

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 217/02  
C07D 215/00

(45) 공고일자 1996년 10월 15일  
(11) 공고번호 96-014352

(21) 출원번호	특 1988-0003280	(65) 공개번호	특 1988-0011109
(22) 출원일자	1988년 03월 26일	(43) 공개일자	1988년 10월 26일
(30) 우선권주장	62-75439 1987년 03월 27일 일본(JP) 62-129368 1987년 05월 25일 일본(JP) 62-200562 1987년 08월 10일 일본(JP) 62-200563 1987년 08월 10일 일본(JP) 62-226184 1987년 09월 09일 일본(JP) 62-227398 1987년 09월 10일 일본(JP) 62-247590 1987년 09월 29일 일본(JP) 62-254012 1987년 10월 07일 일본(JP) 야마노우찌 세이야꾸 가부시끼가이샤 원본미기재		
(73) 특허권자	일본국 도쿄 슈오-꾸 니혼바시-혼쑈 2-쑈메 3-11		
(72) 발명자	일본국 도쿄 슈오-꾸 니혼바시-혼쑈 2-쑈메 3-11 다나카 아끼히로 일본국 도쿄 네리마-꾸 아사히-쑈 3-17-14-304 후지꾸라 다카시 일본국 사이따마 우라와-시 시라하따 4-쑈메 3-17 스즈끼 류지 일본국 도쿄 이따바시-꾸 마에노-쑈 1-쑈메 2-4 요꼬따 마사끼 일본국 사이따마 요노-시 나까자토 84 야쯔 타께유키		
(74) 대리인	이병호		

**심사관 : 민만호 (책자공보 제4690호)**

**(54) 치환된 테트라하이드로이소퀴놀린 화합물, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물**

**요약**

내용 없음.

**명세서**

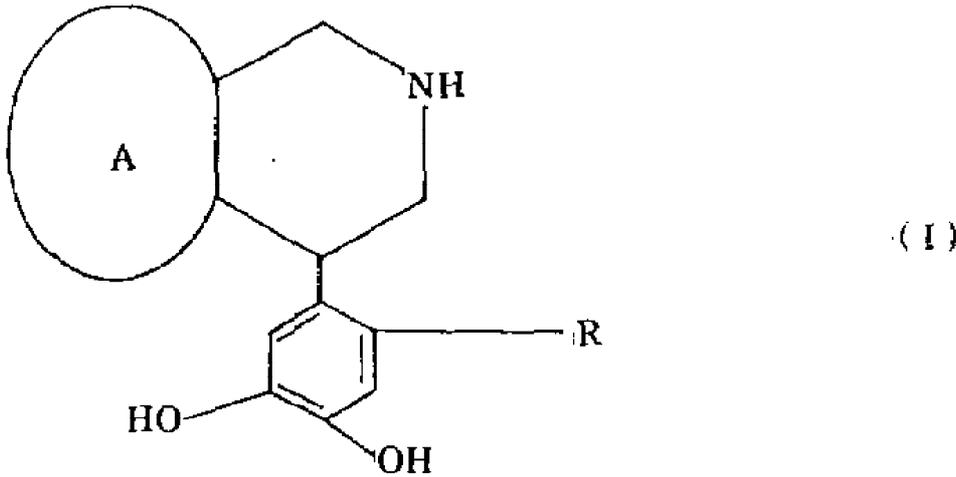
[발명의 명칭]

치환된 테트라하이드로이소퀴놀린 화합물, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 화합물

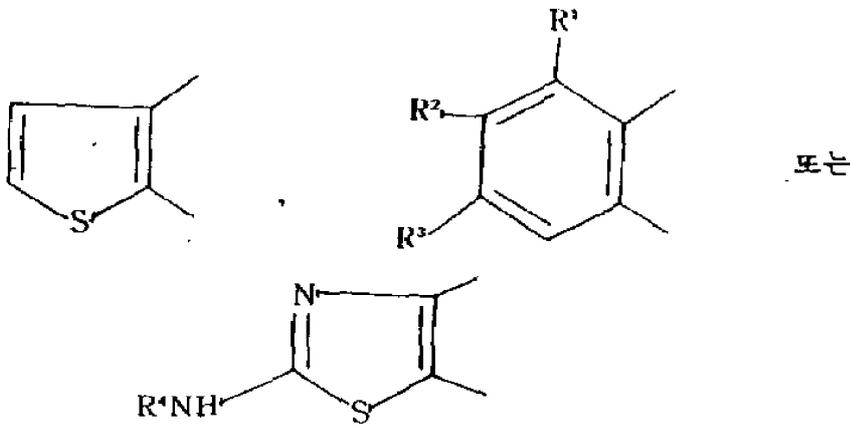
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약제로서 유용한 일반식(1)의 아미노-치환된 테트라하이드로이소퀴놀린 유도체 또는 이의 염, 이의 제조방법 및 활성성분으로서 이를 함유하는 약제에 관한 것이다.

화학식 1



상시 식에서, 는 일반식



의 그룹이고, R<sup>1</sup>은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급알킬 아미노이고, R<sup>2</sup>는 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 아미노 또는 저급 알킬설포닐아미노이며, R<sup>3</sup>는 수소, 저급 알킬, 하이드록실이고, R<sup>4</sup>는 수소원자 또는 저급 알킬설포닐이며, R은 수소 또는 할로겐이고, 단, R<sup>1</sup>이 하이

드록실인 경우, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R은 모두 수소일 수 없으며, R이 수소인 경우, A는 가 아니다.

본 발명의 화합물은 신장혈관을 확장시키는 효과를 가지며 신장 혈관내에 존재하는 도파민 수용기에 직접 작용하고 신장 혈관 확장제로서 사용된다.

신장은 순환계의 항상성 유지에 관여하는 중요한 기관이다. 어떠한 원인으로 이러한 기관에 혈액순환 기능부전이 발생한다면, 신장 기능이 저하되어 순환계의 항상성이 파괴되며, 고혈압 및 심장 기능 부전과 같은 순환기관들의 질환을 야기시키거나, 지속시키거나 악화 시킨다.

혈관 확장제 및 이뇨제는 이들 질환의 치료용으로 사용되어 왔지만, 혈관 확장제가 신장 혈관을 확장시키는 양성 효과를 갖는다는 것은 이제까지는 공지되어 있지 않다. 또한, 통상적 이뇨제는 전해질 사이의 균형을 깨뜨리는 경향이 있다고 공지되어 있다. 도파민은 이뇨 및 신장 혈관 확장 효과를 나타내지만, 바람직하지 못한 효과를 갖는다(혈관 수축 및 심박동수 증가 효과). 또한, 이는 경구투입시킬 수 없으며 이의 효과는 잘 지속되지 않는다. 따라서, 현재 시판되는 약제는 임상적으로 사용하기에 적합하지 않다.

이러한 상황하에, 본 발명자들은 신장 혈관에 존재하는 도파민 수용기에 직접 작용하며 경구투입할 수 있고 오랜 시간에 걸쳐 효과를 유지할 수 있는 신규 화합물을 개발하기 위해 노력하였다. 본 발명은 이들 연구의 결과를 기초로 성취하였다.

따라서, 본 발명은 일반식(1)의 화합물 및 이의 염, 이의 제조방법 및 활성성분으로서 이를 함유하는 신장 혈관 확장제에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 테트라하이드로이소퀴놀린 환의 4-위치에 비대칭 탄소원자를 가지며, 이 비대칭 탄소를 기본으로 한 모든 광학 이성체 및 이의 혼합물이 본 발명에 포함한다.

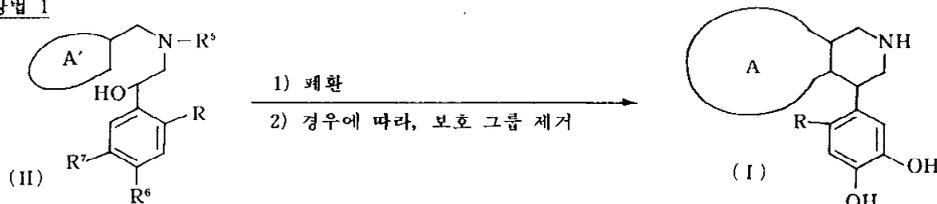
일반식(1)의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 약리학적으로 허용되는 이의 염도 본 발명에 포함된다. 이들은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트 및 나티레이트와 같은 무기염 및 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 메탄설포네이트 및 타르테이트와 같은 유기염이다.

일반식(1)의 화합물의 정의에 있어서, 저급 알킬은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬을 의미하며, 저급 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 펜틸 등이 있다. 저급 아실은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 직쇄 또는 측쇄 아실을 의미하며, 저급 아실의 예로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소-부티릴, 발레릴, 이소-발레릴, 피발레릴, 피발로일, 헥사노일 등이 있다. 할로겐의 예로는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드가 있다. 본 발명의 화합물은 테트라하이드로이소퀴놀린 환의 4-위치 및, 경우에 따라, 저급 알킬 및/또는 저급 아실에 비대칭 탄소원자를 가지며, 이 비대칭 탄소를 기본으로 한 모든 광학 이성체 및 이의 혼합물은 본 발명에 포함할 것이다.

본 발명의 화합물(1)은 하기의 방법으로 제조할 수 있다.

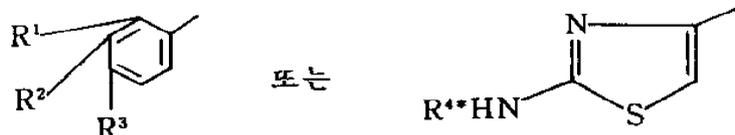
### 반응식 1

#### 방법 1



상기 식에서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 임의로 보호될 수 있는 하이드록실 그룹이며, R<sup>5</sup>는 수소원자이거나 질소원자에 대한 보호 그룹이고, A'는 2-(또는 3-)티에닐 또는 다른 1가의  $\text{A}$  그룹이다.

이 방법은 일반식(II)의 화합물을 폐환시킨 후, 경우에 따라, 보호 그룹을 제거함을 특징으로 한다. 출발 물질(II)중의 하이드록시에 대한 보호 그룹의 예로서는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 3급-부틸과 같은 직쇄 또는 측쇄 저급 알킬 및 벤질 및 펜에틸과 같은 아르알킬을 언급할 수 있다. 질소원자에 대한 보호 그룹으로서는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 3급-부틸과 같은 직쇄 또는 측쇄 저급 알킬, 벤질 및 펜에틸과 같은 아르알킬 및 아세틸 및 트리플루오로아세틸과 같은 치환되거나 비치환된 아실 그룹을 사용할 수 있다. 상기 다른 1가의  $\text{A}$ 는



을 의미하고, 여기서 R<sup>4\*</sup>는 상기 정의한 바와 같은 R<sup>4</sup> 그룹 이외에 아미노-보호 그룹을 의미한다.

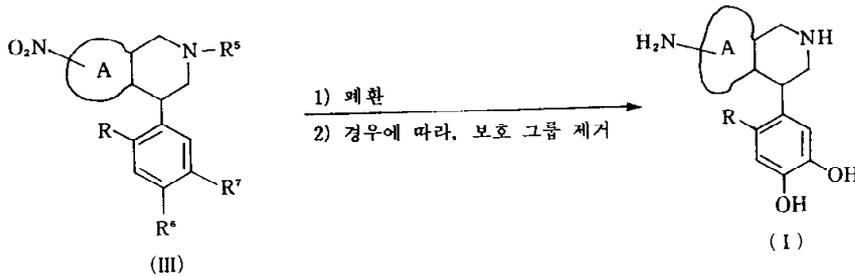
화합물(1)은, 염산, 황산, 트리플루오로아세트산 중의 황산, 다인산, 다인산에 에스테르, 디클로로메탄 중의 메탄설폰산, 브롬화수소 및 루이스산(예, 삼불화붕소, 염화알루미늄 및 염화 제2주석)과 같은, 화합물(II)중의 알콜성 하이드록실로부터 카보늄 이온을 형성시킬 수 있는 폐환제의 작용에 의해 일반식(II)의 화합물을 분자내 폐환시킴으로써 제조할 수 있다.

반응온도에 대한 특별한 제한은 없다. 반응은 빙냉각하 또는 환류 조건하에서 수행되며, 반응 시간은 다른 인자에 따라 각 경우에 적절하게 설정된다.

이렇게 수득된 반응 생성물이 보호 그룹을 함유하는 경우, 이들 보호 그룹은 촉매 환원(예, 촉매 수소화)시키거나 삼브롬화붕소, 브롬화수소산, 염화알루미늄, 트리메틸실릴 요오다이드 또는 요오드화 수소산으로 처리하여 제거된다. 질소원자 상의 보호 그룹은 하이드록실 그룹상의 보호 그룹과 동시에 제거되거나, 분리된 단계에서(예를 들면, 시아노겐 브로마이드, 염산 또는 암모니아수로 처리하거나, 촉매의 존재하에 수소화시키거나 다른 적합한 방법에 의해) 제거될 수 있다.

