

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년08월02일
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	(11) 등록번호	10-0608428
<i>A61K 31/445</i> (2006.01)	(24) 등록일자	2006년07월26일

(21) 출원번호	10-2004-7010200	(65) 공개번호	10-2004-0077695
(22) 출원일자	2004년06월26일	(43) 공개일자	2004년09월06일
번역문 제출일자	2004년06월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/014685	(87) 국제공개번호	WO 2003/055881
국제출원일자	2002년12월20일	국제공개일자	2003년07월10일

(30) 우선권주장 01130882.2 2001년12월27일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 고비루카클라우디오
 미국 체하-4104 오버빌 로락 슈트라세 14

 뤼버스토마스
 독일 79540 로어라흐 탈백 10아

 마테이파트리치오
 스위스 체하-4125 리헨 도에른리백 33

 나르키지엔로베르
 프랑스 에프-68870 바르텐에임 뤼 드 라 가르 9

 위스피에르샤를
 스위스 체하-4106 테르빌 임 호파커 15

(74) 대리인 김창세

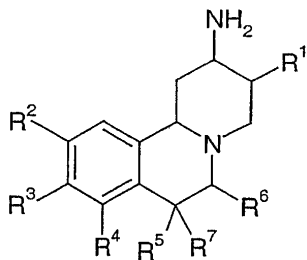
심사관 : 김경미

(54) D P P-IV 억제제로서의 피리도[2,1-a]아이소퀴놀린 유도체

요약

본 발명은 R¹, R², R³, R⁴, F⁵ 및 R⁶이 명세서 및 청구의 범위에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 상기 화합물은 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 및 손상된 포도당 내성과 같은 DPP-IV와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

화학식 I

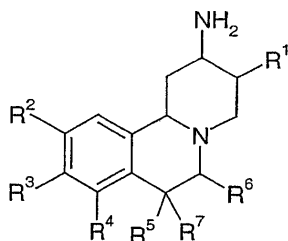


명세서

기술분야

본 발명은 신규한 피리도[2,1-a]아이소퀴놀린 유도체, 그의 제조 방법 및 약제로서의 그의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R¹은 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 치환된 저급 알킬이고;

R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 저급 알켄일이고, 여기서 저급 알킬, 저급 알콕시 및 저급 알켄일은 저급 알콕시카보닐, 아릴 또는 헤테로사이클릴로 임의적으로 치환될 수 있으며;

R⁵는 수소, 불소, 저급 알킬 또는 아릴이고;

R⁶은 수소, 저급 알킬 또는 하이드록시-저급 알킬이거나, 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성하고;

R⁷은 수소, 불소 또는 저급 알킬이다.

배경기술

효소 다이펩티딜 펩티다제 IV(EC.3.4.14.5, 이후 DPP-IV라 약칭함)는 몇몇 호르몬의 활성 조절에 관계된다. 특히 DPP-IV는 인슐린 생성 및 분비의 가장 유력한 자극자 중 하나인 펩타이드 1(GLP-1)과 같은 글루카곤을 효율적이고 신속하게 분해한다. DPP-IV의 억제제는 내생적 GLP-1의 효과를 증대시키고, 혈장 인슐린 농도를 더 높게 한다. 손상된 포도당 내성 및 2형 당뇨병을 앓는 환자에 있어서, 혈장 인슐린 농도가 더 높으면 위험한 고혈당이 완화되므로 조직 손상의 위험을 감소시킬 수 있다. 결론적으로, DPP-IV 억제제는 손상된 포도당 내성 및 2형 당뇨병의 치료에 대한 약물 후보로서 제안되었다(예컨대, 빌하우어(Vilhauer), WO98/19998호). 의학적 용도를 개시하지 않고, 문헌[Buzas et al., Lab. Chim. Org. V, Fac. Sci., Orleans, Fr. Chim. Ther. (1992), 7(5), 404-7]에는 하기 실시예 41 및 42의 화합물의 합성이 기술되어 있다.

본 발명자들은 매우 효과적으로 혈장 포도당 수준을 낮추는 신규한 DPP-IV 억제제를 발견했다. 결론적으로, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 및/또는 손상된 포도당 내성 뿐만 아니라, DPP-IV에 의해 정상적으로 불활성

화되는 펩타이드의 작용의 증폭이 치료적 이점을 제공하게 되는 다른 상태의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 또한 볼병(Bowl disease), 궤양성 대장염, 크론병(Morbus Crohn), 비만 및/또는 대사 증후군의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 이노제로서 및 고혈압의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 예기치 않게도, 본 발명의 화합물은 당해 분야에 공지된 다른 DPP-IV 억제제에 비해 개선된 치료적 및 약학적 특성을, 예컨대 약물동력학 및 생체이용률과 관련하여 나타낸다.

발명의 상세한 설명

달리 지시되지 않은 한, 하기 정의는 본원 발명을 기술하는데 사용되는 다양한 용어의 의미 및 범위를 예시 및 정의하기 위해 제시된다.

