

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4445504号  
(P4445504)

(45) 発行日 平成22年4月7日(2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月22日(2010.1.22)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	112Z
<b>A61K 31/4745</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	CSP
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4745	
<b>A61P 1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 43/00	111
<b>A61P 3/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/04	

請求項の数 16 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-515909 (P2006-515909)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成16年6月11日 (2004.6.11)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2007-526876 (P2007-526876A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成19年9月20日 (2007.9.20)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/006336		T
(87) 国際公開番号	W02005/000846		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成17年1月6日 (2005.1.6)		グレンツァーヘルストラッセ124
審査請求日	平成18年2月20日 (2006.2.20)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	03013405.0		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成15年6月20日 (2003.6.20)	(74) 代理人	100075225
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 篠田 文雄
		(72) 発明者	ベーリンガー, マルクス
			スイス国、ツェーハー-4313
			ン、ダックスヴェーク 4

最終頁に続く

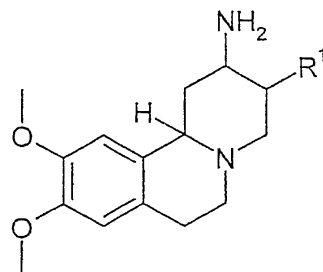
(54) 【発明の名称】 DPP-1V阻害剤としてのヘキサヒドロピリドイソキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

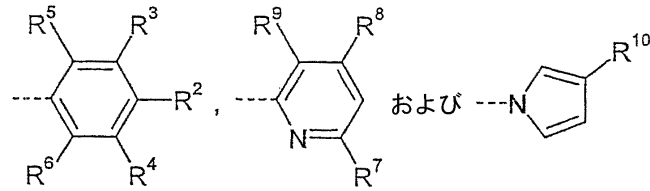
【化1】



(I)

【式中、R<sup>1</sup>は、

## 【化 2】

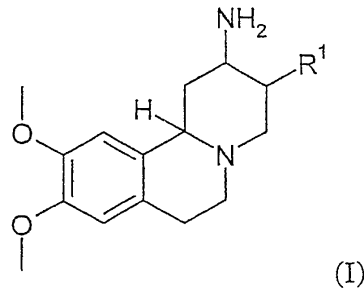


( R<sup>2</sup>は、水素または低級アルコキシであり、  
 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルから選択され、ただし、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の全てが水素ではなく、  
 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキルまたはハロゲン化低級アルキルであり、ただし、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の全てが水素ではなく、  
 R<sup>10</sup>は、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである )  
 から選択される ]  
 の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

式 ( I ) :

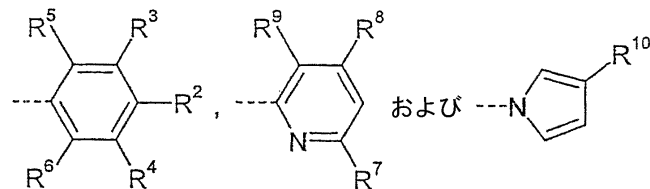
## 【化 3】



(I)

[ 式中、R<sup>1</sup>は、

## 【化 4】

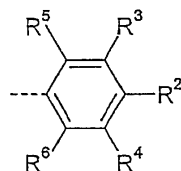


( R<sup>2</sup>は、水素または低級アルコキシであり、  
 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルから選択され、ただし、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の全てが水素ではなく、  
 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、  
 R<sup>10</sup>は、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである )  
 から選択される ]  
 を有する、請求項 1 記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup>が、

## 【化5】



であり、そして、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、請求項1または2定義の通りである、請求項1または2記載の化合物。

## 【請求項4】

10

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ が、水素であり、そして、 $R^3$ が、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルである、請求項3記載の化合物。

## 【請求項5】

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ が、水素であり、そして、 $R^3$ が、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲンである、請求項4記載の化合物。

## 【請求項6】

$R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ が、水素であり、そして、 $R^3$ および $R^6$ が、それぞれ独立に、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルである、請求項3記載の化合物。

## 【請求項7】

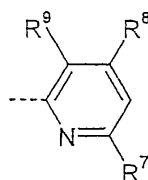
20

$R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ が、水素であり、そして、 $R^3$ および $R^6$ が、それぞれ独立に、低級アルキルまたはハロゲンである、請求項3記載の化合物。

## 【請求項8】

$R^1$ が、

## 【化6】



30

であり、そして、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ が、請求項1または2定義の通りである、請求項1または2記載の化合物。

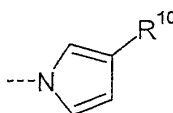
## 【請求項9】

$R^7$ および $R^9$ が、水素であり、そして、 $R^8$ が、低級アルキルまたは低級アルコキシである、請求項8記載の化合物。

## 【請求項10】

$R^1$ が、

## 【化7】



40

であり、そして、 $R^{10}$ が、請求項1または2定義の通りである、請求項1または2記載の化合物。

## 【請求項11】

rac - 9 , 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 9 , 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘ

50



- rac - 3 - ( 4 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 4 - エチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 4 - エチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、 10
- rac - 3 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、 20
- rac - 3 - ( 3 - イソプロピル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、 30
- rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピロール - 1 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、
- rac - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、 40
- rac - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、
- rac - [ 2 - ( 2 - アミノ - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - イル ) - ピリジン - 4 - イル ] - メタノール、
- rac - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン 50

ン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 3 - (4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

9, 10 - ジメトキシ - 3 (R) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b (R) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 (S) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 (S) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b (S) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 (S) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 (S) - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b (S) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 (S) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 (R) - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b (R) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 (S) - イルアミン、

rac - 3 - (4 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - (4 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 3 - (3 - フルオロメチル - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - (3 - フルオロメチル - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

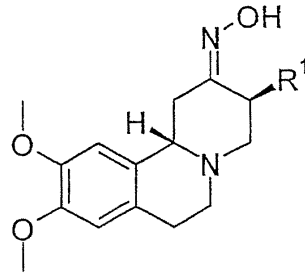
rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - (3 - メチル - ピロール - 1 - イル) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

式：

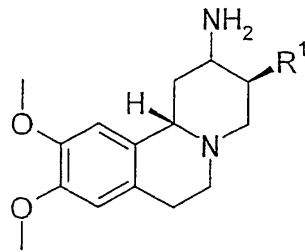
## 【化 8】



(式中、 $R^1$ は、請求項 1 または 2 定義の通りである) の化合物を、  
式 (I) :

10

## 【化 9】



(I)

20

(式中、 $R^1$ は、請求項 1 または 2 定義の通りである) の化合物に還元することを含み、  
請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項定義の式 (I) の化合物の製造方法。

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物ならびに薬学的に許容されるキャリアおよび/または佐剤を含む薬学的組成物。

## 【請求項 15】

糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、高血圧症、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防のための、請求項 14 記載の薬学的組成物。

## 【請求項 16】

30

糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、高血圧症、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規なピリド [2, 1-a] イソキノリン誘導体、その製造、および医薬としてのその使用に関するものである。

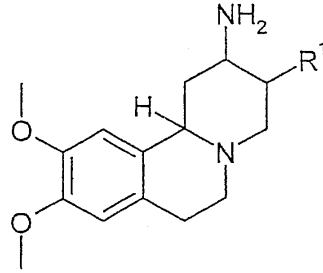
## 【0002】

40

特に、本発明は式 (I) :

## 【0003】

## 【化10】

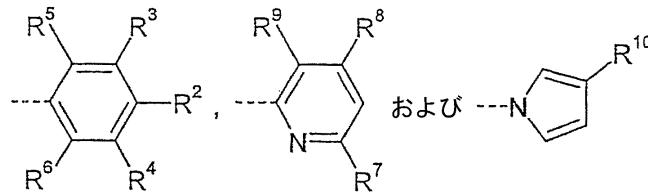


## 【0004】

[式中、R<sup>1</sup>は、

## 【0005】

## 【化11】



## 【0006】

(R<sup>2</sup>は、水素または低級アルコキシであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン、またはシクロアルキルから選択され、ただし、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の全てが水素ではなく、

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキルまたはハロゲン化低級アルキルであり、ただし、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の全てが水素ではなく、

R<sup>10</sup>は、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである)

から選択される]

の化合物、およびその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0007】

酵素ジペプチジルペプチターゼIV (EC.3.4.14.5、以下DPP-IVと略記する)は、いくつかのホルモンの活性の調節に関与する。特にDPP-IVは、インスリン製造および分泌の最も強力な刺激剤の一つであるグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)を、効率よくかつ迅速に分解する。DPP-IVを阻害すると、内因性のGLP-1の効果を増強し、プラズマインスリン濃度が高くなる。耐糖能異常および2型の糖尿病(diabetes mellitus)を患う患者において、プラズマインスリン濃度が高いと危険な高血糖を抑え、したがって組織損傷の危険性を減らす。したがって、DPP-IV阻害剤は、耐糖能異常および2型の糖尿病の治療用薬物候補として示唆されている(たとえば、Villhauer, WO 98/19998)。他の関連する現在の技術水準が、WO 99/38501、DE 19616486、DE 19834591、WO 01/40180、WO 01/55105、US 6110949、WO 00/34241およびUS6011155に見られる。

## 【0008】

本発明者らは、極めて効率よくプラズマグルコースレベルを下げる、新規なDPP-IV阻害剤を見出した。したがって、本発明の化合物は、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、および/または耐糖能異常、その外に通常DPP-IVにより不活性にされるペプチドの作用の増幅が治療上の利益を与える他の病状の治療および/または予防に有効である。驚くべきことには、本発明の化合物は、肥満、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防使用することができる。さらに、本発明の化合物は、利尿剤として、高血圧症の治療および/また

10

20

30

40

50

は予防のために用いることができる。予期せざることには、本発明の化合物は、たとえば、薬物動態学およびバイオアベイラビリティ (bioavailability) との関係において、当技術分野において公知の他の DPP - IV 阻害剤に比べて、改良された治療および薬理学特性を示す。

【0009】

特記しない限り、以下の定義が、本明細書において本発明を述べるのに用いる種々の用語の意味および範囲を説明し定義するために述べられる。

【0010】

本明細書では、用語「低級」は、1～6個、好ましくは1～4個の炭素原子からなる基を意味するのに用いる。

【0011】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味し、フッ素および塩素が好ましい。最も好ましいハロゲンは、塩素である。

【0012】

用語「アルキル」は、単独でまたは他の基と組み合わせて、炭素原子数1～20の、好ましくは炭素原子数1～16の、より好ましくは炭素原子数1～10の分岐または直鎖状の一価の飽和脂肪族炭化水素基に言及する。用語「低級アルキル」は、単独でまたは他の基と組み合わせて、炭素原子数1～6の、好ましくは炭素原子数1～4の分岐または直鎖状の一価のアルキルラジカルに言及する。この用語は、さらに、基、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-エチルブチルなどに例証される。好ましい低級アルキル残基は、メチルおよびエチルであり、メチルが特に好ましい。