## 반응식 2

## 방법 2



본 발명의 화합물(1)은 일반식(III)의 니트로 화합물을 환원시킨 후, 경우에 따라, 보호 그룹을 제거하여 제조할 수 있다.

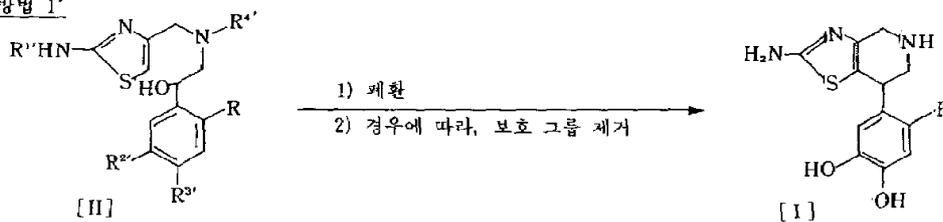
이 환원은 황산나트륨, 수황산나트륨, 나트륨 디티오나이트 및 황화암모늄과 같은 황 화합물을 사용하거나, 백금, 백금 블랙, 팔라듐-탄소(Pt-C) 또는 라니 니켈의 존재하에 촉매 환원시키거나, 수소화 알루미늄리튬과 같은 금속 수화물을 사용하는 환원에 의해 수행할 수 있다. 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올과 같은 알콜, 테트라하이드로 푸란, 디에틸 에테르, 디옥산, 벤젠 및 톨루엔을 포함하는 반응에 대해 불활성인 용매를 사용할 수 있다. 반응은 사용된 환원제의 형태에 따라 적절하게 설정된 온도에서 수행된다(빙냉각하 또는 승온에서), 반응이 적절한 조건하에 수행되는 경우, 질소원자 및 하이드록실 그룹과 보호 그룹은 이 환원 단계에서 동시에 제거될 수 있다.

이렇게 형성된 본 발명의 화합물(1)은 통상적으로 사용되는 기술, 예를 들면 추출, 결정화, 재결정화 및 다양한 형태의 크로마토그래피에 의해 유리 아민 또는 이의 염 형태로 분리되고 정제된다.

본 발명의 화합물(1)은 하기의 방법으로 제조될 수 있다.

## 반응식 3

## 방법 1'



상기 식에서, R은 수소원자 또는 할로겐 원자이고, R<sup>1'</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 각각 수소원자이거나 질소원자에 대한 보호 그룹이며, R<sup>2'</sup> 및 R<sup>3'</sup>는 각각 임의로 보호될 수 있는 하이드록실 그룹이다.

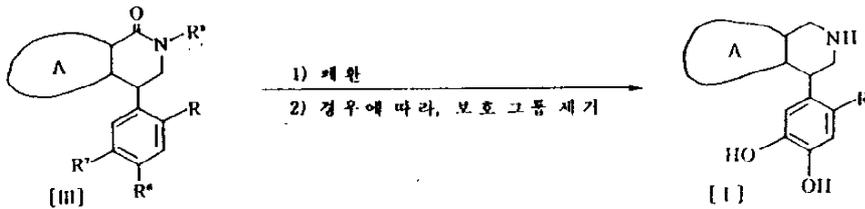
이 방법은 일반식(II)의 화합물을 폐환시킨 후, 경우에 따라, 보호 그룹을 제거함을 특징으로 한다. 출발물질(II)중의 하이드록실에 대한 보호 그룹의 예로서는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 3급-부틸 같은 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 측쇄 저급 알킬 및 벤질 및 페닐 같은 아르 알킬을 언급할 수 있다. 질소원자에 대한 보호 그룹으로서는 트리메틸실릴 같은 트리(저급)알킬실릴 그룹, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 트리플루오로아세틸, 3급-부톡시카보닐, 메톡시아세틸, 메톡시프로피오닐 및 벤질 옥시카보닐 같은 아실 그룹 및 벤질 및 벤즈하이드릴과 같은 아르알킬 그룹을 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물(1)은 염산, 황산, 트리플루오로아세트산 중의 황산, 다인산, 다인산의 에스테르, 디클로로메탄 중의 메탄설폰산, 브롬화수소산, 불화수소 및 루이스산(예 : 삼불화붕소, 염화알루미늄 및 염화 제2주석)과 같은, 화합물(II)중의 알콜성 하이드록실로부터 이온을 형성할 수 있는 폐환제의 작용에 의해 일반식(II)의 화합물을 분자내 폐환 시킴으로써 제조할 수 있다.

반응온도에 대한 특별한 제한은 없다, 반응은 빙냉각하 또는 환류조건하에서 수행되며 반응 시간은 다른 인자에 따라 각 경우에 적절하게 설정된다.

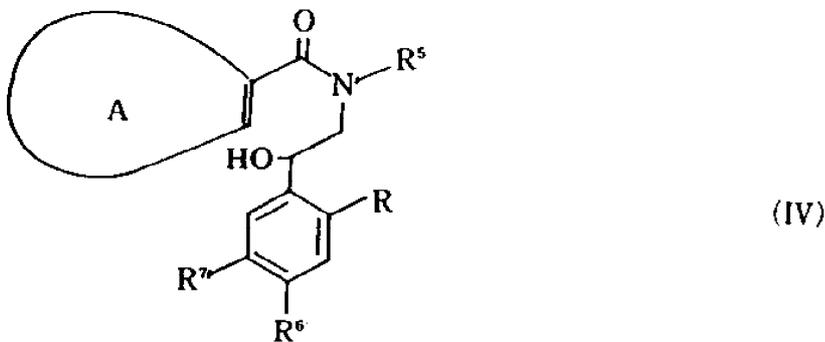
이렇게 수득된 반응 생성물이 보호 그룹을 함유하는 경우, 이들 보호 그룹은 촉매환원(예 : 촉매 수소화)시키거나 삼브롬화붕소, 브롬화수소산, 염화알루미늄, 트리메틸실릴 요오다이드 또는 요오드화 수소산으로 처리하여 제거된다. 질소 원자상의 보호 그룹은 하이드록실 그룹상의 보호 그룹과 동시에 제거되거나 분리된 단계에서(예를 들면, 시아노겐 브로마이드, 염산 또는 암모니아수로 처리하거나, 촉매의 존재하에 수소화시키거나 다른 적합한 방법에 의해) 제거될 수 있다.

## 반응식 4



본 발명의 화합물(I)은 일반식(III)의 카보닐 화합물을 환원시킨 후, 경우에 따라, 보호 그룹을 제거하여 제조할 수 있다. 본 반응에 사용된 카보닐 화합물(III)은 염산, 황산, 트리플루오로아세트산 중의 황산, 다인산, 다인산의 에스테르, 디클로로메탄 중의 메탄설폰산, 브롬화수소산, 불화수소 및 루이스산(예, 삼불화붕소, 염화알루미늄 및 염화 제2주석)같은 폐환제의 작용에 의해 하기 이관식(IV)의 알코올을 분자내 폐환시킴으로써 수득될 수 있다.

## 화학식 2



이렇게 수득된 카보닐 화합물(III)은 보란, 디보란, 수소화 알루미늄리튬, 수소화붕산나트륨과 프로피온산, 알루미늄 하이드라이드 디아소부틸 및 알루미늄 하이드라이드 비스(2-메톡시에톡시)나트륨과 같은 환원제로 처리하고, 경우에 따라 보호 그룹을 제거하여 본 발명의 화합물(I)을 수득한다. 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 벤젠 및 디옥산 같은 반응에 대해 불활성인 용매를 사용할 수 있다. 반응은 사용된 환원제의 형태에 따라 적절하게 설정된 온도에서 수행된다(빙냉각하 또는 승온에서). 보호 그룹은 방법1에 기술된 방법으로 제거할 수 있다.

이렇게 형성된 본 발명의 화합물(I)은 통상적으로 사용되는 기술, 예를 들면 추출, 결정화, 재결정화 및 다양한 형태의 크로마토그래피에 의해 유리 아민 또는 이의 염 형태로 분리되고 정제된다.

본 발명의 화합물(I) 및 이의 염은 고도의 지용성이므로 경구적으로 투여시 효과적으로 흡수되며, 신장 기능부진, 심장 기능부진 및 고혈압과 같은 순환기관의 질환 치료에 효과적이다. 고혈압 치료에 있어서, 특히 이들 화합물은 통상의 증후성 약제와는 달리 병인학적으로 효과적인 약제를 제공하는 것으로 예상된다.

본 발명의 화합물(I) 및 이의 염은 신장 혈관을 확장시키는 효과를 가지며 이런 작용은 도파민 수용기를 통해 나타난다. 그러므로, 이들 화합물은 다른 기관의 혈관을 확장시키는 효과를 가지며, 신장 세관상에 직접 작용하므로 이뇨제 효과를 나타낸다. 추가로, 이들 화합물은 수술시 및 수술 후 감뇨증의 방지용으로 효과적으로 내장 기능 향진, 부종, 동맥 경화증 및 혈액 응고의 치료용으로 효과적이다.

이들 약리학적 효과는 하기 기술된 시험 방법으로 입증된다.

## (시험 방법)

중량 11 내지 16kg의 암컷 및 수컷 몽렐(mongrel)개를 대상으로 하여 펜토바르비탈(30mg/kg, 정맥내)로 마취시킨 후, 각각의 개의 기관에 삽입된 캐놀러에 의해 인공 호흡을 시작했다. 총 시험의 과정 동안, 펜토바르비탈(3 내지 5mg/kg/시간)을 오른쪽 앞다리의 정맥에 계속적으로 투여하여 일정 마취 상태를 유지한다. 약제 투여용 캐놀러를 오른쪽 대퇴 정맥에 삽입한다. 오른쪽 대퇴 동맥에 캐놀러가 삽입된 채 압력 변환기로 전신 혈압을 측정한다. 맥박 파형에 의해 작동되는 심장 혈류 측정계를 사용하여 심박동수를 측정한다.

옆구리로부터 복막의 후두벽까지 절개하여 신장을 노출시키고, 신장 동맥에 소식자를 장치한 후, 전자기 혈류계로 신장 혈류 속도를 측정한다. 소식자를 장치한 후, 폴리에틸렌 튜브에 연결된 약제 투여용 주사 바늘을 신장 동맥의 가시점에 삽입한다.

시험된 각 화합물을 0.2ml용액 형태로 신속하게 주사한 후, 생리 식염수(0.5ml/분)를 계속 주사하여

신장 동맥내에 이의 신속한 확산을 확실하게 한다.

모든 시험 값은 혈류 속도의 변화율(%)로서 나타낸다(투여 직전의 값은 100%로 주어짐).

본 발명의 화합물을 0.3 내지 100  $\mu\text{g}$ 의 투여량으로 마취된 개의 신장 동맥에 투여한 경우, 투여한 양에 비례하여 혈류 속도의 증가를 나타냈다(약 35%의 증가가 최고 투여량에서 관찰되었다). 그리고, 몇몇 화합물은 0.3 내지 30  $\mu\text{g}$ 의 투여량에서 증가를 나타냈다(약 40%의 증가가 최고 투여량(30  $\mu\text{g}$ )에서 관찰되었다).

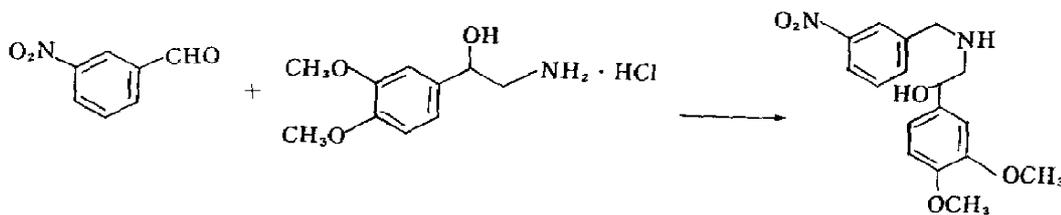
실시에 1의 화합물의 독성 데이터, LD<sub>50</sub>값은 55.55mg/kg(마우스, 정맥내)이다.

활성 성분으로서, 하나 이상의 본 발명의 화합물(1) 및 이의 염을 함유하는 제제는 담체, 부형제 및 그밖의 통상 사용되는 첨가제를 상용하여 정제, 산제, 비드렛(beadlet), 과립제, 캡슐제, 환제, 주사제, 좌제, 연고제 또는 스폰지제의 형태로 제조될 수 있으며, 경구적으로(설하 적용 포함) 또는 비경구적으로 투여된다.

본 발명의 화합물의 적합한 1일 투여량은 특정 환자의 물리조건, 체중, 나이, 서별 및 다른 요인을 고려하여 결정되어야만 하지만, 통상적으로 성인에 대해 50 내지 1000mg이다(한번에 모두 복용하거나 분복하다).