본 명세서에서 "저급"이란 용어는 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 기를 의미하는데 사용된다.

"할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 염소를 지칭한다.

"알킬"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1 내지 16, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 10의 분지형 또는 직쇄형 1가 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다.

"저급-알킬"이란 용어는 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 분지형 또는 직쇄형 1가 알킬 라디칼을 지칭한다. 이 용어는 또한 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, 아이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 2-에틸부틸 등과 같은 라디칼로 예시된다.

"사이클로알킬"이란 용어는 탄소수 3 내지 6의 1가 카보사이클릭 라디칼을 지칭한다. 이 용어는 또한 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실과 같은 라디칼로 예시되고, 사이클로프로필이 바람직하다.

"알콕시"란 용어는 R'이 알킬인 R'-O- 기를 지칭한다. "저급-알콕시"란 용어는 R'이 저급-알킬인 R'-O- 기를 지칭한다. 저급-알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, 아이소부톡시 및 헥실옥시이고, 메톡시가 특히 바람직하다.

"저급 알콕시카보닐"이란 용어는 R'이 저급 알킬인 R'-O-C(O)- 기를 지칭한다.

"헤테로사이클릴"이란 용어는 추가의 질소 또는 산소 원자를 임의적으로 함유할 수 있는 5원 또는 6원 방향족 또는 포화 N-헤테로사이클릭 잔기를 지칭하고, 예컨대 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 모폴리노, 피페라지노, 피페리디노 또는 피롤리디노를 지칭하고, 바람직하게는 피리딜, 티아졸릴 또는 모폴리노이다. 상기 헤테로사이클릭 고리는 임의적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 사이아노, 아지도, 아미노, 다이-저급 알킬 아미노 또는 하이드록시로 독립적으로 1, 2 또는 3치환될 수 있다. 바람직한 치환체는 저급 알킬이고, 메틸이 바람직하다.

"아릴"이란 용어는 방향족 1가 모노- 또는 폴리카보사이클릭 라디칼, 예컨대 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐을 지칭하고, 이는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 사이아노, 아지도, 아미노, 다이-저급 알킬 아미노 또는 하이드록시로 임의적으로 1, 2 또는 3치환될 수 있다.

"헤테로아릴"이란 용어는 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택된(질소가 바람직) 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 불포화 방향족 1가 사이클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 잔기의 예는 피롤릴, 피리딘일 및 피리미딘일이고, 피롤릴 및 피리딘일이 바람직하다. 상기 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 할로젠, 아미노, 퍼플루오로-저급 알킬, 저급 알킬 또는 저급 알콕시로 1, 2 또는 3치환될 수 있다. "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 화학식 I의 화합물과 무기 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 폼산, 말레산, 아세트산, 푸마르산, 석신산, 타르타르산, 메탄설폰산, 살리실산, p-톨루엔설폰산 등과의, 생체에 무독성인 염을 포괄한다. 산과의 바람직한 염은 포메이트, 말레에이트, 시트레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 메탄설폰산염이고, 하이드로클로라이드가 특히 바람직하다.

한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 저급 알킬, 아릴, 또는 사이클로알킬 또는 아릴로 치환된 저급 알킬이고; R², R³ 및 R⁴가 서로 독립적으로 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 저급 알켄일이고, 여기서 저급 알킬, 저급 알콕시 및 저급

알켄일은 저급 알콕시카보닐, 아릴 또는 헤테로사이클릴로 임의적으로 치환될 수 있으며; R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴이거나, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성하는 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 저급 알킬, 페닐, 또는 사이클로알킬-저급 알킬이고; R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 저급 알콕시; 또는 아릴, 헤테로사이클릴 또는 저급 알콕시카보닐로 치환된 저급 알콕시인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. R^2 , R^3 및 R^4 에서 바람직한 아릴 잔기는 페닐, 또는 다이-저급 알킬 아미노 또는 사이아노로 치환된 페닐이다. R^2 , R^3 및 R^4 에서 바람직한 헤테로사이클릴 잔기는 모폴리노, 피리딜, 티아졸릴, 또는 저급 알킬로 치환된 티아졸릴이다. R^2 , R^3 및 R^4 에서 바람직한 저급 알콕시카보닐 잔기는 에톡시카보닐메톡시이다.

다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 저급 알킬, 페닐, 저급 알킬 또는 저급 알콕시로 치환된 페닐이거나, 또는 R^1 이 피롤릴 및 피리딘일과 같은 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬-저급 알킬이고; R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 저급 알콕시; 또는 아릴, 헤테로사이클릴 또는 저급 알콕시카보닐로 치환된 저급 알콕시이고; R^5 가 수소, 저급 알킬, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐으로 1 또는 2치환된 페닐이고; R^6 이 수소, 저급 알킬 또는 하이드록시-저급 알킬이거나; 또는 R^5 및 R^6 이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5원 또는 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성하고; R^7 이 수소 또는 저급 알킬인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

한 실시양태에서, 잔기 R^1 은 저급 알킬, 또는 사이클로알킬로, 바람직하게는 사이클로프로필로 치환된 저급 알킬이다. 바람직한 저급 알킬 잔기 R^1 은 n-프로필, n-부틸, 아이소부틸, 3-메틸부틸 및 2-에틸부틸이고, n-프로필, n-부틸 및 3-메틸부틸이 가장 바람직하다. 사이클로알킬로 치환된 바람직한 저급 알킬은 사이클로프로필메틸이다.