【0013】

用語「ハロゲン化低級アルキル」は、低級アルキル基の少なくとも1個の水素が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロまたはクロロ、最も好ましくはフルオロに代えられる低級アルキル基に言及する。好ましいハロゲン化低級アルキル基、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、およびクロロメチルの中で、フルオロメチルが特に好ましい。

【0014】

用語「アルコキシ」は、基 R' - O - (式中、R' は、アルキルである) に言及する。用語「低級アルコキシ」は、基 R' - O - (式中、R' は、低級アルキルである) に言及する。低級アルコキシ基の例は、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシおよびヘキシルオキシであり、メトキシが特に好ましい。

【0015】

用語「シクロアルキル」は、炭素原子数3～6、好ましくは3～5の一価の炭素環式基に言及する。この用語はさらに、基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルに例証され、シクロプロピルが好ましい。

【0016】

用語「薬学的に許容される塩」は、式(I)の化合物と、生物に対して無毒である無機または有機の酸、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩を含む。酸との好ましい塩は、ギ酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩およびメタンスルホン酸塩であり、塩酸塩が特に好ましい。

【0017】

一つの実施態様では、本発明は式(I)：

【0018】

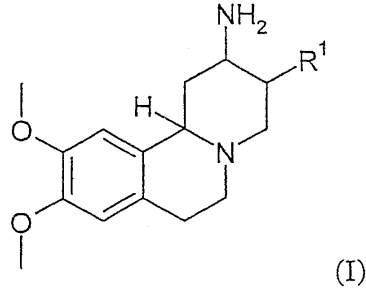
10

20

30

40

## 【化12】

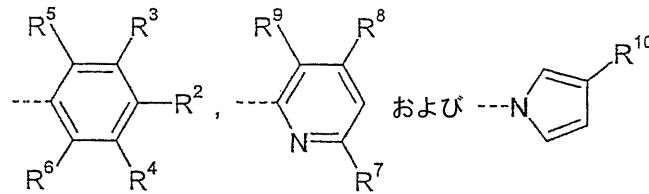


【0019】

[式中、R<sup>1</sup>は、

【0020】

【化13】



【0021】

(R<sup>2</sup>は、水素または低級アルコキシであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルから選択され、ただし、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の全てが水素ではなく、

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、ただし、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、すべて水素ではなく

R<sup>10</sup>は、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである)

から選択される]

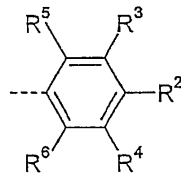
を有する化合物、およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0022】

1態様では、R<sup>1</sup>は、

【0023】

【化14】



【0024】

(式中、R<sup>2</sup>は、水素または低級アルコキシであり、そしてR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルから選択され、ただし、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の全てが水素ではない)である。

【0025】

好ましい低級アルコキシ残基R<sup>2</sup>は、メトキシである。

【0026】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における好ましい低級アルキル残基は、メチル、エチル、およびイソプロピルであり、メチルが特に好ましい。R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における好まし

10

20

30

40

50

いハロゲン化低級アルキル残基は、フルオロメチルである。R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における好ましいハロゲン残基は、クロロである。R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における好ましいシクロアルキル残基は、シクロプロピルである。

## 【0027】

好ましい1態様では、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、水素であり、そしてR<sup>3</sup>は、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルであり、低級アルキル、たとえばメチルまたはエチル、ハロゲン化低級アルキル、たとえばフルオロメチルまたはハロゲン、たとえばクロロが特に好ましい。

## 【0028】

別の好ましい態様では、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、水素であり、そしてR<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立に、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルであり、低級アルキル、たとえばメチルまたはハロゲン、たとえばクロロが特に好ましい。

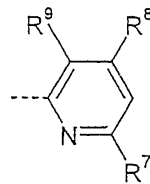
10

## 【0029】

本発明の別の態様では、R<sup>1</sup>は

## 【0030】

## 【化15】



20

## 【0031】

(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキルまたはハロゲン化低級アルキルであり、ただし、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の全てが水素ではない)である。

## 【0032】

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>における好ましい低級アルキル残基は、メチルおよびエチルであり、メチルが特に好ましい。R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>における好ましい低級アルコキシ残基は、メトキシである。

30

## 【0033】

好ましい態様では、R<sup>7</sup>およびR<sup>9</sup>は、水素であり、さらにR<sup>8</sup>は、低級アルキル、たとえばメチルまたはエチル、あるいは低級アルコキシ、たとえばメトキシである。

## 【0034】

別の好ましい態様では、R<sup>7</sup>およびR<sup>9</sup>は、水素であり、さらにR<sup>8</sup>は、低級ヒドロキシアルキル、たとえばヒドロキシメチル、またはハロゲン化低級アルキル、たとえばフルオロメチルである。

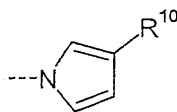
## 【0035】

本発明のさらに別の態様では、R<sup>1</sup>は、

40

## 【0036】

## 【化16】



## 【0037】

(式中、R<sup>10</sup>は、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである)である。

## 【0038】

好ましい低級アルキル残基R<sup>10</sup>は、メチルおよびエチルであり、メチルが特に好ましい

50

。好ましいハロゲン化低級アルキル残基 R<sup>10</sup>は、フルオロメチルである。

【0039】

一般式(I)の好ましい化合物は、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( R ) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( S ) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( R ) - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( S ) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( R ) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( R ) - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( S ) - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( R ) - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( R ) - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( R ) - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( S ) - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( R ) - イルアミン、

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2

10

20

30

40

50

- イルアミン、  
 rac - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 ,  
 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2  
 - イルアミン、  
 rac - 3 - ( 4 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 ,  
 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2  
 - イルアミン、  
 rac - 3 - ( 4 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 ,  
 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2  
 - イルアミン、  
 rac - 3 - ( 4 - エチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7  
 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミ  
 ン、  
 rac - 3 - ( 4 - エチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7  
 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミ  
 ン、  
 rac - 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 ,  
 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イ  
 ルアミン、  
 rac - 3 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4  
 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 -  
 イルアミン、  
 rac - 3 - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3  
 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2  
 - イルアミン、  
 rac - 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 ,  
 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イ  
 ルアミン、  
 rac - 3 - ( 3 - イソプロピル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 ,  
 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イ  
 ルアミン、  
 rac - 3 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4  
 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 -  
 イルアミン、  
 rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4  
 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 -  
 イルアミン、  
 rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4  
 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 -  
 イルアミン、  
 rac - 3 - ( 4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 ,  
 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン -  
 2 - イルアミン、  
 rac - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピロール - 1 - イル ) - 1 , 3 ,  
 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2  
 - イルアミン、  
 rac - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7  
 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミ  
 ン ヒドロクロリド、  
 rac - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7

10

20

30

40

50

, 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - [ 2 - ( 2 - アミノ - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - イル ) - ピリジン - 4 - イル ] - メタノール、

rac - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

10

およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択されるものである。

【 0 0 4 0 】

一般式 ( I ) の特に好ましい化合物は、

9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 ( R ) - m - トリル - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 ( S ) - m - トリル - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 ( S ) - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b ( S ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

20

9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 ( R ) - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン、

rac - 3 - ( 4 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - ( 4 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

30

rac - 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

rac - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド、

40

rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン、

rac - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピロール - 1 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2

50

- イルアミン、  
およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択されるものである。

【0041】

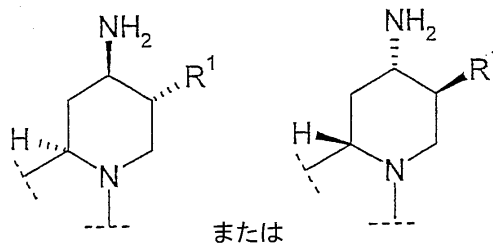
式Iの化合物は、3個以上の不斉炭素原子を有し、光学的に純粋な鏡像異性体、ジアステレオマーの混合物、ラセミ化合物、またはジアステレオアイソマーラセミ化合物の混合物の形態で存在することができる。本発明は、これらの形態の全てを含む。

【0042】

好ましい態様では、R<sup>1</sup>と、ピリド[2,1a]イソキノリンバックボーンの11b位の水素とは、*cis*-立体配置にあるのに対して、ピリド[2,1a]イソキノリンバックボーンの2位のアミノ基とは、*trans*-立体配置にあり、すなわち

【0043】

【化17】



【0044】

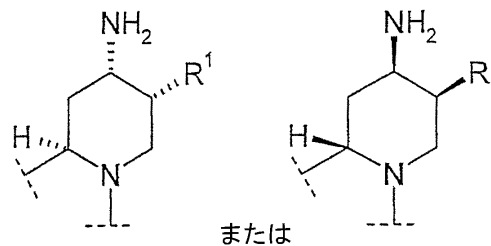
である。

【0045】

別の好ましい態様では、R<sup>1</sup>、ピリド[2,1a]イソキノリンバックボーンの、2位のアミノ基およびそのイソキノリンバックボーンの11b位の水素は、全て*cis*-立体配置にあり、すなわち

【0046】

【化18】



【0047】

である。

【0048】

本発明における一般式(I)の化合物は、官能基で誘導体化され、インビボで親化合物に戻る転化が可能な誘導体を与え得ることが理解される。

【0049】

本発明は、式Iの化合物の製造方法にも関する。本発明の化合物は、次のスキーム1および2に示すように製造することができる。

【0050】

10

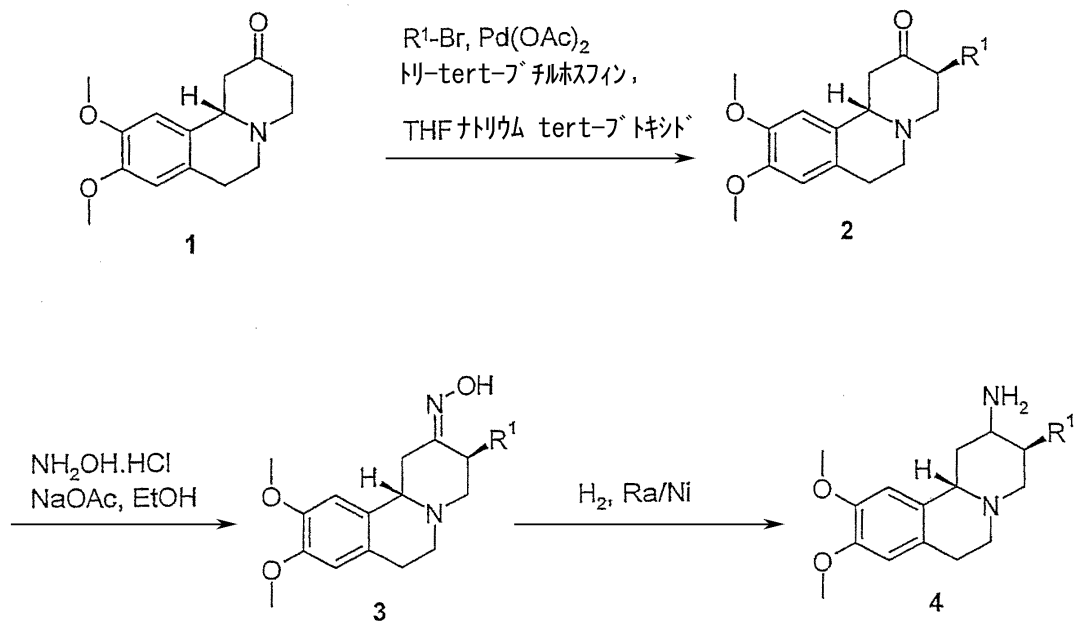
20

30

40

## 【化19】

## スキーム1



10

## 【0051】

3-フェニルおよび3-ピリジル誘導体4の合成は、スキーム1に概略が示され、出発物質として、当技術分野において周知の化合物、ケトン1 [Chem. Ber, 95, 2132 (1962)]を用いて行うことができる。金属媒介反応で、適切な条件(塩基、酸素除去)下で、1とアリールハロゲン化物とを反応させ、アリール-およびヘテロアリールケトン3に導く。好ましい金属試薬は、パラジウム触媒である。