참조 실시예 A

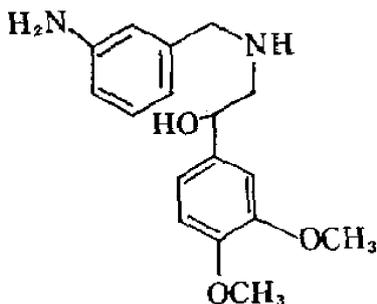
### 반응식 5



m-니트로벤즈알데하이드(1.8g)을 메탄올 25ml 중의  $\alpha$ -(아미노메틸)-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드의 현탁액에 가하고, 트리메틸아민(2.8ml)을 실온에서 교반하면서 적가한 후, 생성 용액을 환류하에 30분 동안 가열한다. 냉각 후, 수소화붕소나트륨(1.45g)을 빙냉하에 교반하면서 소량씩 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시킨다. 잔사를 클로로포름 및 물로 처리한 후, 클로로포름 층을 수집하고, 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거한 후, 잔사를 에테르/m-헥산으로부터 재결정화하여 용점이 105 내지 107 $^{\circ}\text{C}$ 인 순수한  $\alpha$ -[(3-니트로벤질-아미노)메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 3.3g을 수득한다.

참조 실시예 B

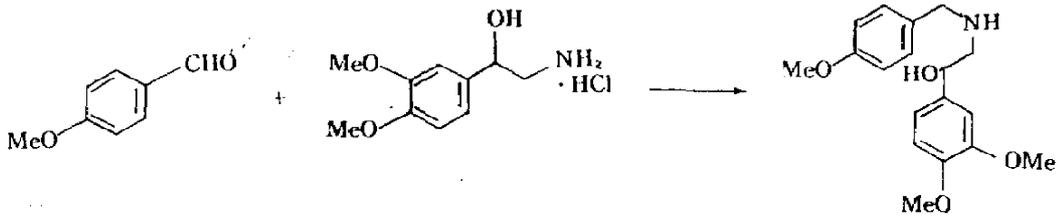
### 화학식 3



메탄올 50ml중의 참조 실시예 A에서 수득한  $\alpha$ -[(3-니트로벤질아미노)메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 3.3g의 현탁액에 라니 니켈 0.6g을 가한 후, 혼합물을 실온에서 수소화한다. 수소 가스의 완전한 흡수를 확인한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화한다.

참조 실시예 1

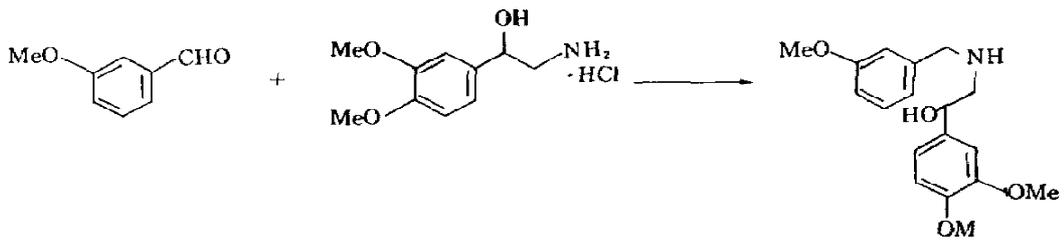
## 반응식 6



$\alpha$ -[(4-메톡시벤질)아미노]메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 110 내지 112°C)

참조 실시예 2

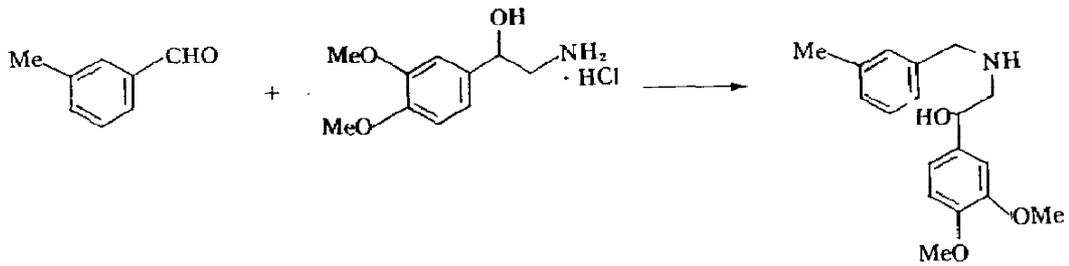
## 반응식 7



$\alpha$ -[[3-메톡시벤질)아미노]메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 115 내지 116°C)

참조 실시예 3

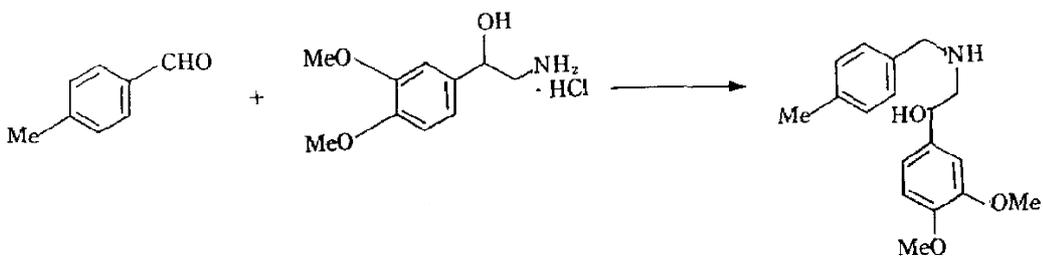
## 반응식 8



$\alpha$ -[[3-메틸벤질)아미노]메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜

참조 실시예 4

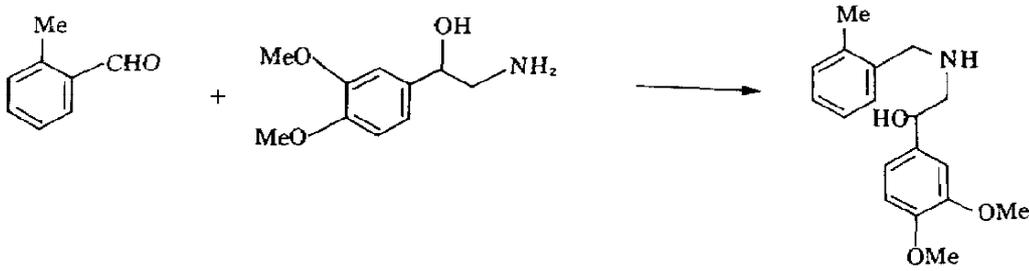
## 반응식 9



$\alpha$ -[[4-메틸벤질)아미노]메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜

참조 실시예 5

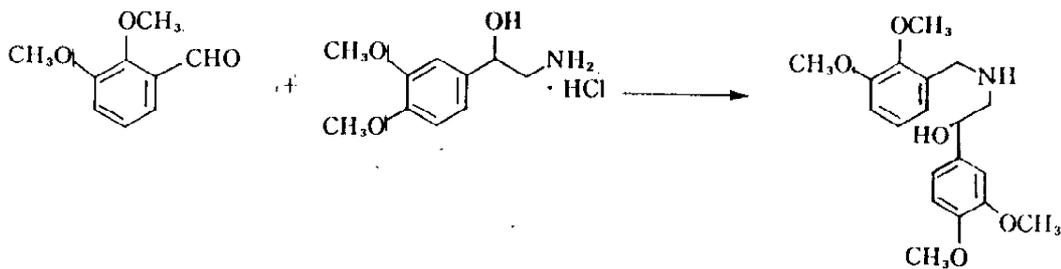
## 반응식 10



$\alpha$ -[[(2-메틸벤질)아미노] 메탈]-3,4-디메톡시벤질 알콜 (융점 103 내지 104°C)

참조 실시예 6

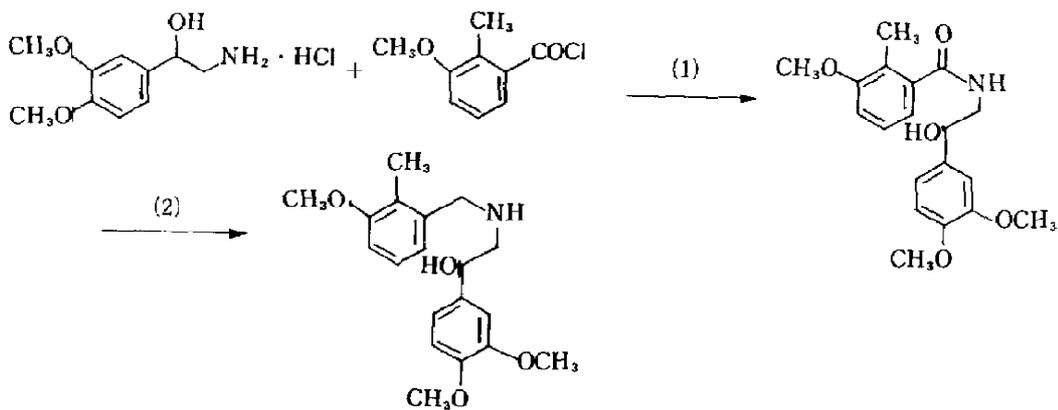
## 반응식 11



$\alpha$ -[[(2,3-디메톡시벤질)아미노] 메탈]-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드 1.0g을 메탄올 5ml에 현탁시킨 후, 2,3-디메톡시벤즈알데하이드 0.85g을 가하고, 트리메틸아민 0.63ml을 실온에서 교반하면서 혼합물에 적가한다. 혼합물을 환류하에 30분 동안 가열한 후, 수소화붕소나트륨 0.24g을 빙냉각하에 교반하면서 혼합물에 서서히 가한다. 기포 발생 중단 후, 혼합물을 농축시킨다. 잔사를 클로로포름과 물로 분리시키고, 클로로포름 층을 수집한 다음, 물을 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 제거한 후, 잔사를 메틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여 융점 96 내지 97°C인  $\alpha$ -[[(2,3-디메톡시벤질)아미노] 메탈]-3,4-디메톡시벤질 알콜 1.07g을 수득한다.

참조 실시예 7

## 반응식 12



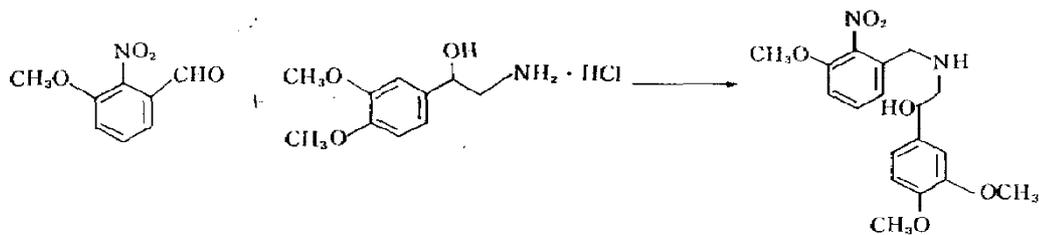
(1) 3-메톡시-2-메틸벤조산 1.56g에 티오닐 클로라이드 2.03g를 가한 후, 혼합물을 환류하에 30분 동안 가열한다. 반응 용액을 농축시킨 후, 톨루엔으로 2회 공비 증류시킨다. 잔사를 톨루엔 8ml에 용해시킨 후, 용액을 빙냉각하에 교반하면서  $\alpha$ -[[(2,3-디메톡시벤질)아미노] 메탈]-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드 2.0g 및 파라딘 1.52ml 및 이소프로필 알콜 20ml의 혼합물에 적가한다. 혼합물의 온도를 실온으로 하고, 30분 후 반응 용액을 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1N 수성 HCl, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 및 물로 연속 세척한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거한 후, 잔사를 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 106 내지 109°C인  $\alpha$ -[[(N-

(3-메톡시-4-메틸벤조일)아미도메틸)-3,4-디메톡시벤질 알콜 2.41g을 수득한다.

(2)  $\alpha$ - [(N-(3-메톡시-4-메틸벤조일)아미도메틸)-3,4-디메톡시벤질 알콜 1.02g을 테트라하이드로푸란 10ml에 용해시킨 후, 1M 보란-테트라하이드로푸란 용액(10.8ml)을 빙냉각하에 아르곤 가스 스트립 하에 혼합물을 적가한다. 혼합물을 환류하에 2시간30분 동안 가열하고, 빙냉각시킨 후, 메탄올 0.44ml을 적가하고, 혼합물을 환류하에 3분 동안 가열한다. 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 후, 농염산 0.9ml을 가하고, 혼합물을 환류하에 30분 동안 가열한 후, 농축시킨다. 잔사를 물에 용해시키고, 에테르 2회 세척한 후 염기성화하고 클로로포름으로 2회 추출한다. 클로로포름 층을 수집하고, 물로 세척한 후, 무수 화산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거한 후, 잔사를 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 135 내지 136°C인  $\alpha$ - [(3-메톡시-2-메틸벤질)아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 560mg을 수득한다.

