supstituiran arilom, heterociklil ili niži alkoksikarbonil; u prisutnosti trifenilfosfina i di-*t*-butil azodikarboksilata, a zatim deprotektiranje.

17. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačeni time**, da su izrađeni procesom u skladu sa zahtjevom 16.
18. Farmaceutski pripravci, **naznačeni time**, da sadrže spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15 i farmaceutski prihvatljivi prijenosnik i/ili pomoćnu tvar.
19. Spojevi formule (I), **naznačeni time**, da su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 takvi kako su definirani u zahtjevu I i njihove farmaceutski prihvatljive soli za uporabu kao terapijski aktivne tvari.
20. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačeni time**, da su za uporabu kao terapijski aktivne tvari.
21. Spojevi u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačeni time**, da su za uporabu kao terapijski aktivne tvari za liječenje i/ili profilaksu bolesti koje su povezane s DPP-IV.
22. Postupak za liječenje i/ili profilaksu bolesti koje su povezane s DPP-IV kao što su dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu, narušena tolerancija glukoze, bolest crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, hipertenzija, bolesti u kojima diuretičko sredstvo ima povoljan učinak, pretilost, i/ili metabolički sindrom, koji je postupak **naznačen time** da uključuje davanje spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15 ljudskom biću ili životinji.
23. Uporaba spojeva u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačena time**, da je za liječenje i/ili profilaksu bolesti koje su povezane s DPP-IV.
24. Uporaba spojeva u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačena time**, da je za liječenje i/ili profilaksu dijabetesa, posebno dijabetesa melitusa neovisnog o inzulinu, narušene tolerancije glukoze, bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti, hipertenzije, bolesti u kojima diuretičko sredstvo ima povoljan učinak, pretilosti, i/ili metaboličkog sindroma.
25. Uporaba spojeva u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačena time**, da je za pripravljanje lijekova za liječenje i/ili profilaksu bolesti koje su povezane s DPP-IV.
26. Uporaba spojeva u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, **naznačena time**, da je za pripravljanje lijekova za liječenje i/ili profilaksu dijabetesa, posebno dijabetesa melitusa neovisnog o inzulinu, narušene tolerancije glukoze, bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti, hipertenzije, bolesti u kojima diuretičko sredstvo ima povoljan učinak, pretilosti, i/ili metaboličkog sindroma.
27. Novi spojevi, procesi i postupci, kao i uporaba takvih spojeva, **naznačeni time**, da su u biti takvi kako je prethodno opisano.

SAŽETAK



5 Predloženi izum odnosi se na spojeve formule (I) u kojoj su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 takvi kako su definirani u opisu i patentnim zahtjevima i na njihove farmaceutski prihvatljive soli. Spojevi su korisni za liječenje i/ili profilaksu bolesti koje su povezane s DPP-IV, kao što su dijabetes, posebno dijabetes melitus neovisan o inzulinu i narušena tolerancija glukoze.