20

## 【0052】

次に公知方法によりケトンを実アミノ官能に転化する。一つの可能性は、溶剤、たとえばエタノール中で塩酸ヒドロキシルアミンおよび酢酸ナトリウムを用いて、ケト基の式3のオキシムへの転化である。オキシムを、たとえば接触水素化により還元して、最終化合物4にすることができる。

30

## 【0053】

2、3、11b 異性体は、通常主生成物であり、クロマトグラフィーにより他の立体異性体から容易に分離される。

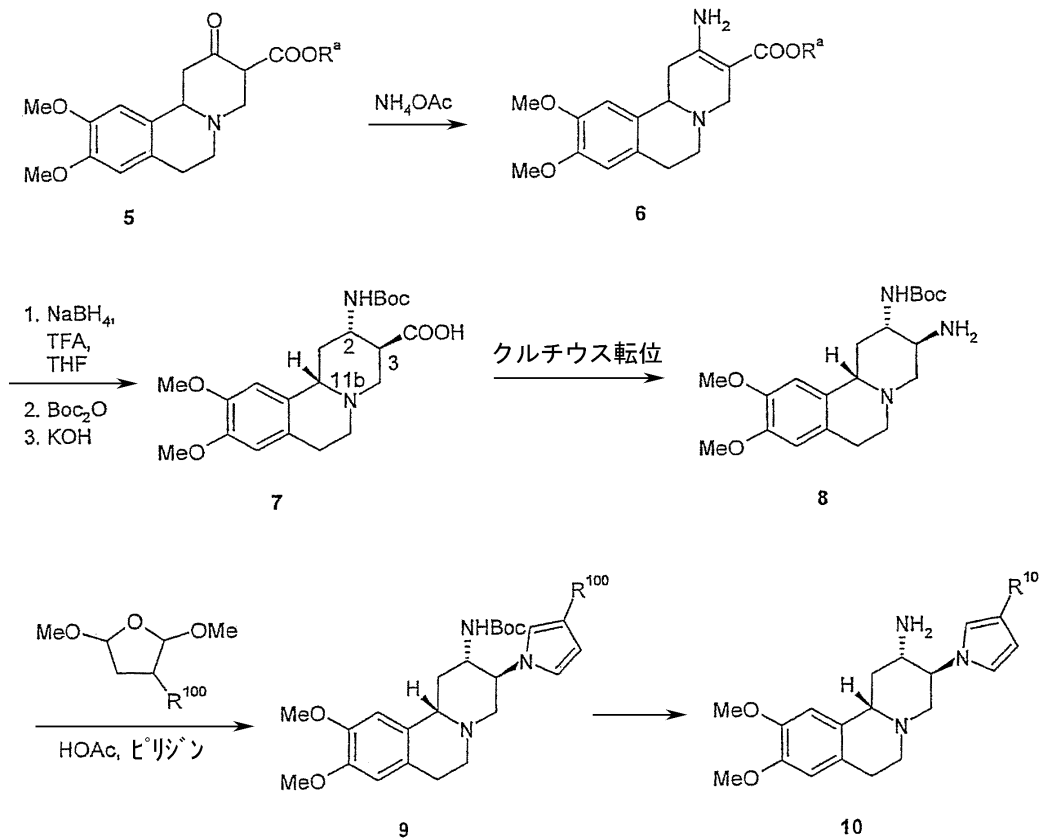
## 【0054】

そのキラル成分におけるエナンチオマー混合物の分離は、キラル相クロマトグラフィーにより行うことができる。

## 【0055】

## 【化20】

## スキーム2



10

20

## 【0056】

[  $\text{R}^a$  = メチルまたはエチル ;  $\text{R}^{100}$  =  $\text{R}^{10}$  または  $\text{C}(\text{O}) - \text{R}^{101}$  ( $\text{R}^{101}$  = H、低級アルキル、またはハロゲン化低級アルキル) ]

## 【0057】

ピロール-1-イル誘導体10の合成は、スキーム2に概略が示され、当技術分野において周知の化合物、 $\alpha$ -ケトエステル5 ( $\text{R}^a$  = メチルまたはエチル) (Hev. Chem. Acta 1958, 41, 119) を出発とする。溶剤、たとえばメタノール中で、5と酢酸アンモニウムとを反応させ、 $\alpha$ -エナミノ-エステル6を得て、これを、好ましくはホウ水素化ナトリウム/トリフルオロ酢酸で、対応する $\alpha$ -アミノ-エステルに還元する。次にアミノ基をt-ブチルカルバメートに転化し、エステル基を、水/テトラヒドロフラン混合物中で、塩基、好ましくは水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを用いて、加水分解して、酸7を得る。7の2、3、11b異性体は、主生成物であり、他の考えられるジアステレオマーから、たとえば結晶化により容易に分離される。

30

## 【0058】

クルチウス転位によって、酸7からアミン8を作る。この転化のための好ましいプロトコルは、2工程手順であり、この酸をまずジフェニルホスホリルアジド、塩基(たとえばトリエチルアミン)、および2-(トリメチルシリル)-エタノールの混合物と共に、溶剤中、たとえばトルエン中、約70~110°Cで加熱する。次に、2-(トリメチルシリル)-エチルカルバメート中間体を、THF中、約50°Cで、フッ化物、たとえばフッ化テトラブチルアンモニウムで脱保護化する(Tetrahedron Lett. 1984, 25, 3515)。

40

## 【0059】

酢酸/ピリジン中で、アミン8と適切に置換される2,5-ジメトキシテトラヒドロフランとを約100°Cで反応させ(J. Org. Chem. 1998, 63, 6715)て9を得て、これを、当技術分野において公知の方法を用いて最終の式10の化合物に転化させる。

## 【0060】

50

本発明はさらに、前記定義の方法により製造される前記定義の式(I)の化合物に関する。

【0061】

上述したように、本発明の式(I)の化合物を、DPP-IVに関連する疾患、たとえば糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護、好ましくはインスリン非依存型糖尿病および/または耐糖能異常の治療および/または予防のための医薬として用いることができる。さらに、本発明の化合物を、利尿剤としてあるいは高血圧症の治療および/または予防のために用いることができる。

【0062】

したがって、本発明は、前記定義の化合物および薬学的に許容されるキャリアおよび/または佐剤を含む薬学的組成物にも関する。

【0063】

さらに本発明は、治療活性物質として、特にDPP-IVに関連する疾患、たとえば糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防のための、好ましくはインスリン非依存型糖尿病および/または耐糖能異常の治療および/または予防のための治療活性物質として用いる、前記定義の化合物に関する。さらに、本発明は、利尿剤として用いる、あるいは高血圧症の治療および/または予防のための治療活性物質として用いる、前記定義の化合物に関する。

【0064】

別の態様では、本発明は、DPP-IVに関連する疾患、たとえば糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防のための方法、好ましくはインスリン非依存型糖尿病および/または耐糖能異常の治療および/または予防のための方法であって、前記定義の化合物をヒトまたは動物に投与することを含む方法に関する。さらに本発明は、疾患が高血圧症であるか、または利尿剤が有益な効果を有する、前記定義の治療および/または予防のための方法に関する。

【0065】

本発明はさらに、DPP-IVに関連する疾患、たとえば糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防のための、好ましくはインスリン非依存型糖尿病および/または耐糖能異常の治療および/または予防のための前記定義の化合物の使用に関する。さらに本発明は、疾患が高血圧症である前記定義の使用、または利尿剤としての使用に関する。

【0066】

さらに、本発明は、DPP-IVに関連する疾患、たとえば糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護の治療および/または予防のための、好ましくはインスリン非依存型糖尿病および/または耐糖能異常の治療および/または予防のための医薬の製造のための前記定義の化合物の使用に関する。このような医薬は、前記定義の化合物を含む。さらに本発明は、疾患が高血圧症である前記定義の使用、または利尿剤の製造のための使用に関する。

【0067】

前記定義の方法および使用に関し、次の疾患：糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病、耐糖能異常、肥満、および/または代謝症候群または細胞保護、好ましくはインスリン非依存型糖尿病および/または耐糖能異常が、好ましい態様に関係する。

【0068】

式(I)の化合物は、以下に示す方法により、実施例で示す方法によりまたは類似の方法により製造することができる。個々の反応工程の適切な反応条件は、当業者に公知であ

10

20

30

40

50

る。出発物質は、市販されているか、あるいは以下にもしくは実施例で示す方法に類似する方法によりまたは当技術分野において公知の方法により製造することができる。

【0069】

式Iの化合物の活性を決定するために、次のテストを行った。

【0070】

DPP-IV阻害剤の活性を、ヒトプラズマプールに由来する天然のヒトDPP-IVまたは組み換えヒトDPP-IVを用いてテストする。異なるドナーからのヒトクエン酸プラズマをプールし、滅菌条件で0.2ミクロンの膜を通してろ過し、1mLのアリコート急速凍結し、使用するまで-120で保管する。全試験容量100μL中、DPP-IV比色試験ではヒトプラズマ5~10μL、蛍光試験ではヒトプラズマ1.0μLを酵素源として使用する。N-末端および膜貫通ドメインを限定する、アミノ酸31~766のヒトDPP-IVシーケンスのcDNAを、*Pichia pastoris*にクローニングする。ヒトDPP-IVを発現させ、培養媒体から、サイズ排除およびアニオンおよびカチオンクロマトグラフィーを含む慣用のカラムクロマトグラフィーを用いて精製する。クマーシブルー(Coomassie blue) SDS-PAGEの最終酵素生成物の純度は>95%である。全試験容量100μL中、DPP-IV比色試験では、rec-h DPP-IV 20ng、蛍光試験では、rec-h DPP-IV 2ngを酵素源として用いる。

10

【0071】

フルオロジェニック(fluorogenic)試験では、Ala-Pro-7-アミド-4-トリフルオロメチルクマリン(Calbiochem No 125510)を基質として用いる。10%DMF/H<sub>2</sub>O中の20mMのストック液を、使用するまで-20で保管する。IC<sub>50</sub>の決定では、最終基質濃度50μMを用いる。動力学的パラメータをK<sub>m</sub>、V<sub>max</sub>、K<sub>i</sub>として決定する試験では、基質濃度を10~500μMで変える。