참조 실시예 8

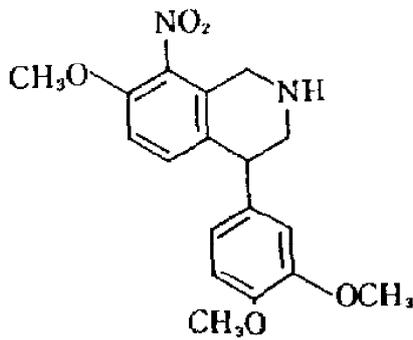
### 반응식 13



$\alpha$ - [(3-메톡시-2-니트로벤질)아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 92 내지 94°C)

참조 실시예 9

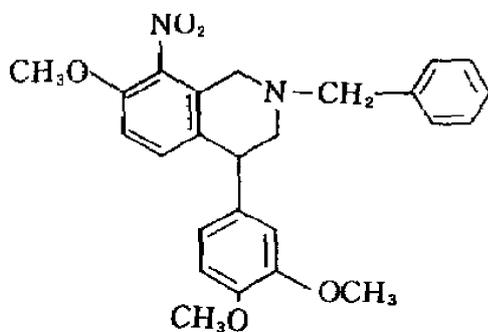
### 화학식 4



4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린

참조 실시예 10

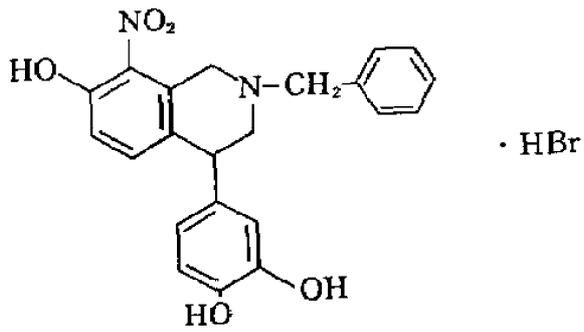
### 화학식 5



118 내지 119°C)

참조 실시예 11

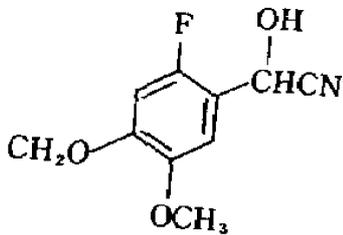
## 화학식 6



하이드로브로마이드(용점 180℃이상(분해))

참조 실시예 12

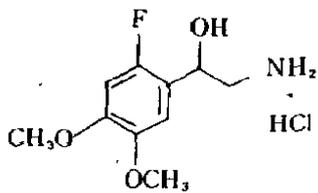
## 화학식 7



$\alpha$ -(시아노)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜

참조 실시예 13

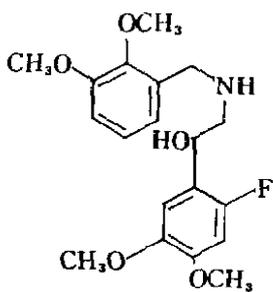
## 화학식 8



$\alpha$ -(아미노메틸)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드(용점 223 내지 226℃)

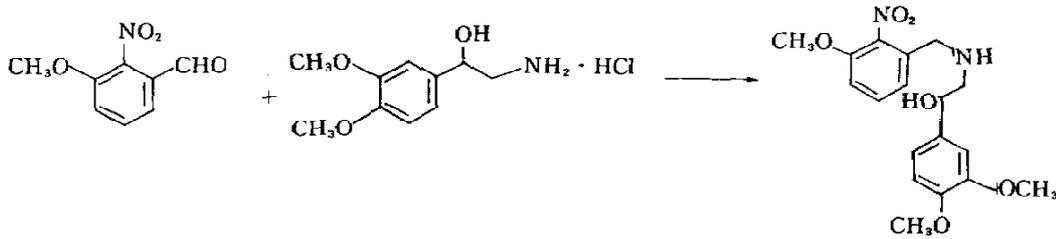
참조 실시예 14

## 화학식 9



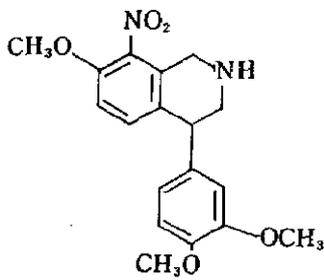
$\alpha$ - [ [(2,3-디메톡시벤질아미노) 메틸] -6-플로오 4-디메톡시벤질 알콜(융점 110 내지 112°C)  
참조 실시예 15

**반응식 14**



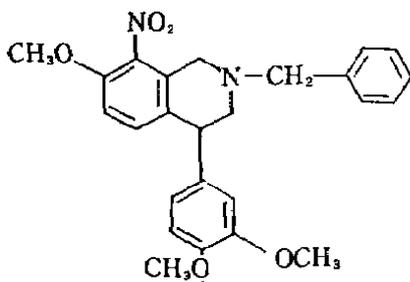
$\alpha$ - [ [(3-메톡시-2-니트로벤질)아미노] 메틸-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 92 내지 94°C)  
참조 실시예 16

**화학식 10**



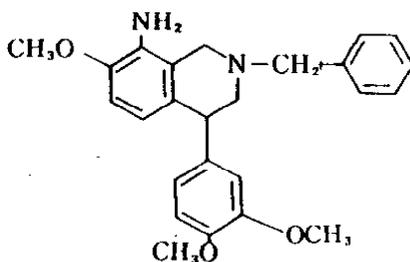
4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린  
참조 실시예 17

**화학식 11**



참조 실시예 18

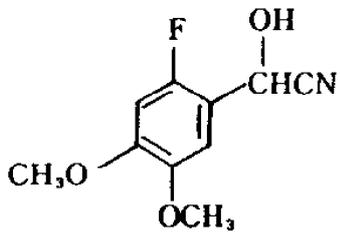
**화학식 12**



8-아미노-2-벤질-7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (융점 142 내지 143℃)

참조 실시예 19

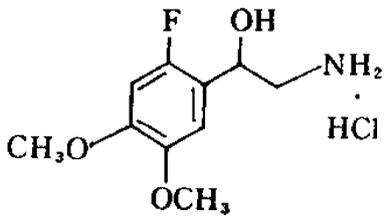
**화학식 13**



$\alpha$ -(시아노)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 (융점 112 내지 114℃)

참조 실시예 20

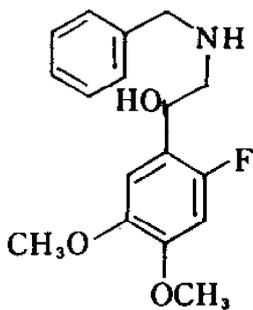
**화학식 14**



$\alpha$ -(아미노메틸)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드 (융점 223 내지 226℃)

참조 실시예 21

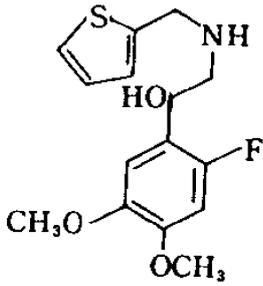
**화학식 15**



$\alpha$ -[(벤질아미노)메틸]-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 (융점 80 내지 82.5℃)

참조 실시예 22

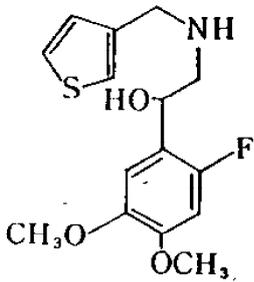
## 화학식 16



$\alpha$ - [ [(2-테닐)아미노] 메틸] -6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 79 내지 83 $^{\circ}$ C)

참조 실시예 23

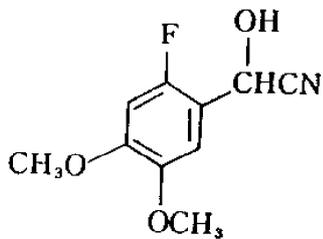
## 화학식 17



$\alpha$ - [ [(3-테닐)아미노] 메틸] -6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜(시럽형 물질)

참조 실시예 24

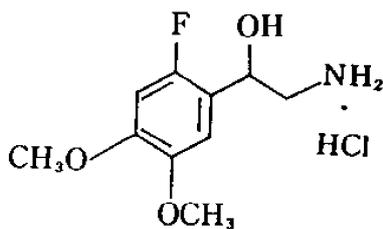
## 화학식 18



$\alpha$ -(시아노)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 112 내지 114 $^{\circ}$ C)

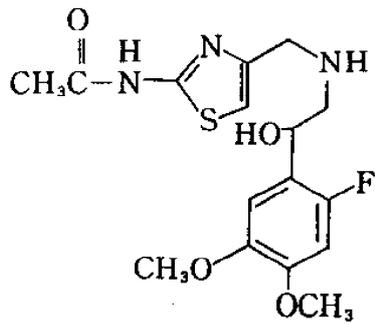
참조 실시예 25

## 화학식 19



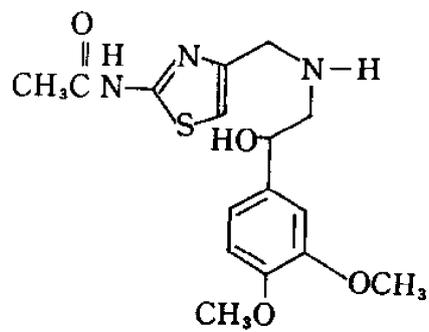
$\alpha$ -(아미노메틸)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 223 내지 226 $^{\circ}$ C)

참조 실시예 26

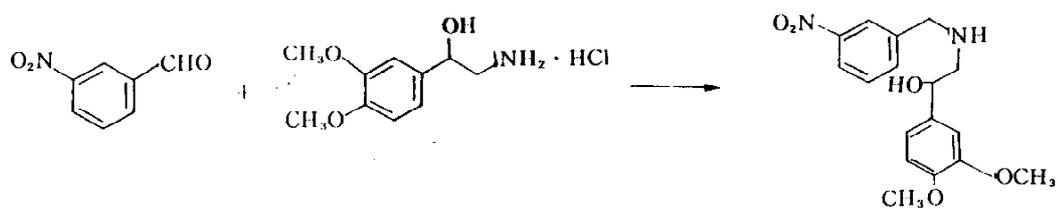
**화학식 20**

알콜(융점 173 내지 175℃)

참조 실시예 27

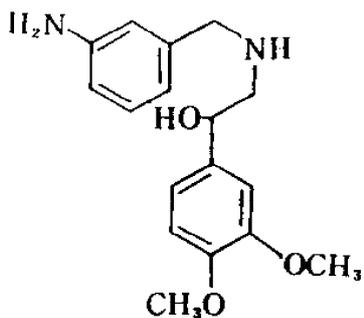
**화학식 21**
 $\alpha$ - [[ [(2-아세트아미도-4-티어졸릴)메틸] 아미노] 메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 204 내지 206℃)

참조 실시예 28

**반응식 15**
 $\alpha$ - [(3-니트로벤질아미노)메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 105 내지 107℃)

참조 실시예 29

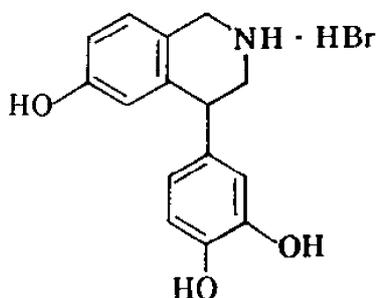
## 화학식 22



$\alpha$ - [(3-아미노벤질아미노)메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜(융점 84 내지 86°C)

실시에 1

## 화학식 23



(1)  $\alpha$ - [ [ [(4-메톡시벤질)아미노] 아미노] -3,4-디메톡시-벤질 알콜(950mg)을 트리플루오로아세트산 7.2ml에 용해시키고, 빙냉각하에 농황산 0.22ml를 가한 후, 45분 동안 반응시킨다. 반응 용액을 농축시키고, 톨루엔으로 2회 공비 증류시킨다. 클로로포름을 가한 후, 빙냉각하에서 28%수성 암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리 방법에 의해, 클로로포름 층을 수집하고 물로 세척한 다음 무수황산나트륨을 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 수득한 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아=15 : 1 : 0.1)하여, 오일성 물질로서 6-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 790mg을 수득한다.

(2) 6-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 790mg에 48%브롬화수소산 16 ml를 가하고, 혼합물을 아르곤 스트림하에 환류하에서 3시간 동안 가열한다. 반응 용액을 냉각시키고, 분리된 침전물을 여과 수집하여, 6-하이드록시-4-(3,4-디하이드록시 페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 630mg을 수득한다.

$C_{15}H_{16}NO_3Br$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	53.27	4.77	4.14	23.63
실측치	53.16	4.70	4.16	23.35

융점 : 250°C 이상

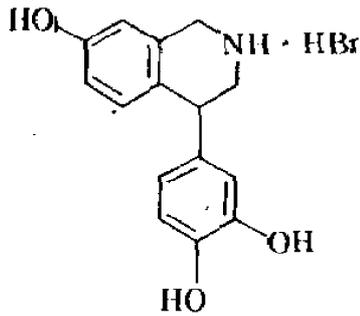
질량스펙트럼(FAB) 258( $M^+ + 1$ )

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS)

$\delta$  (ppm) 3.24(1H, d), 3.49(1H, dd), 6.23(1H, d), 6.59(1H, s), 6.24(1H, s), 6.76(1H, d), 7.40(1H, d)

실시에 2

## 화학식 24



(1)  $\alpha$ -[[[(3-메톡시벤질)아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 17.5ml를 트리플루오로아세트산 17.5ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산 0.54ml를 가한 후, 60분 동안 반응시킨다. 반응 용액을 농축시키고, 톨루엔으로 2회 공비증류시킨다. 클로로포름을 가한 후, 빙냉각하에서 28%수성 암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리 방법으로, 클로로포름을 층을 수집하고, 물로 1회 세척한 다음 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올-28% 수성 암모니아=15 : 1 : 0.1)하여  $R_f$ 가 0.47 및 0.35(Kiesel 겔 60F<sub>254</sub> 판; 클로로포름-메탄올-28% 수성 암모니아(15 : 1 : 0.1))인 물질을 수득한다.  $R_f$ 가 0.47인 물질인 5-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(융점 118 내지 119°C, 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정화)(680mg)이고,  $R_f$ 가 0.35인 물질은 7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(융점 119 내지 120°C, 에틸 아세테이트-np헥산으로부터 재결정화)(670mg)이다.