20

【0072】

比色試験では、H-Ala-Pro-pNA·HCl(Bachem L-1115)を基質として使用する。10%MeOH/H<sub>2</sub>O中の10mMのストック液を、使用するまで-20で保管する。IC<sub>50</sub>の決定では、最終基質濃度200μMを用いる。動力学的パラメータをK<sub>m</sub>、V<sub>max</sub>、K<sub>i</sub>として決定する試験では、基質濃度を100~2000μMで変える。

【0073】

蛍光は、Perkin Elmer Luminescence Spectrometer LS 50Bで、励起波長400nmおよび発光波長505nmで、連続的に15秒ごとに、10~30分間検出される。初速度定数は、最適線形回帰により計算される。

30

【0074】

比色基質から遊離するpNAの吸収を、Packard SpectraCountを用いて、405nmで、連続的に2分ごとに、30~120分間検出する。初速度定数は、最適線形回帰により計算される。

【0075】

DPP-IV活性試験を、96穴プレートにおいて、37で、全試験容量100μLで行う。試験緩衝液は、0.1mg/mLのBSAおよび100mMのNaClを含有する50mMのトリス/HClからなる(pH7.8)。テスト化合物を100%DMSOに溶解し、10%DMSO/H<sub>2</sub>Oで望ましい濃度に希釈する。試験での最終DMSO濃度は、1%(V/V)である。この濃度でのDMSOによる酵素失活は、<5%である。酵素と一緒にプレインキュベート(37で10分)する化合物とプレインキュベートしない化合物がある。酵素反応を、基質の添加(application)で開始し、次いで直ちに混合する。

40

【0076】

テスト化合物のIC<sub>50</sub>の決定は、少なくとも5種の異なる化合物濃度のDPP-IV阻害の最適非線形回帰により計算される。酵素反応の動力学的パラメータは、少なくとも5種の異なる基質濃度および少なくとも5種の異なるテスト化合物濃度で計算される。

【0077】

本発明の化合物は、次の表に示すように、IC<sub>50</sub>値0.1nM~10μM、より好ましく

50

は 0 . 1 ~ 1 0 0 nMを示す。

【 0 0 7 8 】

【表 1】

実施例	IC <sub>50</sub> [μM]
2	0.029
9	0.0115
30	0.005
33	0.0054
35	0.0042

10

【 0 0 7 9 】

式 I の化合物および / またはその薬学的に許容される塩を、医薬として、たとえば内腸的、非経口的または局所的投与用医薬製剤の形態で用いることができる。これらは、たとえば経口的に、たとえば錠剤、被覆錠剤、糖衣丸、硬質および軟質のゼラチンカプセル、液剤、エマルションまたは懸濁剤の形態で、大腸的に、たとえば座薬の形態で、非経口的に、たとえば注射液または輸液の形態で、あるいは局所的に、たとえば軟膏、クリームまたは油の形態で投与することができる。経口投与が好ましい。

20

【 0 0 8 0 】

医薬製剤の製造は、当業者によく知られた方法で、記載した式 I の化合物および / またはその薬学的に許容される塩を、場合により他の治療上有用な物質と組み合わせて、適切な、無毒の、不活性な、治療上適合性の固体または液体のキャリア物質、および、望ましいならば、通常薬学的佐剤とともに、ガレヌス製剤投与形態にすることにより行うことができる。

30

【 0 0 8 1 】

キャリア物質は、無機キャリア物質ばかりでなく、有機キャリア物質もまた適切である。したがって、たとえば、ラクトース、コーンスターチまたはこれらの誘導體、タルク、ステアリン酸またはその塩を、錠剤、被覆錠剤、糖衣丸および硬質ゼラチンカプセル用キャリア物質として用いることができる。軟質ゼラチンカプセル用の適切なキャリア物質は、たとえば、植物油、ワックス、脂肪ならびに半固体および液体のポリオールである（しかし、活性成分の性質によっては、軟質ゼラチンカプセルの場合、キャリアを必要としない）。液剤およびシロップ剤製造用の適切なキャリア物質は、たとえば、水、ポリオール、スクロース、転化糖などである。注射液用の適切なキャリア物質は、たとえば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油である。座薬用の適切なキャリア物質は、たとえば、天然または硬化油、ワックス、脂肪、および半液体または液体ポリオールである。局所的配合物用の適切なキャリア物質は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、水素化油、液体ワックス、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールならびにセルロース誘導體である。

40

【 0 0 8 2 】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤および乳化剤、コンシステンシー改善剤、フレーバー改善剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝液物質、可溶化剤、着色剤、およびマスキング剤、および酸化阻害剤が、薬学的添加物として考えられる。

【 0 0 8 3 】

式 I の化合物の投与量は、制御される疾患、患者の年齢と個々の病状、および投与方法

50

に依存して広い範囲で変えることができ、当然、各特定の場合で個々の必要に合わせる。成人の患者に対して、1日の投与量約1～1000mg、特に約1～100mgが考えられる。疾患の重度および正確な薬物動態学的プロファイルに依存して、化合物を、1回または数回の1日の投与単位で、たとえば1～3回の投与単位で、投与することができる。

【0084】

医薬製剤は、式Iの化合物を約1～500mg、好ましくは1～100mg含有するのが好都合である。

【0085】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。しかし、これらはいかなる意味でも本発明の範囲を限定するものではない。

10

【実施例】

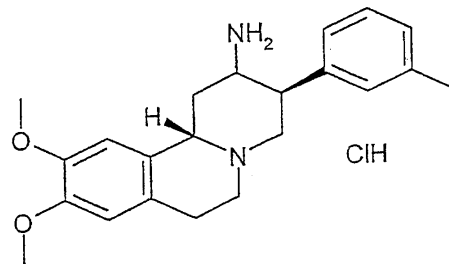
【0086】

実施例1

rac-9,10-ジメトキシ-3-m-トリル-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン ヒドロクロリド

【0087】

【化21】



20

【0088】

a) rac-9,10-ジメトキシ-3-m-トリル-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン

酢酸パラジウム(21mg、0.01mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(276mg、2.87mmol)、およびトリ-t-ブチルホスフィン(23mg、0.115mmol)を、アルゴン下、テトラヒドロフラン(2mL)に溶解した。3-プロモトルエン(164mg、0.957mmol)およびrac-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[a]キノリジン-2-オン(250mg、0.957mmol)を、アルゴンの流れの下、連続して加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで3回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(エーテル)にかけて、rac-9,10-ジメトキシ-3-m-トリル-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン139mg(0.39mmol、41%)を淡黄色固体として得た。

30

40

【0089】

MS(ISP): 343.3(M+H)<sup>+</sup>.

【0090】

【表2】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29-7.24 (m, 1 H), 6.99-6.73 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.96-3.92 (m, 1 H), 3.89-3.80 (m, 6 H, 2 外抄基), 3.76-3.72 (m, 1 H), 3.43-3.38 (m, 1 H), 3.19-3.93 (m, 5 H), 2.79-2.64 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>).

【0091】

50

b) *rac*-9,10-ジメトキシ-3-*m*-トリル-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2-イルアミン ヒドロクロリド

*rac*-9,10-ジメトキシ-3-*m*-トリル-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2-オン(62mg)、NaOAc(16mg)および塩酸ヒドロキシルアミン(14mg)を、エタノール(2mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した。水(2mL)およびNi-Al合金(100mg)を加えた。NaOHを、32%の水溶液(0.35mL)として、この懸濁液に滴下した。水素が発生し、反応混合物は温まった。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。同じ量の塩基およびNi-Al合金を加え、反応混合物を室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物を、ろ過し、溶液を塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OHaq 25% 100/5/1)にかけ、生成物を*cis*-および*trans*-ジアステレオ異性体の混合物として得た。アミンを塩化メチレンに溶解し、エーテル中のHClを加えた。溶剤を蒸発させて、生成物(46mg、67%)を橙色固体として残した。

10

【0092】

MS(ISP): 353.3(M+H)<sup>+</sup>.

【0093】

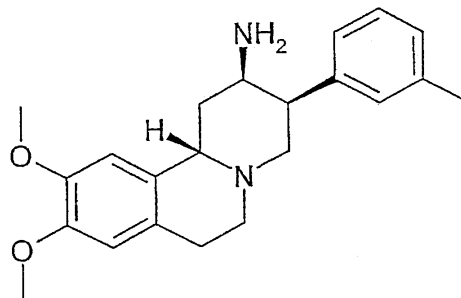
実施例2

20

*rac*-9,10-ジメトキシ-3-*m*-トリル-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2-イルアミン

【0094】

【化22】



30

【0095】

a) *rac*-9,10-ジメトキシ-3-*m*-トリル-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2-オン

酢酸パラジウム(1.72g)、ナトリウム*t*-ブトキシド(22.01g)および*rac*-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ベンゾ[*a*]キノリジン-2-オン(20.0g)[D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962)]の混合物を、高真空下、80℃で蒸発させ、アルゴンを3~5回入れた。アルゴン下、室温で、脱ガステトラヒドロフラン(220mL)を加えた。反応混合物を室温で15分攪拌し、トリ-*t*-ブチルホスフィン(1.86g)および3-プロモトルエン(13.75g)を注射器で同時に加えた。反応混合物を、アルゴン下、20~25℃で4時間攪拌した。粗反応混合物を氷/水(1L)に注ぎ、沈殿をろ別した。ろ液を*t*-ブチルメチルエーテルで2回抽出した。有機相を濃縮し、残留物を上で得た沈殿と合わせ、塩化メチレンに溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶剤を蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、325g)により、塩化メチレン/酢酸エチル1:1を溶離剤として用い、精製して、*rac*-9,10-ジメトキシ-3-*m*-トリル-1,3,4,6,7,11*b*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2-オン(11.9g)を淡黄色

40

50

固体として得た。

【0096】

MS (ISP) : 352.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【0097】

b) rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - オン オキシム  
 エタノール ( 500 mL ) 中の rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - オン ( 26.95 g ) の懸濁液に、塩酸ヒドロキシルアミン ( 5.82 g ) および酢酸ナトリウム ( 6.92 g ) を加えた。反応混合物を室温で 4.5 時間攪拌し、冷水 ( 1.5 L ) を加えた。沈殿をろ別し、ケーキを冷水で洗浄し、高真空下、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で一晩乾燥して、rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - オン オキシム ( 26.48 g ) を無色の固体として得た。

10

【0098】

MS (ISP) : 367.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【0099】

c) rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン  
 エタノール / ジオキサン 1 : 1 ( 2400 mL ) 中の rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - オン オキシム ( 30.2 g ) の溶液に、湿った Ra / Ni ( 150 g ) を加えた。反応混合物を蒸発させ、水素を入れ、注射器を使って、濃 NH<sub>4</sub>OH ( 45 mL ) を加え、水素化を開始した。1.1 bar および室温で 4.5 時間後、反応混合物を微細なフィルター ( 注意 ! ) でろ過し、触媒をエタノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、溶離剤として塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア 95 : 5 : 0.5 および 90 : 10 : 0.9 を用いて、タイトルの化合物 ( 3.0 g ) を黄色粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した。

20

【0100】

MS (ISP) : 353.4 (M+H)<sup>+</sup>.

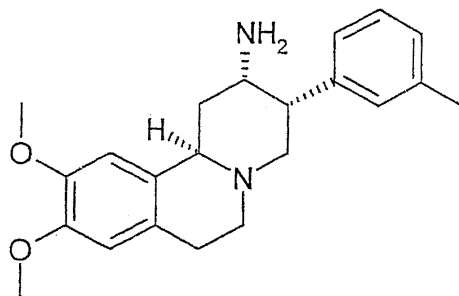
【0101】

実施例 3

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( R ) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( S ) - イルアミン

【0102】

【化 23】



40

【0103】

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ( 実施例 2 ) を、溶離剤として 15 % エタノール / ヘプタンを用いる Chiralpak AD カラムを通して分

50

離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は 115 分であった。

【0104】

MS (ISP) : 353.3 (M+H)<sup>+</sup>、[ ]<sub>D</sub>+156° (c0.558、クロロホルム)。

【0105】

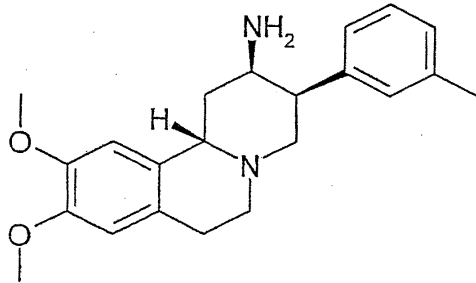
実施例 4

9,10-ジメトキシ-3(S)-m-トリル-1,3,4,6,7,11b(S)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2(R)-イルアミン

【0106】

【化24】

10



【0107】

rac-9,10-ジメトキシ-3-m-トリル-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン(実施例2)を、溶離剤として15%エタノール/ヘプタンを用いるChiralpak ADカラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は159分であった。

20

【0108】

MS (ISP) : 353.3 (M+H)<sup>+</sup>、[ ]<sub>D</sub>-154° (c0.523、クロロホルム)。

【0109】

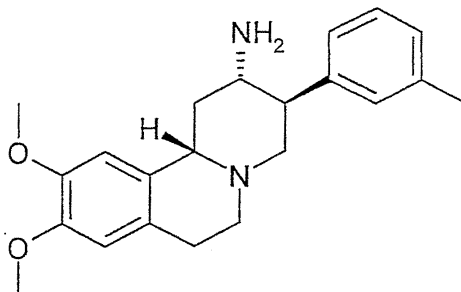
実施例 5

rac-9,10-ジメトキシ-3-m-トリル-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

30

【0110】

【化25】



40

【0111】

実施例2で述べた最後のクロマトグラフィーで、2番目の化合物(20.2g)として溶離した生成物を、淡黄色結晶として得た。

【0112】

MS (ISP) : 353.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0113】

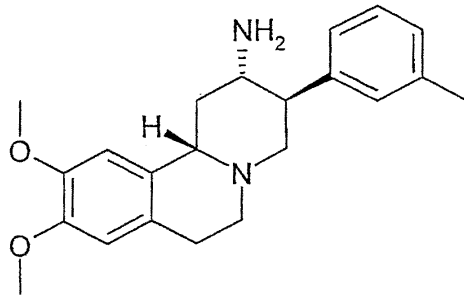
実施例 6

9,10-ジメトキシ-3(S)-m-トリル-1,3,4,6,7,11b(S)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2(S)-イルアミン

50

【0114】

【化26】



10

【0115】

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ( 実施例 5 ) を、溶離剤として 20 % イソプロパノール / ヘプタンを用いる Chiralpak AD カラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は 270 分であった。

【0116】

MS ( ISP ) : 353.4 ( M + H ) <sup>+</sup>、[ ]<sub>D</sub> - 57° ( c 0.345、クロロホルム )。

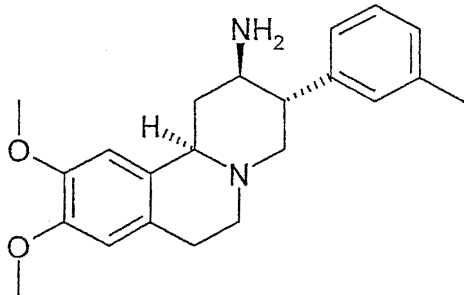
【0117】

実施例 7

9, 10 - ジメトキシ - 3 ( R ) - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( R ) - イルアミン

【0118】

【化27】



30

【0119】

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - m - トリル - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ( 実施例 5 ) を、溶離剤として 20 % イソプロパノール / ヘプタンを用いる Chiralpak AD カラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は 158 分であった。

【0120】

MS ( ISP ) : 353.4 ( M + H ) <sup>+</sup>、[ ]<sub>D</sub> + 57° ( c 0.545、クロロホルム )。

【0121】

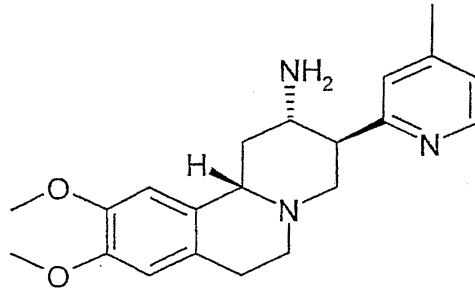
実施例 8

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

【0122】

40

## 【化28】



10

## 【0123】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。赤橙色粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した(実施例15参照)。

## 【0124】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0125】

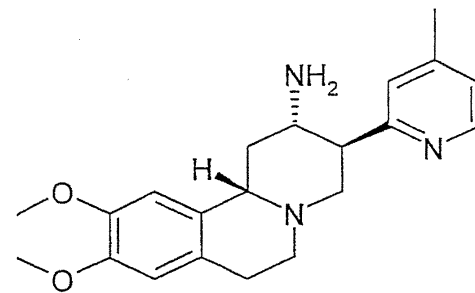
## 実施例9

9,10-ジメトキシ-3(S)-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b(S)-ヘキサヒドロ-2H-ピルド[2,1-a]イソキノリン-2(S)-イルアミン

20

## 【0126】

## 【化29】



30

## 【0127】

rac-9,10-ジメトキシ-3-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピルド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン(実施例8)を、溶離剤として20%イソプロパノール/ヘプタンを用いるChiralpak ADカラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は350分であった。

## 【0128】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub> -67.5° (c0.527, クロロホルム)。

## 【0129】

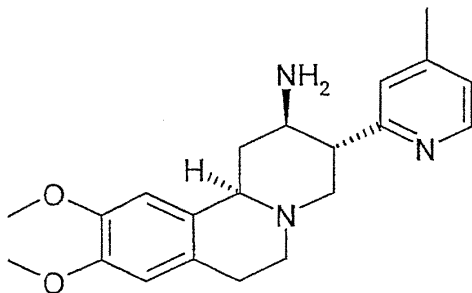
## 実施例10

9,10-ジメトキシ-3(R)-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b(R)-ヘキサヒドロ-2H-ピルド[2,1-a]イソキノリン-2(R)-イルアミン

40

## 【0130】

## 【化30】



10

## 【0131】

rac - 9 , 10 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ( 実施例 8 ) を、溶離剤として 20 % イソプロパノール / ヘプタンを用いる Chiralpak AD カラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は 200 分であった。

## 【0132】

MS ( ISP ) : 354 . 3 ( M + H ) <sup>+</sup>、[ ]<sub>D</sub> + 68 . 8 ° ( c 0 . 5 2 0、クロロホルム )。

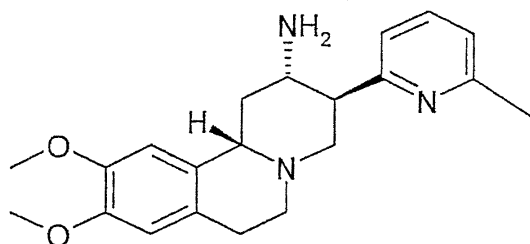
## 【0133】

実施例 11

rac - 9 , 10 - ジメトキシ - 3 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

## 【0134】

## 【化31】



30

## 【0135】

タイトルの化合物を実施例 2 と同様に製造した。黄色粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に 2 番目に溶離した ( 実施例 12 参照 )。

## 【0136】

MS ( ISP ) : 354 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【0137】

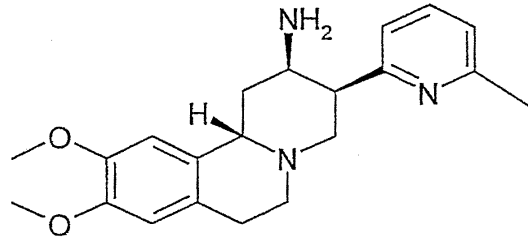
実施例 12

rac - 9 , 10 - ジメトキシ - 3 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

## 【0138】

40

## 【化32】



## 【0139】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。黄色粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した（実施例11参照）。 10

## 【0140】

MS (ISP) : 354.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0141】

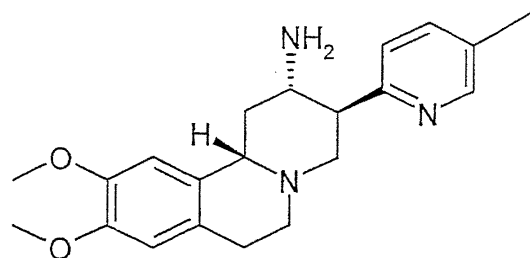
実施例13

rac-9,10-ジメトキシ-3-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

## 【0142】

## 【化33】

20



## 【0143】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した（実施例14参照）。 30

## 【0144】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0145】

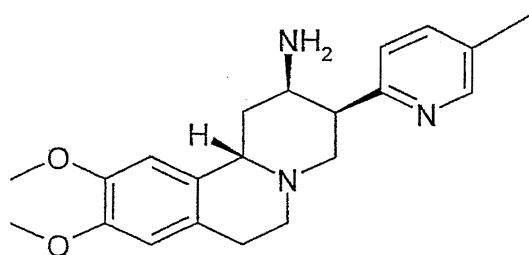
実施例14

rac-9,10-ジメトキシ-3-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

## 【0146】

## 【化34】

40



## 【0147】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生 50

成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した（実施例 13 参照）。

【0148】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0149】

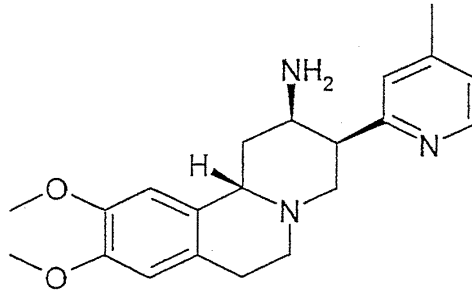
実施例 15

rac-9,10-ジメトキシ-3-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

【0150】

【化35】

10



【0151】

タイトルの化合物を実施例 2 と同様に製造した。橙色粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した（実施例 8 参照）。