(2) 7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 640mg을 48%수성브롬화수소 13ml에 용해시키고, 혼합물을 아르곤 가스 스트림하에 환류하에서 3시간 동안 가열한다. 반응 용액을 냉각시키고, 분리된 결정을 수집하여 7-하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 580mg을 수득한다.

$C_{15}H_{16}NO_3Br \cdot 1/5 H_2O$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	52.71	4.84	4.10	23.38
실측치	52.66	4.79	4.07	23.63

융점 : 220°C 이상

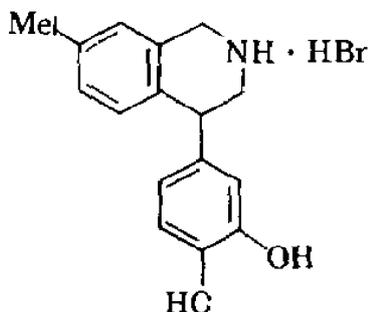
질량스펙트럼(FAB) 258( $M^+$  +1)

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS)

$\delta$  (ppm) : 3.22(1H,d), 3.48(1H,dd), 4.60(1H,d), 6.58(1H,s), 6.64(1H,s), 6.76(1H,d)

실시예 3

## 화학식 25



(1)  $\alpha$ -[[[(3-메틸벤질)아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 1.8g을 트리플루오로아세트산 13.5ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산 0.41ml를 가한 후, 혼합물을 40분 동안 반응시킨다. 반응 용액을 농축시키고, 클로로포름으로 2회 공비증류시킨 다음, 클로로포름을 가한 후, 28% 수성 암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리 방법으로, 클로로포름 층을 수집하고 물로 1회 세척한 다음 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피

피 [(클로로포름-메탄올-28% 수성 암모니아(15 : 1 : 0.1)) 시킨다.  $R_f$ 가 0.46 [Kiesel 겔 60F<sub>254</sub> 판; 클로로포름-메탄올-28% 수성 암모니아(15 : 1 : 0.1)] 인 물질을 수집하고, 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정화한 다음, 동일한 용매 시스템으로부터 수회 재결정화하여, 융점이 129 내지 131°C인 4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 870mg을 수득한다.

(2) 4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 850mg을 48% 브롬화수소산 17 ml에 용해시키고, 혼합물을 아르곤 가스 스트림하에 환류하에서 3시간 동안 가열한다. 반응 용액을 냉각시키고, 수득한 결정을 여과 수집하여, 4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 620mg을 수득한다.

융점 : 192 내지 195°C

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OBr 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	57.16	5.40	4.17	23.76
실측치	57.21	5.29	4.03	23.83

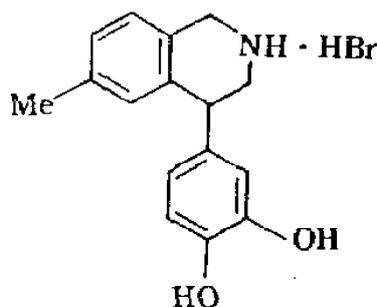
질량스펙트럼(FAB) 256(M<sup>+</sup>)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO, 내부표준 TMS)

δ (ppm) : 2.27(3H,s), 3.26(1H,dd), 3.59(1H,dd), 6.48(1H,dd), 6.55(1H,s), 6.72(1H,d×2), 7.02(1H,d), 7.08(1H,s)

실시예 4

### 화학식 26



α- [ [(4-메틸벤질)아미노] 메틸 ] -3,4-디메톡시벤질 알콜 530mg을 트리플루오르아세트산 4ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산 0.12ml를 가한 후, 혼합물을 30분 동안 반응시킨다. 반응 용액을 농축시키고, 톨루엔으로 2회 공비 증류시킨다. 클로로포름을 가한 후, 28% 수성 암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리 방법으로, 클로로포름층을 수집하고 물로 1회 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화 하여 4-(3,4-디메톡시페닐)-6-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 490mg을 수득한다(융점:94 내지 96°C).

(2) 4-(3,4-디메톡시페닐)-6-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 450mg에 48% 브롬화수소산 9 ml를 가하고, 혼합물을 아르곤 가스 스트림하에 환류하에서 3시간 동안 가열시킨다. 반응 용액을 냉각시키고, 분리된 결정을 여과수집하여, 4-(3,4-디하이드록시페닐)-6-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 390mg을 수득한다.

융점:250°C 이상(분해)

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Br 에 대한 원소분석:

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	57.16	5.40	4.17	23.76
실측치	56.95	5.44	4.02	24.06

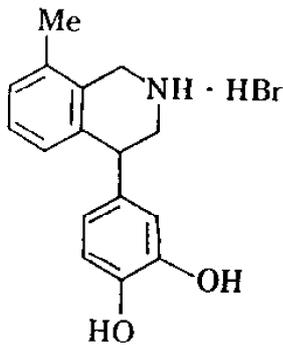
질량스펙트럼(EI) 255(M<sup>+</sup>)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO, 내부표준 TMS)

δ (ppm) : 2.20(3H,s), 3.28(1H,dd), 3.64(1H,dd), 6.50(1H,dd), 6.56(1H,dd), 6.56(1H,s), 6.64(1H,s), 6.75(1H,d), 7.04(1H,d), 7.18(1H,d)

실시예 5

## 화학식 27



(1)  $\alpha$ -[[[(2-메톡시벤질)아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 900mg을 트리플루오로아세트산 7 ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산 0.21ml를 가한 후에, 혼합물을 60분 동안 반응시킨다. 반응 용액을 농축시키고, 3회 공비증류시킨 다음, 클로로포름을 가한 후, 28% 수성 암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리 방법으로, 클로로포름층을 수집하고 물로 세척한 다음 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 수득한 잔사를 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 86 내지 88℃인 4-(3,4-디메톡시페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 440mg을 수득한다.

(2) 4-(3,4-디메톡시페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 420mg에 48% 브롬화수소산을 가하고, 혼합물을 환류하에서 3시간동안 가열한다. 약 10분 후, 결정이 분리되기 시작한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 결정을 여과 수집하여, 4-(3,4-디하이드록시 페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 420mg을 수득한다.

융점 : 250℃ 이상(분해)

$C_{15}H_{16}NO_3Br$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	57.16	5.40	4.17	23.76
실측치	57.04	5.43	4.17	23.73

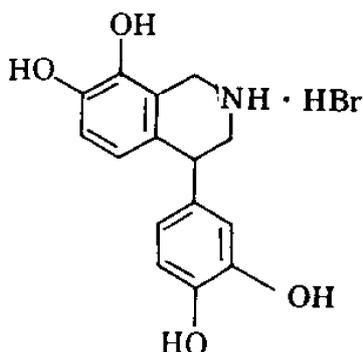
질량스펙트럼(FAB) 256( $M^+$ =L)

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS)

$\delta$  (ppm) : 2.28(3H,s), 3.60(1H,dd), 6.50(1H,dd), 6.80(1H,s), 6.65(1H,d), 6.76(1H,d), 6.76(1H,d), 7.12(1H,d)

실시예 6

## 화학식 28



(1)  $\alpha$ -[[[(2,3-디메톡시벤질)아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 1.0g을 트리플루오로아세트산 7.5ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산 0.23ml를 가한 후, 혼합물을 30분 동안 반응시킨다. 반응 용액을 농축시키고, 톨루엔으로 2회 공비증류시킨다. 혼합물에 클로로포름을 가한 후, 빙냉각하에서 28%수성 암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리시킨 후, 클로로포름 층을 수집하고 물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 수득한 잔사를 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정하여 융점이 109내지 110℃인 7,8-디메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트

라하이드로이소퀴놀린 750mg을 수득한다.

(2) 7,8-디메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 700mg에 48%브롬화수소산 14ml를 가하고, 혼합물을 아르곤 가스 스트림 하에 환류하에서 3시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 분리된 결정을 여과수집하여 7,8-디하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이브로마이드 540mg을 수득한다.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Br 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	50.87	4.55	3.95	22.56
실측치	51.02	4.33	3.96	22.82

융점 : 230℃ 이상(분해)

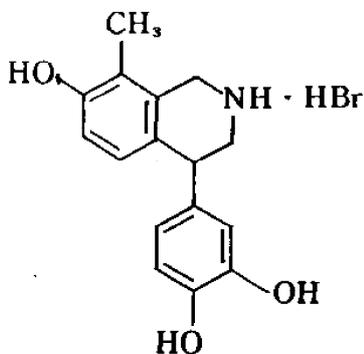
질량스펙트럼(FAB) 256(M<sup>+</sup>+1)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO; 내부표준 : TMS)

δ (ppm) : 3.24(3H, s), 3.52(1H, dd), 6.08(1H, dd), 6.48(1H, s), 6.58(1H, d), 6.68(1H, d), 6.76(1H, d)

실시예 7

### 화학식 29



α - [ [(3-메톡시-2-메틸벤질)아미노] 메틸 ] -3,4-디메톡시벤질 알콜 510mg을 트리플루오로아세트산 3.8ml를 용해시키고, 빙냉하에서 농황산 0.12ml를 적가한 다음 혼합물을 30분 동안 반응시킨다. 반응용액을 농축시키고, 톨루엔으로 2회 공비증류시킨다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고 28%수성 암모니아를 가하여 염기성화한다. 클로로포름 층을 수집하고 물로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 잔사를 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 128 내지 129℃인 7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 430mg을 수득한다.

(2) 7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 8.2ml를 가하고, 혼합물을 아르곤 가스 스트림 하에 환류하에서 3시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 분리된 결정을 여과수집하여, 7-하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이브로마이드 410mg을 수득한다.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Br 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	54.56	5.15	3.98	22.69
실측치	54.34	5.10	3.95	22.58

융점 : 250℃

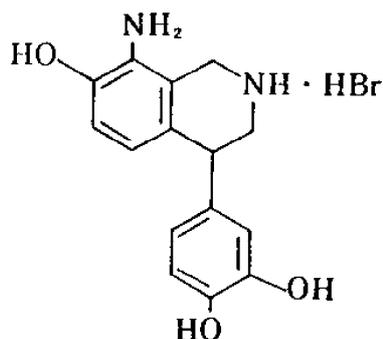
질량스펙트럼(FAB) 256(M<sup>+</sup>+1)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO; 내부표준 : TMS)

δ (ppm) : 2.05(3H, s), 3.35(1H, dd), 6.46(총 3H), 2.72(총 3H, d×2)

실시예 8

## 화학식 30



2-벤질-4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-하이드록시-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 700mg을 에탄올 14ml에 용해시키고, 10%팔라듐-탄소 0.07g을 가하여, 수소화 반응을 40℃에서 수행한다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축시킨다. 수득한 잔사를 글로로포름으로 처리하여 침전시키고, 침전물을 여과수집한 다음 건조시켜 8-아미노-4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 590mg을 수득한다.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Br 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
계산치	51.01	4.85	7.93
실측치	50.72	4.53	7.91

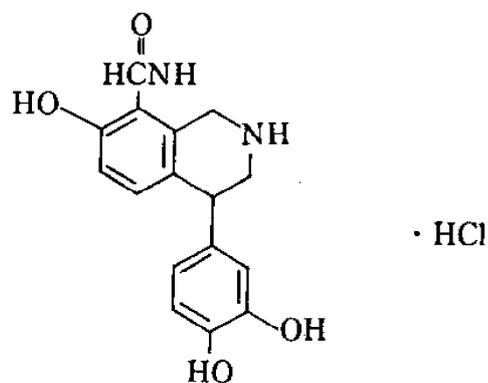
질량스펙트럼(FAB) 256(M<sup>+</sup>1)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO; 내부표준 : TMS)

δ (ppm) : 5.96(3H,d), 6.46(1H,dd), 6.53(1H,s), 6.60(1H,d), 6.67(1H,d)

실시에 9

## 화학식 31



(1) 2-벤질-4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-하이드록시-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로브로마이드 1.03g을 에탄올 20ml에 현탁시키고, 라니 니켈 1ml를 가한 후, 40℃에서 수소화 반응을 수행한다. 수소화 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜, 하이드로브로마이드 0.88g을 수득한다.

(2) 클로로포름 10ml중의 포름산 0.25ml의 용액에 빙냉각하에서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 0.88g을 가한 다음 15분 후에 디메틸포름아미드 중의 하이드로브로마이드(0.88g)의 용액 5ml를 적가한다. 반응 혼합물의 온도를 실온으로 하고 30분 동안 더 반응시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수득한 잔사를 표준 완충용액을 가하여(×5) 침전시킨다. 침전물을 여과수집하고 물로 완벽하게 세척하여, 450mg을 수득한다.

(3) 2-벤질-4-(3,4-디하이드록시페닐)-8-포름아미도-7-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 450mg을 에탄올 9ml에 용해시키고, 2N 염산 0.86ml 및 10% 팔라듐-탄소 0.05g을 가한 후, 수소화 반응을 실온에서 수행한다. 수소화 반응을 완결시키고, 반응 혼합물을 여과하고 농축시킨다. 잔사를 이소프로필 알콜 및 아세크니트릴로 처리하여 침전시키고 침전물을 여과 수집하여, 하이드로클로라

이드 320mg을 수득한다.

$C_{16}H_{17}N_2O_3Br$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	
계산치	57.06	5.09	8.32	10.53
실측치	56.78	4.82	8.20	10.72

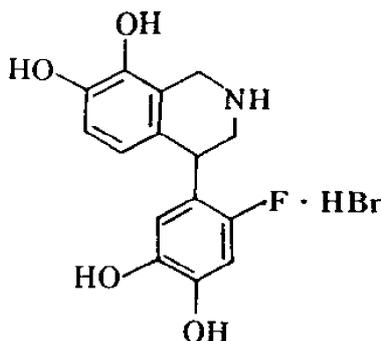
질량스펙트럼(FAB) 301( $M^+$ )

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO; 내부표준 : TMS)

$\delta$  (ppm) : 6.56(1H,s), 6.66(1H,d), 6.80(1H,d), 6.90(1H,d), 8.28(1H,d)

실시예 10

### 화학식 32



(1)  $\alpha$ - [ [(2,3-디메톡시벤질)아미노] 메틸 ] -6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜(1.0g)을 트리플루오로 아세트산 7ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산(0.25ml)을 가한 후, 혼합물을 40분 동안 교반시킨다. 나트륨하에서 농 수성암모니아를 가하여 혼합물을 염기성화한다, 분리과정 후, 클로로포름 층을 수집하고 NaCl 포화수용액으로 세척한다음 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 시럽형 물질로서 4-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-7,8-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린 0.94g을 수득한다.

(2) 4-(플루오로 3,4-디메톡시페닐)-7,8-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 0.90g을 디클로로메탄 25ml에 용해시키고, 아르곤 가스 스트림 하에 -30 내지 -60 $^{\circ}C$ 의 내부온도에서 교반 냉각하에 혼합물에 1M삼브롬화소-디클로로메탄 용액(27ml)을 적가한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반 시키고 메탄올 7.0ml를 무수 방-메탄올 용으로 냉각하에서 혼합물에 적가한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 분리된 결정을 수집하여, 하이드로브로마이드 0.75g을 수득한다.

$C_{15}H_{15}NO_4FBr$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	F(%)	Br(%)	
계산치	48.41	4.06	3.76	21.47	21.47
실측치	48.14	4.12	3.66	4.82	21.30

융점 : 238 $^{\circ}C$

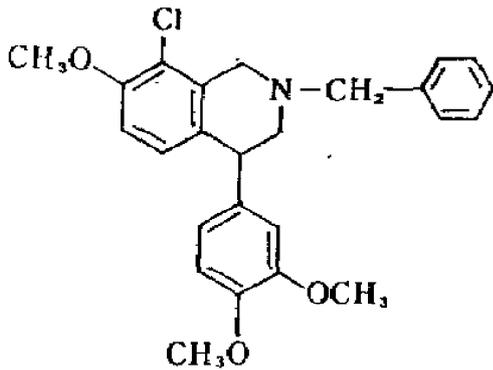
질량스펙트럼(FAB) 301( $M^+$ )

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 : TMS)

$\delta$  (ppm) : 5.44(1H,m), 7.12(1H,d), 7.43(1H,d), 7.62(1H,d), 7.72(1H,d)

실시예 11

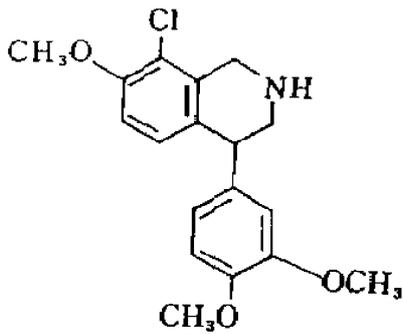
## 화학식 33



(1)

8-아미노-2-벤질-7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 2.02g을 20% 염산에 용해시키고, 냉각하에서 용액을 물 1.9ml중의 아질산나트륨 0.38g의 용액을 적가한다. 혼합물에 20% 염산 11ml중의 염화 제1구리 0.55g의 용액을 적가한다. 반응을 완결시킨 후, 수산화나트륨 4.84g을 혼합물에 가하고, 혼합물을 클로로포름으로 2회 추출한다. 클로로포름 층을 수집하고 물로 세척한 다음 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 잔사를 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 88 내지 91°C인 2-벤질-8-클로로-7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.23g을 수득한다.

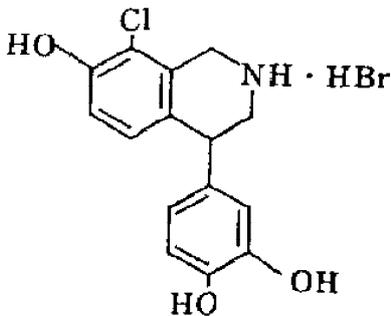
## 화학식 34



(2)

2-벤질-8-클로로-7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.13g을 에탄올 28ml에 용해시키고, 12N염산 0.22ml을 가한 후, 10% 팔라듐-탄소 0.1g을 가하여 수소화반응을 수행한다. 수소화 반응을 완결시킨 후 반응용액을 여과하고 농축시킨다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 잔사를 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 130 내지 132°C인 8-클로로-7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 580mg을 수득한다.

## 화학식 35



(3)

8-클로로-7-메톡시-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 540mg에 48%브롬화수소산 11ml를 가하고, 혼합물을 아르곤 가스 스트림하에 환류 하에서 3시간 동안 가열한다. 냉각 후, 분리된 결정을 여과 수집하여 8-클로로-7-하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드

드로이소퀴놀린 하이브로브로마이드 520mg을 수득한다.

$C_{15}H_{15}ClNO_3Br$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
계산치	48.35	4.06	3.76
실측치	48.32	4.05	3.75

융점 : 260℃ 이상(분해)

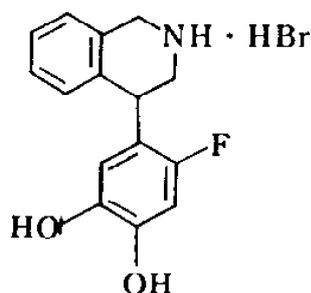
질량스펙트럼(FAB) 292( $M^+ + 1$ )

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS)

$\delta$  (ppm) : 4.22(1H, dd), 6.48(1H, dd), 6.56(1H, s), 6.62(1H, d), 6.75(1H, d), 6.92(1H, d)

실시예 12

### 화학식 36



(1)  $\alpha$ -[(벤질아미노)메틸]-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜(1.25g)을 트리플루오로아세트산 8.75 ml에 용해시킨 후, 빙냉각하에 농황산 0.37ml을 가하고, 혼합물을 70분 동안 교반한다. 그후, 나트륨 아세테이트 1.07g을 가한 후, 반응 혼합물을 농축시킨다. 잔사에 클로로포름 및 물을 가한 후, 혼합물을 빙-냉각하에 농 수성암모니아를 가하여 염기성화한다. 분리과정으로, 클로로포름 층을 수집하고, 포화 NaCl 수용액으로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여, 시럽형 물질로서 4-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.18g을 수득한다.

(2) 4-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.15g을 디클로로메탄 30ml에 용해시키고, 1M삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 26.4ml을 아르곤 가스 스트림하에 -20 내지 -30℃의 내부 온도에서 교반 냉각하에 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 에탄올 7.9ml을 드라이아이스-메탄올 욕중에서 냉각하에 적가한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 분리된 결정을 여과 수집하여 4-(6-플루오로-3,4-디하이드록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이브로브로마이드 1.0g을 수득한다.

$C_{15}H_{15}NO_4FBr$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	F(%)	Br(%)
계산치	52.96	4.44	4.12	5.58
실측치	52.98	4.50	4.14	5.62

융점 : 237℃ 이상(분해)

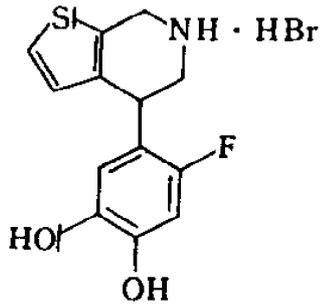
질량스펙트럼(FAB) 301( $M^+ + 1$ )

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 : TMS)

$\delta$  (ppm) : 3.12~3.80(2H, m), 4.43(2H, br-s), 6.49(1H, d), 6.66(1H, d), 6.84(1H, m), 7.12~7.36(3H, m)

실시예 13

## 화학식 37



(1)

$\alpha$ - [ [(2-테닐)아미노] 메틸 ] -6-플루오로-3,4-디메톡시벤질알콜 0.66g 및 다인산 10ml의 혼합물을 60°C에서 3.5시간 동안 교반시킨다. 반응용액을 빙수에 붓고, 농 수성 암모니아 25ml를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, 클로로포름 층을 물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하여, 시럽형 물질로서 4-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노 [2,3-c] -피리딘 0.66g을 수득한다.

(2) 4-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노 [2,3-c] 피리딘 0.65g을 디클로로메탄 14ml에 용해시키고, 혼합물에 아르곤 가스 스트림 하에 교반시키면서 -30 내지 -60°C(내부 온도)에서 냉각시키면서 1M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액(12ml)을 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 빙냉각하에서 메탄올 20ml을 적가한다. 용매를 증류제거하고 수득한 잔사를 메탄올 및 클로로포름(1:8)의 혼합물을 사용하여 결정화한다. 결정을 여과수집하고, 에탄올로부터 재결정화하여 4-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노 [2,3-c] 피리딘 하이드로브로마이드 0.29g을 수득한다.

$C_{13}H_{13}NO_2BrFS$ 에 대한 원소분석:

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	F(%)	S(%)	
계산치	: 45.10	3.78	4.05	23.08	5.49	9.26
실측치	: 44.95	3.82	3.99	23.04	5.58	9.29

용점 : 237°C 이상(분해)

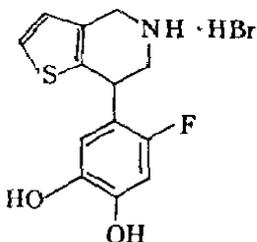
질량스펙트럼(FAB) 266(M<sup>+</sup>+1)

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS)

$\delta$  (ppm) : 3.0~3.9(2H), 4.2~4.8(3H), 6.42(1H,d), 6.55(1H,d), 6.62(1H,d), 7.47(1H,d), 8.85(1H,S), 9.0~10.0(3H)

실시에 14

## 화학식 38



(1)

$\alpha$ - [ [(3-테닐)아미노] 메틸 ] -6-플루오로-3,4-디메톡시벤질알콜 1.16g을 트리플루오로아세트산 11ml에 용해시키고, 빙냉각하에서 농황산 0.31ml를 가한 후 혼합물을 4시간 동안 교반시킨다. 반응용액을 농축시키고, 클로로포름 및 물을 잔사에 가한다. 빙냉각 하에서 농 수성 암모니아 10ml를 가하여 혼합물을 염기성화한다. 분리과정 후 클로로포름 층을 수집하고 물로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 에탄올로부터 재결정화하여, 용점이 108 내지 111°C인 7-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노 [3,2-c] 피리딘 0.76을 수득한다.

(2) 7-(6-플루오로-3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노 [3,2-c] 피리딘(상기에서 수득) 0.62g을 디클로로메탄 13ml에 용해시키고, 교반하면서, 냉각하의 -30내지 -60°C(내부 온도)에서, 아르곤가스 스트림하에서 1N 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 12ml를 혼합물에 적가한다. 혼합

물을 실온에서 2시간동안 교반시키고 빙냉하에서 메탄올 20ml를 혼합물에 적가한다. 용매를 증류제거하고 잔사를 에탄올로부터 재결정화하여 7-(6-플루오로-3,4-하이드록시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노 [3,2-c] 피리딘 하이드로브로마이드 0.30g을 수득한다.