【0152】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0153】

実施例 16

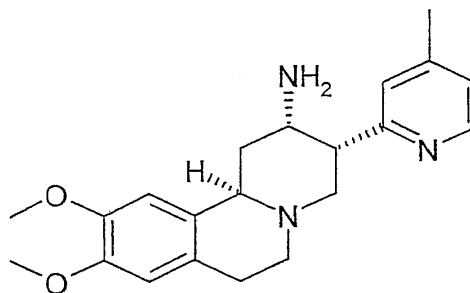
9,10-ジメトキシ-3(R)-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b(R)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2(S)-イルアミン

【0154】

【化36】

20

30



【0155】

rac-9,10-ジメトキシ-3-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン（実施例 15）を、溶離剤として 20% エタノール/ヘプタンを用いる Chiralpak AD カラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は 200 分であった。

【0156】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12.9° (c 0.511, クロロホルム)。

【0157】

40

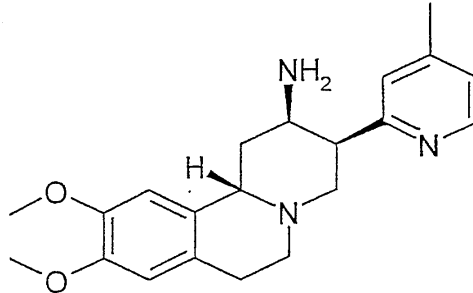
50

## 実施例 17

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b ( R ) - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 ( R ) - イルアミン

【 0 1 5 8 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 5 9 】

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ( 実施例 15 ) を、溶離剤として 20 % エタノール / ヘプタンを用いる Chiralpak AD カラムを通して分離した後、タイトルの化合物を得た。保持時間は 159 分であつた。

20

【 0 1 6 0 】

MS ( ISP ) : 354.3 ( M + H ) <sup>+</sup>, [  $\alpha$  ]<sub>D</sub> - 127° ( c 0.597, クロロホルム ) .

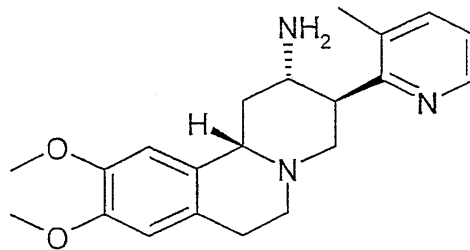
【 0 1 6 1 】

## 実施例 18

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

【 0 1 6 2 】

【 化 3 8 】



30

【 0 1 6 3 】

タイトルの化合物を実施例 2 と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に 2 番目に溶離した ( 実施例 19 参照 ) 。

40

【 0 1 6 4 】

MS ( ISP ) : 354.3 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 6 5 】

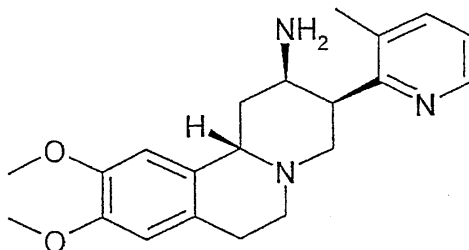
## 実施例 19

rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

【 0 1 6 6 】

50

## 【化39】



## 【0167】

10

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した(実施例18参照)。

## 【0168】

MS (ISP) : 354.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0169】

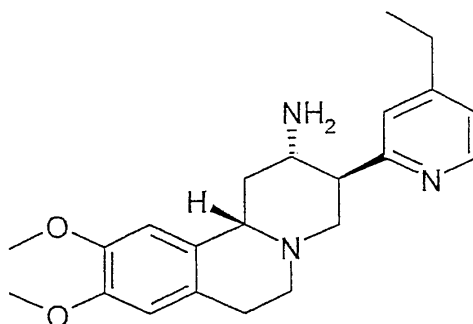
実施例20

rac-3 - (4-エチル-ピリジン-2-イル) - 9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イルアミン

## 【0170】

20

## 【化40】



30

## 【0171】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した(実施例21参照)。

## 【0172】

MS (ISP) : 368.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0173】

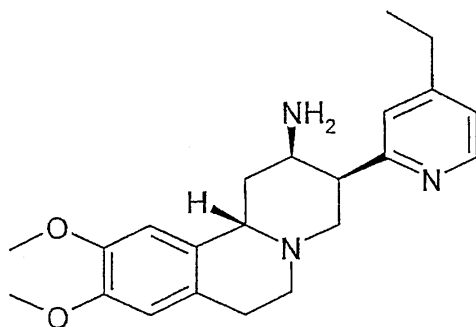
実施例21

rac-3 - (4-エチル-ピリジン-2-イル) - 9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イルアミン

40

## 【0174】

## 【化41】



10

## 【0175】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した(実施例20参照)。

## 【0176】

MS (ISP) : 368.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0177】

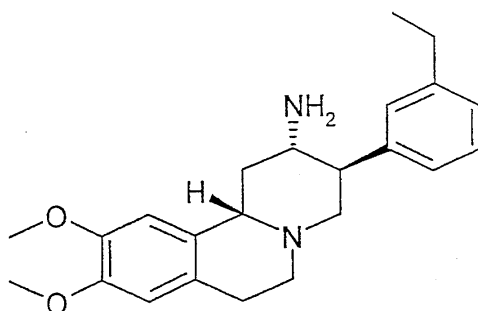
実施例22

rac-3-(4-エチル-フェニル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

20

## 【0178】

## 【化42】



30

## 【0179】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した(実施例23参照)。

## 【0180】

MS (ISP) : 367.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0181】

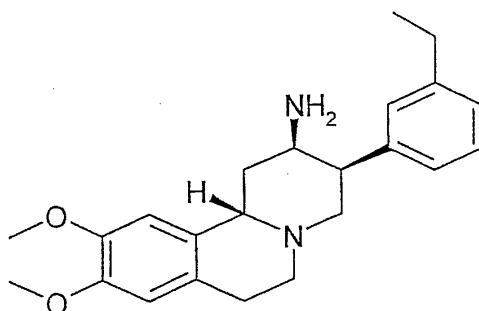
実施例23

rac-3-(4-エチル-フェニル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

40

## 【0182】

## 【化43】



10

## 【0183】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した(実施例22参照)。

## 【0184】

MS (ISP) : 367.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0185】

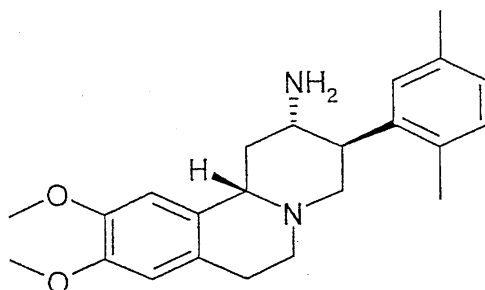
## 実施例24

rac-3 - (2,5-ジメチル-フェニル) - 9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b - ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2 - イルアミン

20

## 【0186】

## 【化44】



30

## 【0187】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した(実施例27参照)。

## 【0188】

MS (ISP) : 367.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0189】

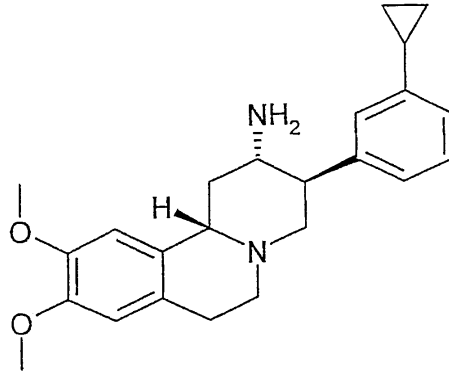
## 実施例25

rac-3 - (3-シクロプロピル-フェニル) - 9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b - ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2 - イルアミン

40

## 【0190】

## 【化45】



10

## 【0191】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した(実施例29参照)。

## 【0192】

MS (ISP) : 379.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0193】

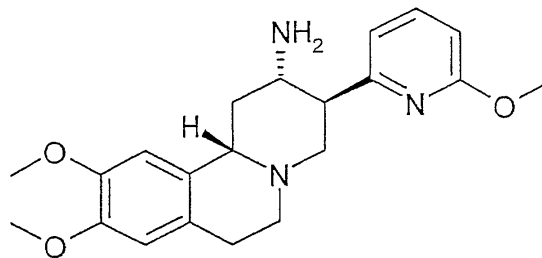
実施例26

rac-3-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

20

## 【0194】

## 【化46】



30

## 【0195】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。

## 【0196】

MS (ISP) : 370.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0197】

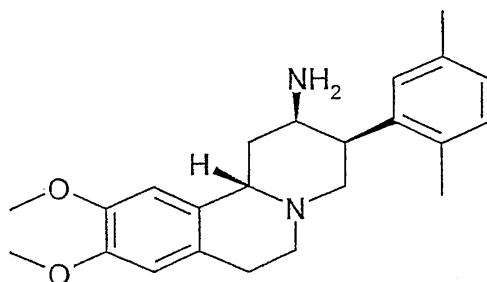
実施例27

rac-3-(2,5-ジメチル-フェニル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

40

## 【0198】

## 【化47】



## 【0199】

10

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した(実施例24参照)。

## 【0200】

MS (ISP) : 367.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0201】

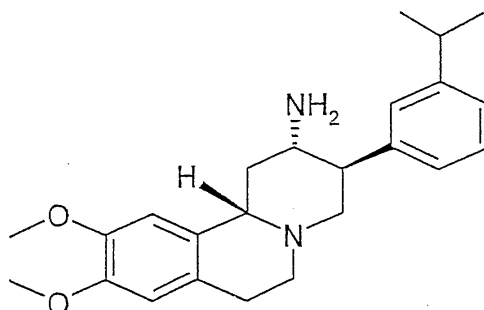
実施例28

rac-3-(3-イソプロピル-フェニル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

## 【0202】

20

## 【化48】



30

## 【0203】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。

## 【0204】

MS (ISP) : 381.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0205】

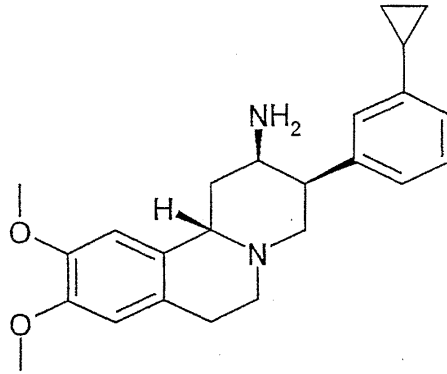
実施例29

rac-3-(3-シクロプロピル-フェニル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

## 【0206】

40

【化 4 9】



10

【0207】

タイトルの化合物を実施例 2 と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した（実施例 2 5 参照）。

【0208】

MS (ISP) : 379.4 (M+H)<sup>+</sup>.