$C_{13}H_{13}NO_2BrFS$ 에 대한 원소분석:

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	F(%)	S(%)	
계산치	: 45.10	3.78	4.05	23.08	5.49	9.26
실측치	: 44.97	3.78	4.01	23.21	5.46	9.34

융점 : 266°C 이상(분해)

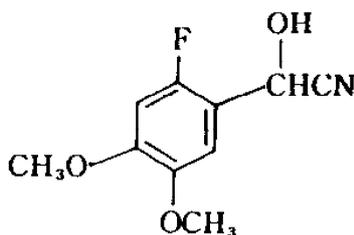
질량스펙트럼(FAB) 266( $M^+$ )

NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS)

$\delta$  (ppm) : 3.0~3.9(2H), 4.31(2H,s), 4.4~4.9(1H), 6.58(1H,d), 6.62(1H,d), 6.98(1H,d), 7.49(1H,d), 8.90(1H,s), 9.0~10.0(3H)

참조 실시예 1'

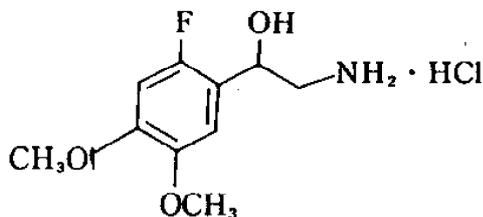
### 화학식 39



요오드화아연(0.98g)을 테트라하이드로푸란 55ml중의 6-플루오로-3,4-디메톡시벤즈알데하이드(5.2g)의 용액에 가하고 아르곤 가스 대기중의 빙냉하에서 교반시키면서 트리메틸실릴-니트릴(4.92ml)를 추가로 적가한 후 빙냉하에서 2시간 동안 계속 교반시킨다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후 메탄올 4.11ml를 빙냉하에서 가하고 용액을 증류제거한다. 메탄올 50ml 및 시트로산 0.65를 잔사에 가하고 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시킨 후 농축시킨다. 잔사를 클로로포름 및 물로 처리하고 클로로포름 층을 수집한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증발제거하고 잔사를 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 112내지 114°C인 순수한  $\alpha$ -(시아노)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 3.28g을 수득한다.

참조 실시예 2'

### 화학식 40



테트라하이드로푸란 20ml중의 참조 실시예 1'에서 수득한  $\alpha$ -(시아노)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 3.24g의 현탁액에 아르곤 가스 대기하의 메탄올/빙욕 중에서 교반시키면서 테트라하이드로푸란 중의 보란의 1M 용액 33ml를 적가하고 생성된 용액을 3시간 동안 환류하에서 가열시킨다. 반응 혼합물을 빙욕중에서 냉각시킨 후, 가스의 증발이 더 이상 관찰되지 않을 때까지 메탄올을 가하고 생성된 용액을 실온에서 1시간동안 교반시킨 후 pH가 1 이하로 떨어질 때까지 염화수소 가스를 주입한다. 분리된 결정을 수집하여 융점이 223 내지 226°C인  $\alpha$ -(아미노메틸)-6-플루오로-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드 3.34g을 수득한다.

참조 실시예 3'



다. 분리된 결정을 여과에 의해 수집하여 디하이드로브로마이드 750mg을 수득한다.

(i)  $C_{12}H_{14}N_3O_2Br_2F$ 에 대한 원소분석:

C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)	F(%)	
계산치	: 32.53	3.18	9.48	7.24	36.06	4.29
실측치	: 32.26	3.23	9.39	7.37	35.90	4.13

(ii) 융점 : 240°C 초과(분해)

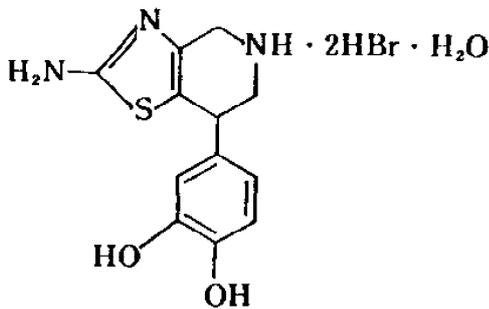
(iii) 질량스펙트럼(FAB) 282( $M^+ + 1$ )

(iv) NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS) :

(ppm) : 4.25(br-s, 2H), 4.56(m, 1H), 6.63(d, 1H), 6.65(d, 1H)

실시예 16

#### 화학식 44



(1) 6N-HC1 34ml중의 참조 실시예 4'에서 수득한  $\alpha$ - [ [(2-아세트아미도-4-티아졸릴)메틸] 아미노] 메틸]-3,4-디메톡시벤질 알콜 1.72g의 용액을 60°C에서 하룻밤 동안 유지시키고, 반응 혼합물을 냉각시킨 후 분리된 결정을 여과하여 수집하고 물 8.5ml에 용해시킨 후 중탄산나트륨의 포화용액을 가하여 염기성화한다. 분리된 결정을 여과하여 수집하고, 소량의 아세토니트릴로 세척한 후 진공 건조시켜 융점이 240°C 초과(분해)인 2-아미노-7-(3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로 [4,5-c] 피리딘 510mg을 수득한다.

(2) 상기에서 수득된 2-아미노-4-(3,4-디메톡시 페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로 [4,5-c] 피리딘(480mg)을 48% 브롬화수소산 9.6ml에 용해시키고, 용액을 환류하에서 3시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 분리된 결정을 여과하여 수집함으로써 2-아미노-7-(3,4-디메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로 [4,5-c] 피리딘 디하이드로브로마이드 일수화물 620ml을 수득한다.

(i)  $C_{12}H_{15}N_3O_2SBr$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)	
계산치	: 32.52	3.87	9.48	7.24	36.06
실측치	: 32.27	3.71	9.43	7.25	36.34

(ii) 융점 : 250°C 초과(분해)

(iii) 질량스펙트럼(FAB) 264( $M^+ + 1$ )

(iv) NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS) :

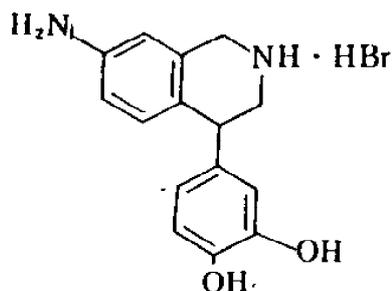
(ppm) : 6.56(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 6.76(d, 1H)

(처방)

실시예 6 또는 7에서 수득된 화합물(유리 염기) 100ml, 결정성 락토즈 200mg 및 마그네슘 스테아레이트 2mg의 혼합물을 통상의 방법으로 캡슐내에 충전시키고 신장 혈관의 확장을 필요로 하는 환자에게 1일 4회 경구투여 한다.

실시예 17

## 화학식 45



(1) 6N HCl 15ml 중의 참조 실시예 B에서 수득된  $\alpha$ -[(3-아미노벤질아미노)메틸]-3,4-디메톡시벤질알콜 2.8g의 용액을 60°C에서 하룻밤 동안 교반시키면서 유지시키고 반응 혼합물을 1시간 동안 빙냉하에서 교반시킨다. 분리된 결정을 여과하여 수집하고 클로로포름 및 물을 가한 후 수성층이 알칼리성화 될 때까지 10%가성 소다 수용액을 빙냉하에서 추가로 가한다. 혼합물을 충분히 교반시키고 클로로포름 층을 수집한 후 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 잔사를 에틸 아세테이트/n-헥산으로부터 재결정화하여 융점이 157 내지 159°C인 순수한 7-아미노-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.5g을 수득한다.

(2) 디클로로메탄 50ml 중의 상기에서 수득된 7-아미노-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.5g의 용액에 디클로로메탄(25ml) 중의 삼브롬화붕소의 1M 용액을 내부온도가 -20°C가 되도록 유지시키면서 아르곤 가스 스트림하에서 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고 -20°C로 다시 냉각시킨 후 이 온도에서 메탄올 7ml를 적가한다. 분리된 결정을 여과하여 수집하고 에탄올로부터 재결정화하여 순수한 7-아미노-4-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 디하이드로브로마이드 1g을 수득한다.

(i)  $C_{15}H_{18}Br_2N_2O_2$ 에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
계산치	43.09	4.34	6.70 38.22
실측치	43.36	4.59	6.50 37.89

(ii) 융점 : 194 내지 196°C(분해)

(iii) 질량스펙트럼(FAB) 257( $M^+$ +1)

(iv) NMR 스펙트럼( $d_6$ -DMSO, 내부표준 TMS) :

$\delta$  (ppm) : 6.56(s, 2H), 6.72(d, 1H), 6.92(d, 1H), 7.12(s, 2H)

(처방)

실시예 18에서 수득한 화합물(유리용기) 100mg, 결정상 락토즈 200mg 및 마그네슘 스테아레이트 2mg의 혼합물을 통상의 방법으로 캡슐내에 충전시키고, 신장혈관 확장을 필요로 하는 환자에게 1일 4회 경구투입한다.

참조 실시예 30

디클로로메탄 648ml 중의 메탄설포닐아미도벤조산 22.5g의 현탁액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디아미드 하이드로클로라이드 24.37g을 빙냉하에서 교반시키면서 가하고, 빙냉하의 교반을 50분간 계속한다. 생성된 혼합물에 디클로로메탄 100ml 중의  $\alpha$ -(아미노벤질)-3,4-디메톡시벤질알콜 하이드로클로라이드 24.37g 및 N-메틸-모폴린 15.14ml의 현탁액을 소량씩 가하고 빙냉하의 교반을 5시간 동안 계속한다. 생성된 혼합물에 1N HCl(300ml)을 가하고 디클로로메탄층을 분리한다. 분리된 용액을 1N HCl 및 포화 HCl 수용액으로 각각 1회씩 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시켜 발포성 물질로서  $\alpha$ -[N-(3-메탄설포닐아미도벤질)아미도메틸]-3,4-디메톡시벤질알콜 32.71g을 수득한다.

참조 실시예 31

$\alpha$ -[N-(3-메탄설포닐아미도벤질)아미도메틸]-3,4-디메톡시벤질알콜 32.7g을 테트라하이드로푸란 250ml에 용해시킨다. 생성된 용액에 -30°C 이하에서 1M 보란-테트라하이드로푸란 298ml를 적가한다. 생성된 용액의 온도를 실온으로 승온시키고 용액을 환류하에서 2.5시간 동안 가열한다. 생성된 용액의 농염산 24.9ml를 적가하고, 용액을 실온에서 30분간 교반시킨다. 용매를 증발제거시키고 수득된 잔사에 물 및 클로로포름을 가한다. 생성된 혼합물은 농 수성 암모니아로 염기성화하고 클로로포름을 3회 추출한다. 클로로포름 층을 합하고 포화 NaCl 수용액으로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시키고, 이렇게 하여 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아= 20 : 1 : 0.1~10 : 1 : 0.1)시켜  $R_f$  값이 0.12 [Kiesel 겔 60F<sub>254</sub> 판 ; 클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아(20 : 1 : 0.1)]인 물질을 수집한 후 클로로포름-n-헥산으로부터 결정화하여 융점이 98 내지 100°C인  $\alpha$ -[[3-(3-메탄설포닐아미도벤질)아미도]메

틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜 12.73g을 수득한다.

#### 실시에 18

(1)  $\alpha$ - [ [(3-메탄설폰아미도벤질)아미노] 메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜 12.7g을 6N염산 250 ml에 용해시키고 혼합물을 60 내지 65 °C에서 3시간 동안 아르곤 가스 스트림하에 반응시킨다. 냉각된 반응 혼합물에 클로로포름, 얼음 및 농 수성 암모니아를 가하고 혼합물을 염기성 조건하에서 5% 메탄올-클로로포름으로 추출한다. 유기층을 포화 NaCl수용액으로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시키고 이렇게 하여 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아=20 : 1 : 0.1~10 : 1 : 0.1)하여 R<sub>f</sub> 값이 0.14 [Kiesel 겔 60F<sub>254</sub> 판 ; 클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아=20 : 1 : 0.1] 인 물질을 수집하고 클로로포름-에테르로부터 결정화하여 용점이 220 내지 222°C인 4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 5.94g을 수득한다.

(2) 4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 4.0g을 디클로로메탄 40ml에 현탁시키고, 실온의 아르곤 가스 스트림하에서 아세트산 무수물 2.08ml를 가한 후 혼합물을 1시간 동안 반응시킨다. 반응용액에 물, 얼음 및 농 수성 암모니아를 가하고, 혼합물을 염기성 조건하에서 디클로로메탄으로 추출한 후, 추출물을 1N 염산 및 물로 각기 1회씩 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시켜 시럽상 물질로서 2-아세틸-4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 4.46g을 수득한다.

(3) 2-아세틸-4-(3,4-디메톡시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(상기 (2)에서 수득) 4.46g을 디클로로메탄 50ml에 용해시키고, 이 용액에 1M보란-3Br 디클로로메탄 용액 66.2ml를 아르곤 가스 스트림하에서 -28°C이하로 냉각시키면서 적가한다. 혼합물을 2.5시간 동안 반응시키고 -40°C이하에서 메탄올 13.96ml를 적가한 후 반응용액의 온도를 실온으로 승온시킨다. 메탄올 약 30ml를 상기 용액에 가하고 용매를 증류제거시킨다. 톨루엔 50ml를 상기에서 수득한 잔사에 가하고 용매를 다시 증류제거시킨 후, 잔사에 물 및 메틸 아세테이트를 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 포화NaCl수용액으로 각기 1회 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시켜 용점이 125 내지 127°C인 2-아세틸-4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드록시소퀴놀린 4.13g을 수득한다.

(4) 상기 (3)에서 수득한 2-아세틸-4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드록시소퀴놀린 1.7g을 에탄올 17ml 및 2N염산 17ml에 용해시키고 혼합물을 아르곤 가스 스트림하의 환류하에서 8.5시간 동안 가열한다. 용매를 증발제거시키고 물 및 에틸 아세테이트를 가한 후 수성층을 분리깔대기로 분리한다. 수성층을 에틸 아세테이트로 5회 세척하고 농축시킨다. 잔사에 에탄올 30ml를 가한 후, 농축과정을 3회 수행한 다음, 건조시킨 후, 발포성 물질로서 4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-메탄설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 HCl염 1.12g을 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCI · 1/3H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)	
계산치	: 50.99	5.26	7.43	8.50	9.40
실측치	: 51.20	5.31	7.29	8.73	9.63

질량스펙트럼(FAB) 334(M+1)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO, 내부표준 TMS)

δ (ppm) : 6.02(3H,s), 3.1~3.7(2H,m), 4.24(1H,m), 3.35(2H,br-s), 6.4~7.2(6H,m)

#### 참조 실시예 32

(1) 3-에탄설폰아미도벤조산 12.0g을 디클로로메탄 360ml에 현탁시키고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 12.04g을 빙냉하에서 교반시키면서 가한 후 혼합물을 30분간 교반시킨다. 상기 혼합물에 디클로로메탄 60ml중의  $\alpha$ -(아미노메틸)-3,4-디메톡시벤질 알콜 하이드로클로라이드 12.23g 및 N-메틸모폴린 7.48ml의 현탁액을 서서히 가한다. 혼합물을 빙냉하에서 하룻밤 동안 교반시킨다. 1N 염산(200ml)를 가한 후, 디클로로메탄층을 수집하고 1N염산 및 포화 NaCl수용액으로 각기 1회씩 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시켜 발포성 물질로서  $\alpha$ - [N-(3-에탄설폰아미도벤조일)아미노메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜 20.35g을 수득한다.

(2)  $\alpha$ - [N-(3-에탄설폰아미도벤조일)아미노메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜 20.0g을 테트라하이드로푸란 150ml에 용해시키고 이 혼합물에 1M보란-테트라하이드로푸란 용액(176ml)을 -20°C이하에서 적가한다. 용액의 온도를 실온으로 점차 승온시키고 혼합물을 2.5시간 동안 환류하에서 가열시킨다. 혼합물에 메탄올 7.13ml를 메탄올-빙욕으로 냉각시키면서 가하고, 혼합물을 30분 동안 환류하에서 가열시킨다. 상기 용액에 농 염산14.7ml를 메탄올-빙욕으로 냉각시키면서 적가하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반시킨 후, 용매를 증류제거시킨다. 잔사에 물 및 클로로포름을 가하고 혼합물을 농 수성 암모니아로 염기성화한 후 클로로포름으로 3회 추출한다. 클로로포름층을 수집하고 포화 NaCl수용액으로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아=20 : 1 : 0.1 내지 10 : 1 : 0.1)한 후 R<sub>f</sub> 값이 0.13 [Kiesel 겔 60F판 ; 클로로포름-메탄올-28%수성 암모니아=20 : 1 : 0.1] 인 물질을 수집하여  $\alpha$ - [ [(3-에탄설폰아미도벤질)아미노] 메틸] -3,4-디메톡시벤질 알콜 13.81g을 수득한다.

#### 실시에 19

2-아세틸-4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-에탄설포닐아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 1.0g을 에탄올 10ml 및 2N염산 10ml에 용해시키고 혼합물을 하룻밤 동안 환류하에서 가열시킨다. 용매를 증류제거시키고 물 및 에틸 아세테이트를 가한 후, 수성층을 수집하고, 에틸 아세테이트로 2회 세척한 후 농축시킨다. 잔사에 에탄올 30ml를 가하고 농축과정을 3회 반복한다. 잔사를 이소프로판으로부터 결정화하여 용점이 161 내지 162°C인 0.90g을 수득한다.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCl · C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH에 대한 원소분석 :

C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)	
계산치	: 53.98	6.57	6.30	7.21	7.97
실측치	: 53.74	6.50	6.25	7.29	8.17

질량스펙트럼(FAB) 349(M+1)

NMR 스펙트럼(d<sub>6</sub>-DMSO, 내부표준 TMS)

(ppm) : 1.21(3H, t), 3.10(2H, t), 3.2~3.9(2H, m), 4.20(1H, m), 4.34(2H, br-s), 6.4~7.2(6H, m)

용점이 117 내지 119°C인 상기 화합물의 출발 물질은 통상의 방법으로 제조된다.

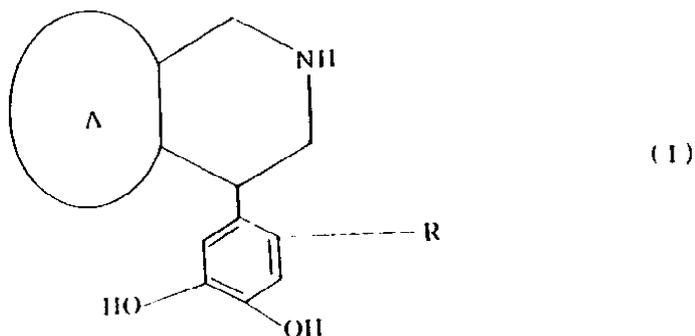
이러한 방법을 하기 화합물도 제조할 수 있다 : 4-(3,4-디메톡시페닐)-7-에탄설포닐아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(용점 : 209 내지 211°C)

2-아세틸-4-(3,4-디메톡시페닐)-7-에탄설포닐아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(발포성 물질)

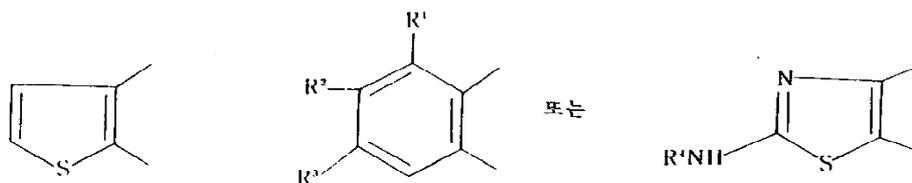
**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

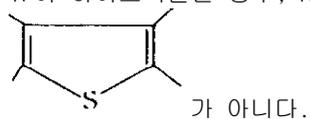
일반식(1)의 혼합물 또는 이의 염.



상기 식에서, **A**는 일반식



의 그룹이고, R<sup>1</sup>은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급 아실아미노이고, R<sup>2</sup>은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급 알킬설포닐아미노이며, R<sup>3</sup>은 수소, 저급 알킬 또는 하이드록실이며, R<sup>4</sup>은 수소원자 또는 저급 알킬설포닐이며, R은 수소 또는 할로겐이고, 단, R<sup>1</sup>이 하이드록실인 경우, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R은 모두 수소일 수 없으며, R이 수소인 경우, A는



**청구항 2**

제1항에 있어서, 7,8-디하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린인 화합물 또는 이의 염.

**청구항 3**

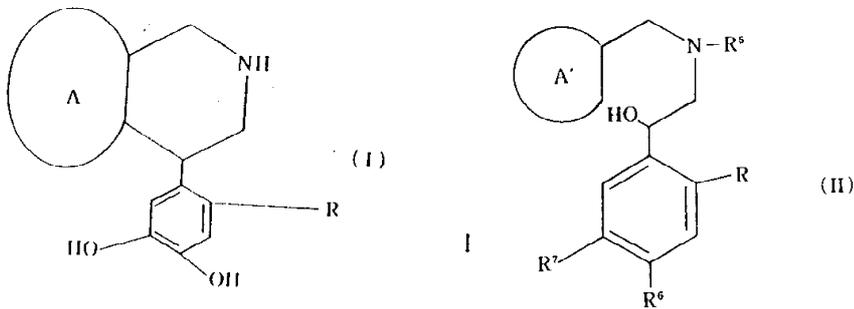
제1항에 있어서, 7-하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린인 화합물 또는 이의 염.

**청구항 4**

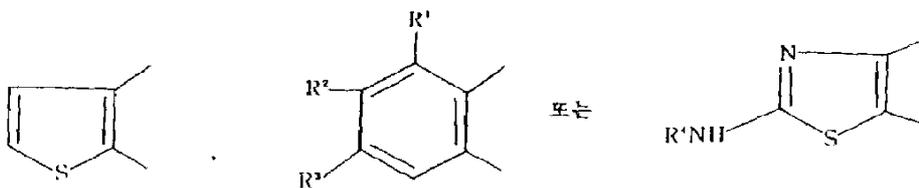
제1항에 있어서, 4-(3,4-디하이드록시페닐)-7-메탄설포닐아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린인 화합물 또는 이의 염.

**청구항 5**

일반식(II)의 화합물을 폐한시킨 다음, 존재할 수 있는 보호 그룹을 제거함을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



상기 식에서, A는 일반식



의 그룹이고, R<sup>1</sup>은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급 아실아미노이고, R<sup>2</sup>은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급 알킬설포닐아미노이며, R<sup>3</sup>은 수소, 저급 알킬 또는 하이드록실이며, R<sup>4</sup>은 수소원자 또는 저급 알킬설포닐이며, R은 수소 또는 할로겐이고, R<sup>5</sup>는 수소원자이거나 질소원자에 대한 보호그룹이고, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 보호되거나 보호되지 않은 하이드록실 그룹이고, A'는 2-(또는 3-)티에닐 또는 일반식



의 그룹이고, R<sup>4\*</sup>는 R<sup>4</sup>로 정의된 그룹 또는 아미노-보호 그룹이며, 단, R<sup>1</sup>이 하이드록실 경우, R<sup>2</sup>,

R<sup>3</sup> 및 R은 모두 수소일 수 없으며, R이 수소인 경우, A는 가 아니다.

**청구항 6**

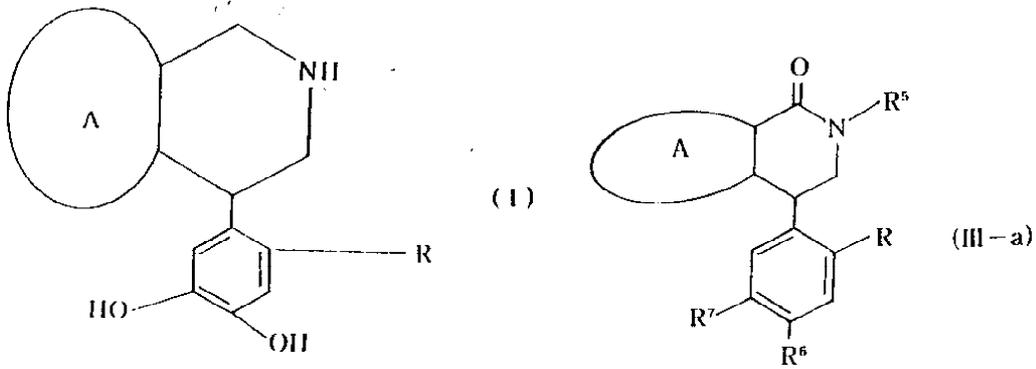
활성 성분으로서 제1항에서 정의한 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 신장 혈관 확장제로서 유용한 약제학적 조성물.

**청구항 7**

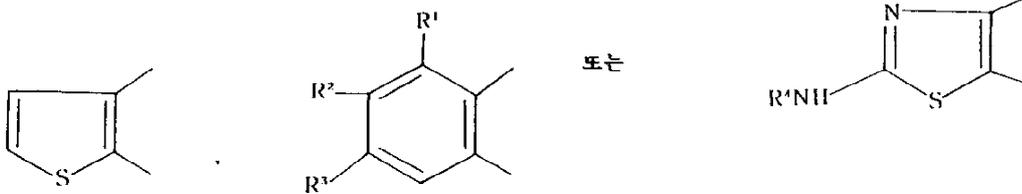
제1항에 있어서, 7,8-디하이드록시-4-(3,4-디하이드록시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린의 광학 이성체인 화합물.

**청구항 8**

일반식(III-a)의 카보닐 화합물을 환원시킨 다음, 존재할 수 있는 보호 그룹을 제거함을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



상기 식에서,  $\textcircled{A}$ 는 일반식



의 그룹이고,  $R^1$ 은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급 아실아미노이고,  $R^2$ 은 수소, 저급 알킬, 하이드록실, 할로겐, 아미노 또는 저급 알킬설포닐아미노이며,  $R^3$ 은 수소, 저급 알킬 또는 하이드록실이며,  $R^4$ 은 수소원자 또는 저급 알킬설포닐이며,  $R$ 은 수소 또는 할로겐이고,  $R^6$  및  $R^7$ 은 보호되거나 보호되지 않은 하이드록실 그룹이고  $R^5$ 는 수소원자이거나 질소원자에 대한 보호 그룹이고, 단,  $R^1$ 이 하이드록실 경우,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R$ 은 모두 수소일 수 없으며,  $R$ 이 수소인 경우,  $A$

는 가 아니다.