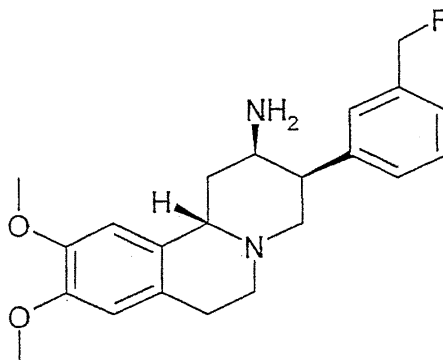
【0209】

実施例 3 0

rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

【0210】

【化 5 0】



30

【0211】

タイトルの化合物を実施例 2 と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に最初に溶離した（実施例 3 1 参照）。

【0212】

MS (ISP) : 371.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【0213】

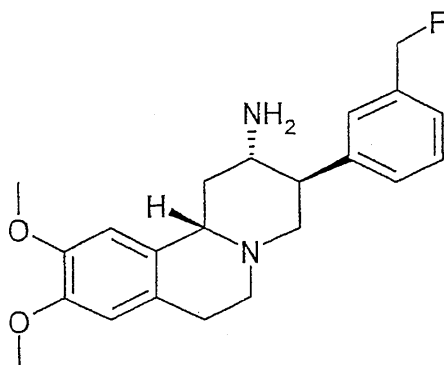
実施例 3 1

rac - 3 - ( 3 - フルオロメチル - フェニル ) - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン

【0214】

40

【化51】



10

【0215】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。この生成物は、クロマトグラフィーの時に2番目に溶離した(実施例30参照)。

【0216】

MS (ISP) : 371.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0217】

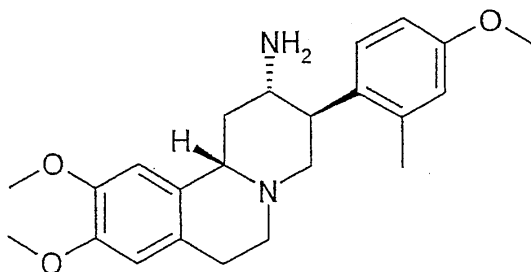
実施例32

rac-3-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

20

【0218】

【化52】



30

【0219】

タイトルの化合物を実施例2と同様に製造した。オフホワイト粉末として得た。

【0220】

MS (ISP) : 383.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【0221】

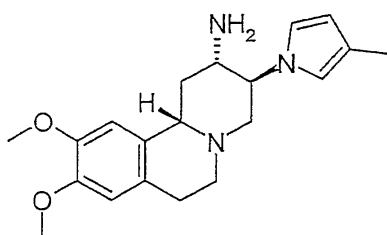
実施例33

rac-9,10-ジメトキシ-3-(3-メチル-ピロール-1-イル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルアミン

40

【0222】

【化53】



【0223】

50

a) 2 - アミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 6 , 7 , 11 b - テトラヒドロ - 4 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

メタノール中の 9 , 10 - ジメトキシ - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( Helv. Chim. Acta 1958, 41, 119; 4 . 00g、12 . 0mmol ) および酢酸アンモニウム ( 13 . 9g、180mmol ) の混合物を、室温で5時間攪拌した。溶剤の蒸発後、残留物を、ジクロロメタンと1Mの水酸化ナトリウム水溶液との間で分配させた。有機層を乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、ヘプタンでつき砕いて、タイトルの化合物 ( 3 . 71g、93% ) を得た。オフホワイト固体、MS ( ISP ) 333 . 2 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0224 】

b) rac - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

トリフルオロ酢酸 ( 120mL ) を、テトラヒドロフラン ( 60mL ) 中の 2 - アミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 6 , 7 , 11 b - テトラヒドロ - 4 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 6 . 90g、20 . 8mmol ) の溶液に0 で加え、次いで30分後、均質な溶液をホウ水素化ナトリウム ( 1 . 64g、41 . 5mmol ) で処理し、さらに40分攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、2Mの水酸化ナトリウム水溶液とジクロロメタンとの間で分配させた。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  )、蒸発させた。残留物をジクロロメタン ( 80mL ) に溶解し、ジクロロメタン ( 50mL ) 中のジ - t - ブチル - ジカーボネート ( 4 . 98g、22 . 8mmol ) の溶液を室温に加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮し、残留物をヘプタン中でつき砕いて、タイトルの化合物 ( 7 . 44g、83% ) を得た。淡黄色固体、MS ( ISP ) 435 . 4 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0225 】

c) rac - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸

水酸化カリウム ( 86%、4 . 47g、68 . 5mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 70mL ) および水 ( 70mL ) 中の rac - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 7 . 44g、17 . 1mmol ) の懸濁液に加えた。還流させながら5時間加熱した後、混合物を真空中で濃縮した。残留物を、1M aq. リン酸カリウム緩衝液 ( pH 6 . 85 ) およびジクロロメタンにとり、透明な2相混合物を得るまでエタノールを加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、蒸発させて、タイトルの化合物 ( 6 . 91g、99% ) を得た。淡黄色固体、MS ( ISN ) 405 . 3 ( M - H )<sup>-</sup>。

【 0226 】

d) rac - ( 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - イル ) - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル

rac - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 6 . 91g、17 . 0mmol )、ジフェニルホスホリルアジド ( 7 . 40g、25 . 6mmol )、トリエチルアミン ( 1 . 72g、17 . 0mmol )、2 - ( トリメチルシリル ) - エタノール ( 30 . 2g、256mmol ) およびトルエン ( 40mL ) の混合物を、静かに窒素を流しながら、80 で48時間加熱した。次に、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (  $SiO_2$ 、 $CH_2Cl_2$  / MeOH /  $NH_4OH$  80 : 1 : 0 . 2 ) にかき、生成物画分をヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 中でつき砕いて、タイトルの化合物 ( 5 . 22g、59% ) を得た。白色固体、MS ( ISP ) 522 . 4 ( M + H )<sup>+</sup>

10

20

30

40

50

## 【0227】

e) rac - (3 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル

フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF 中 1M、4.2 mL、4.2 mmol) 中の rac - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 3 - イル) - カルバミン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル (5.22 g、10.0 mmol) の懸濁液を、50 で 90 分加熱した。生じた溶液を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 95 : 5 : 0.25) にかけて、タイトルの化合物 (3.59 g、95%) を得た。淡黄色固体、MS (ISP) 378.4 (M+H)<sup>+</sup>

10

## 【0228】

f) rac - (3 - (3 - ホルミル - ピロール - 1 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル

2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン - 3 - カルバルデヒド (73 mg、0.41 mmol) を、酢酸 (1.7 mL、29 mmol) およびピリジン (1.05 mL、13 mmol) 中の rac - (3 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル (140 mg、0.37 mmol) の溶液に加えた。均質の溶液を、100 で 90 分加熱し、次に蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、ヘプタン / 酢酸エチル 勾配) にかけて、タイトルの化合物 (75 mg、44%) を得た。白色固体、MS (ISP) 456.3 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0229】

g) rac - 9, 10 - ジメトキシ - 3 - (3 - メチル - ピロール - 1 - イル) - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン

rac - [3 - (3 - ホルミル - ピロール - 1 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (75 mg、0.17 mmol) を、0 に冷却したトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、トリエチルシラン (55 mg、0.46 mmol) で処理し、0 で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 95 : 5 : 0.25) にかける、タイトルの化合物 (48 mg、85%) を得た。白色固体、MS (ISP) 342.2 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0230】

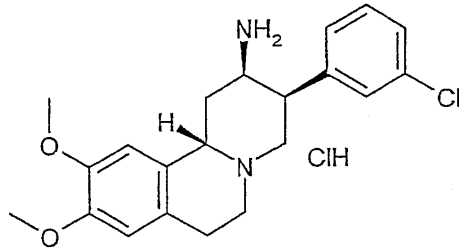
実施例 34

rac - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド

40

## 【0231】

## 【化54】



## 【0232】

a) rac - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - オン  
実施例 1 a ) で述べたように、1 , 3 - ジクロロ - ベンゼンを用いて、淡黄色固体として、ケトン化合物 ( 40 mg、11 % ) を得た。

## 【0233】

MS ( ISP ) : 372 . 2 ( M + H ) + .

## 【0234】

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 7.38-7.06 ( m , 4H ) , 6.64 ( s , 1H ) , 6.59-6.58 ( m , 1H ) , 4-3.7 ( m , 8H ) , 3.5-3.35 ( m , 1H ) , 3.2-2.6 ( m , 7H ) .

## 【0235】

b) rac - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド

rac - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - オン ( 60 mg、0 . 16 mmol ) を、メタノール ( 10 mL ) および塩化メチレン ( 5 mL ) に溶解した。酢酸アンモニウム ( 248 mg、3 . 2 mmol ) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム ( 13 mg、0 . 2 mmol ) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / 25\% \text{aqNH}_3 = 97 / 3 / 0.5$  ) にかけて、ジアステレオマーの1種として最初に溶離する生成物を得た。これをジエチルエーテルに溶解し、エーテル中の  $\text{HCl}$  を加えた。溶剤を蒸発させて、生成物 ( 22 mg、33 % ) を淡黄色固体として残した。

## 【0236】

MS ( ISP ) : 372 . 3 ( M + H ) + .

## 【0237】

## 【表3】

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 7.4-7.10 ( m , 4H ) , 6.69 ( s , 1H ) , 6.62 ( s , 1H ) , 3.9-3.7 ( m , 6H ) , 3.6-2.35 ( m , 10H ) , 2-1.9 ( m , 1H ) . ISP-MS :  $m/z$  = 373.3 ( M+H ) .

## 【0238】

実施例 35

## 【0239】

rac - ( 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド

## 【0240】

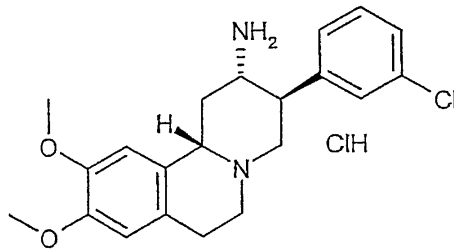
10

20

30

40

## 【化55】



## 【0241】

10

実施例1b)で述べた最後のクロマトグラフィーで、2番目の化合物として溶離した生成物を得た。生成物をジエチルエーテルに溶解し、ジエチルエーテル中の1N HClを加えた。溶剤を蒸発させて、生成物(26mg)を淡黄色固体として残した。

## 【0242】

MS (ISP) : 373.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0243】

## 【表4】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.31-7.15 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.9-3.8 (m, 7H), 3.4-2.2 (m, 9H).

20

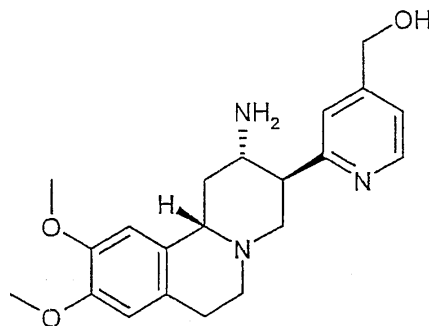
## 【0244】

## 実施例36

rac - [ 2 - ( 2 - アミノ - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 3 - イル ) - ピリジン - 4 - イル ] - メタノール

## 【0245】

## 【化56】



30

## 【0246】

a) 2 - プロモ - 4 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル ) - ピリジン

ジクロロメタン ( 80 mL ) 中の 2 - プロモ - 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン ( Lancaster、[ CAS 118289-16-01 ] ) ( 7.3 g ) およびイミダゾール ( 2.65 g ) の溶液に、0 ~ 5 °C で、ジクロロメタン ( 20 mL ) 中の塩化 t - ブチルジメチルシリル ( 5.85 g ) の溶液を 15 分かけて滴下した。反応混合物を 0 ~ 5 °C で 3 時間攪拌し、氷 / 水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水、炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗化合物を、シリカゲル ( 200 g ) で溶離剤としてジクロロメタン用いてろ過した。生成物を含有する画分を乾燥するまで蒸発させて、2 - プロモ - 4 - ( t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル ) - ピリジン ( 10.3 g ) を無色の液体として得た。

40

## 【0247】

MS (ISP) : 302.0、304.1 (M+H)<sup>+</sup>.

50

## 【0248】

b) rac - 3 [4 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン

酢酸パラジウム (0.84g)、ナトリウム t - ブトキシド (9.8g) および rac - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾ [a] キノリジン - 2 - オン (8.90g) [D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962)] の混合物を、高真空下、80 で蒸発させ、アルゴンで3 ~ 5回フラッシュした。脱ガステトラヒドロフラン (200mL) を、室温、アルゴン下で加えた。反応混合物を室温で15分攪拌し、トリ - t - ブチルホスフィン (0.76g) および 2 - ブロモ - 4 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン (10.3g) を、注射器で同時に加えた。反応混合物を、アルゴン下、20 ~ 25 で、18時間攪拌した。粗反応混合物を氷 / 水 (1L) に注ぎ、2N塩酸で中和し、t - ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、400g) により、溶離剤としてシクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 を用いて精製して、rac - 3 - [4 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン (6.9g) を黄色泡状物として得た。

## 【0249】

MS (ISP) : 483.4 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0250】

c) rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン

テトラヒドロフラン (340mL) 中の rac - 3 [4 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン (6.85g) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム三水和物 (11.2g) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物に水 / 氷を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、溶離剤としてジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムを用いて精製し、rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン (4.6g) を黄色アモルファス粉末として得た。

## 【0251】

MS (ISP) : 369.1 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0252】

d) rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン オキシム

この化合物を、実施例 2 b と同様に、エタノール (140mL) 中の rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン (4.6g)、塩酸ヒドロキシルアミン (0.954g) および酢酸ナトリウム (1.12g) から出発して製造し、rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン オキシム (4.67g) を淡黄色結晶として得た。

## 【0253】

10

20

30

40

50

MS (ISP) : 384.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0254】

e) rac - [2 - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - メタノール

この化合物を、実施例 2 c と同様に、rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オン オキシム (4.60g) から出発して製造し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウム) にかけた後、rac - [2 - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - メタノール (2.16g) を淡黄色固体として得た。

10

【0255】

MS (ISP) : 370.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0256】

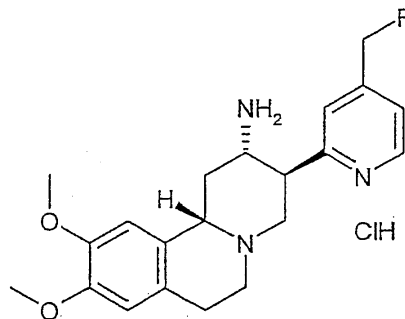
実施例 37

rac - 3 - (4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアミン塩酸塩

【0257】

【化57】

20



30

【0258】

a) [rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

ジクロロメタン (215 mL) 中の rac - [2 - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - メタノール (2.15g) の溶液に、ジ - t - ブチルジカーボネート (1.27g) を加えた。反応混合物を 2 時間還流し、濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、溶離剤としてジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムを用いて精製して、[rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (2.35g) を淡黄色固体として得た。

40

【0259】

MS (ISP) : 470.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0260】

b) [rac - 3 - (4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

ジクロロメタン (15 mL) 中の [rac - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン -

50

2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 0 . 5 g ) の溶液に、0 で、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド ( 0 . 5 1 5 g ) を加えた。反応混合物を 0 ~ 5 で 2 時間攪拌し、氷 / 重炭酸塩で反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲル ( 5 0 g ) クロマトグラフィーで、溶離剤としてジクロロメタン / メタノール 2, 4 および 8 % を用いて精製し、[ r a c - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 0 . 1 5 g ) を黄色泡状物として得た。

10

【 0 2 6 1 】

MS ( I S P ) : 4 7 2 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 2 6 2 】

c ) r a c - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド

ジオキサン ( 5 . 0 mL ) 中の [ r a c - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 0 . 0 9 5 g ) の溶液に、4 モル H C l / ジオキサン ( 5 . 0 mL ) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテル ( 7 5 mL ) を加えて、塩酸塩を沈殿させた。結晶をろ過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、タイトルの化合物 ( 0 . 0 6 5 g ) を淡黄色固体として得た。

20

【 0 2 6 3 】

MS ( I S P ) : 3 7 2 . 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 2 6 4 】

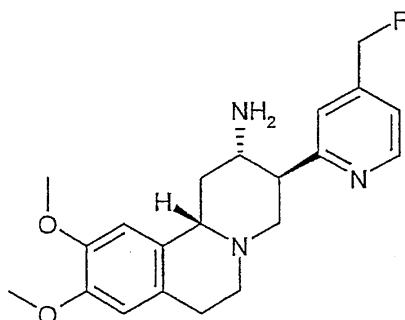
実施例 3 8

r a c - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン。

30

【 0 2 6 5 】

【 化 5 8 】



40

【 0 2 6 6 】

メタノール / 水 1 : 1 ( 5 mL ) 中の r a c - 3 - ( 4 - フルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [ 2, 1 - a ] イソキノリン - 2 - イルアミン ヒドロクロリド ( 0 . 0 4 0 g ) の溶液を、塩基性イオン交換樹脂 ( I R A - 4 0 0 ) で、溶離剤として同じ溶剤を用いてろ過した。生成物画分を合わせ、乾燥するまで蒸発させて、タイトルの化合物 ( 0 . 0 2 5 g ) を橙色泡状物として得た。

【 0 2 6 7 】

50

MS (ISP) : 372.1 (M + H)<sup>+</sup>.

【0268】

ガレヌス製剤実施例

実施例 A

次の成分を含有するフィルム被覆錠剤は、慣用の方法で製造することができる。

【0269】

成分	錠剤当り		
核部分：			
式 (I) の化合物	10.0 mg	200.0 mg	
微結晶セルロース	23.5 mg	43.5 mg	10
含水ラクトース	60.0 mg	70.0 mg	
ポビドン K30	12.5 mg	15.0 mg	
ナトリウムスターチグリコレート	12.5 mg	17.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg	
(核部分重量)	120.0 mg	350.0 mg	
フィルムコート：			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg	
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg	
タルク	1.3 mg	2.6 mg	
酸化鉄 (黄色)	0.8 mg	1.6 mg	20
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg	

【0270】

活性成分をふるい、微結晶セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液と一緒に顆粒化する。顆粒を、ナトリウムスターチグリコレートおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ、120または350 mgの核部分を得る。核部分に、上述したフィルムコートの水溶液 / 懸濁液を塗る。

【0271】

実施例 B

次の成分を含有するカプセルは、慣用の方法で製造することができる。

【0272】

成分	カプセル当り	
式 (I) の化合物	25.0 mg	
ラクトース	150.0 mg	
トウモロコシスターチ	20.0 mg	
タルク	5.0 mg	

【0273】

成分をふるい、混合し、寸法 2 のカプセルに充填する。

【0274】

実施例 C

注射液は、次の組成物を有することができる。

【0275】

成分	
式 (I) の化合物	3.0 mg
ポリエチレングリコール 400	150.0 mg
酢酸	pH 5.0 に調節する十分量
注射液用の水	1.0 mL に調節

【0276】

活性成分を、ポリエチレングリコール 400 および注射液の水 (一部) の混合物に溶解する。pH を酢酸で 5.0 に調節する。残りの量の水を加えることにより、容量を 1.0 mL に調節する。溶液をろ過し、適切な過剰量を用いてバイアルに充填し、殺菌する。

50

## 【 0 2 7 7 】

## 実施例 D

次の成分を含有する軟質ゼラチンカプセルは、慣用の方法で製造することができる。

## 【 0 2 7 8 】

## 成分

## カプセル内容物

式 ( I ) の化合物 5 . 0 mg

黄蠟 8 . 0 mg

水素化大豆油 8 . 0 mg

部分的に水素化された植物油 3 4 . 0 mg

大豆油 1 1 0 . 0 mg

カプセル内容物の重量 1 6 5 . 0 mg

## ゼラチンカプセル

ゼラチン 7 5 . 0 mg

グリセロール 8 5 % 3 2 . 0 mg

Karion 83 8 . 0 mg ( 乾燥物 )

二酸化チタン 0 . 4 mg

酸化鉄黄色 1 . 1 mg

## 【 0 2 7 9 】

活性成分を、他の成分の温かい溶融物に溶解し、混合物を適切な寸法の軟質ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟質ゼラチンカプセルを、通常の手順にしたがって処理する。

## 【 0 2 8 0 】

## 実施例 E

次の成分を含有するサシェ ( sachet ) は、慣用の方法で製造することができる。

## 【 0 2 8 1 】

## 成分

式 ( I ) の化合物 5 0 . 0 mg

ラクトース、微粉末 1 0 1 5 . 0 mg

微結晶セルロース ( AVICEL PH 102 ) 1 4 0 0 . 0 mg

ナトリウムカルボキシメチルセルロース 1 4 . 0 mg

ポリビニルピロリドン K 3 0 1 0 . 0 mg

ステアリン酸マグネシウム 1 0 . 0 mg

フレーバー添加剤 1 . 0 mg

## 【 0 2 8 2 】

活性成分を、ラクトース、微結晶セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と一緒に顆粒化する。顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよびフレーバー添加剤と混合し、サシェに充填する。

10

20

30

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 3/10 (2006.01)** A 6 1 P 3/04  
**A 6 1 P 9/12 (2006.01)** A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/12
- (72)発明者 クーン, ベルント  
 スイス国、ツェーハー - 4 4 1 0 リースタル、ゾンマツトヴェーク 4 2
- (72)発明者 リュッベルス, トーマス  
 ドイツ国、7 9 5 4 0 レールラハ、タールヴェーク 1 0 アー
- (72)発明者 マタイ, パトリツィオ  
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、デルンリヴェーク 3 3
- (72)発明者 ナルキジアン, ロベール  
 フランス国、エフ 6 8 3 0 0 サン・ルイ、リュ・ドゥ・モントリュー 4
- (72)発明者 ヴェッセル, ハンス・ペーター  
 ドイツ国、7 9 4 1 8 シュリーングェン、シュヴァルツヴァルトシュトラッセ 1 5

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 米国特許第 0 4 5 5 0 1 1 4 ( U S , A )  
 米国特許第 0 6 1 7 2 0 8 1 ( U S , B 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 471/04  
 A61K 31/4745  
 A61P 1/04  
 A61P 3/10  
 A61P 9/12  
 A61P 43/00  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)