다른 실시양태에서, R^1 은 아릴, 바람직하게는 페닐이다. 아릴 잔기 R^1 은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 하이드록시로, 바람직하게는 저급 알킬 또는 저급 알콕시로 1, 2 또는 3치환될 수 있다. 바람직하게는, 아릴 잔기 R^1 은 치환되지 않는다.

또 다른 실시양태에서, R^1 은 피리딘일, 피리미딘일 및 피롤릴로부터 선택된 헤테로아릴 잔기이다. 바람직한 헤테로아릴 잔기 R^1 은 피리딘일 또는 피롤릴이다. 상기 헤테로아릴 잔기 R^1 은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 저급 알킬 또는 저급 알콕시로 1, 2 또는 3치환될 수 있다. 바람직하게는, 헤테로아릴 잔기 R^1 은 치환되지 않는다.

가장 바람직한 R^1 은 저급 알킬, 바람직하게는 n-부틸, 또는 미치환 페닐이다.

한 바람직한 실시양태에서, 잔기 R^2 는 저급 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 수소 또는 하이드록시이다. 가장 바람직한 잔기 R^2 는 메톡시이다.

다른 바람직한 실시양태에서, 잔기 R^3 은 저급 알콕시(메톡시, 에톡시, 프로폭시, n-부톡시 및 아이소부톡시가 바람직함), 수소, 하이드록시; 또는 아릴, 헤테로사이클릴 또는 저급 알콕시카보닐로 치환된 저급 알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시이다. R^3 에서 바람직한 아릴 치환체는 미치환 페닐, 또는 다이-저급 알킬 아미노(바람직하게는 다이메틸아미노) 또는 사이아노로 1치환된 페닐이다. R^3 에서 가장 바람직한 아릴 치환체는 미치환 페닐이다.

더욱 바람직한 잔기 R^3 은 저급 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 수소 또는 하이드록시이다. 가장 바람직한 잔기 R^3 은 메톡시 또는 하이드록시이고, 메톡시가 특히 바람직하다.

다른 바람직한 실시양태에서, 잔기 R^4 는 저급 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 수소 또는 하이드록시이다. 가장 바람직한 잔기 R^4 는 수소이다.

한 실시양태에서, R⁵는 수소, 저급 알킬(메틸이 바람직함) 또는 아릴이다. 바람직한 아릴 잔기 R⁵는 미치환 페닐 또는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로젠으로 1, 2 또는 3치환된 페닐이다. 가장 바람직한 아릴 잔기 R⁵는 미치환 페닐이다.

다른 실시양태에서, R⁶은 수소, 저급 알킬(메틸이 바람직함), 또는 하이드록시-저급 알킬(2-하이드록시-에틸이 바람직함)이다. 바람직하게는 R⁶은 수소이다.

또 다른 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶은 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성한다.

한 실시양태에서, R⁷은 수소이고, 다른 실시양태에서 R⁷은 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

화학식 I의 화합물은 본 발명의 바람직한 실시양태를 대표하며 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염도 또한 개별적으로 본 발명의 바람직한 실시양태를 대표한다.

화학식 I의 바람직한 화합물은

rac-9,10-다이메톡시-3β-프로필-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a] 아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3β-프로필-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2β-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2β-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올,

rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올, 및

rac-9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

또한, 화학식 I의 바람직한 화합물은

rac-9,10-다이메톡시-3β-피롤-1-일-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,
 rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,
 rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,
 rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),
 rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),
 rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),
 rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),
 rac-9,10-다이메톡시-3β-피리딘-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),
 rac-9,10-다이메톡시-3β-피리딘-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),
 rac-4-(2β-아미노-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7β-일)-페놀,
 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민,
 rac-3β-부틸-7β-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,
 rac-3β-부틸-7α-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,
 rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,
 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,
 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,
 rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,
 rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8α-일아민,
 rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6α-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-13b-메틸-2,3,4,4aβ,8,6,7,8,9,9a,13b-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11bα-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11bα-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11bα-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11bα-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

(6S)-(2-아미노-3-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-6-일)-메탄올,

rac-4-(2β-아미노-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-일)-페놀 하이드로클로라이드,

rac-4-(2β-아미노-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7β-일)-페놀 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7β-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7α-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3α-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7β-(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7β-(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6α-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민 하이드로클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 것, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 I의 추가로 바람직한 화합물은

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올, 및

rac-9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은

rac-9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 및

9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 I의 화합물의 가장 바람직한 화합물은

9,10-다이메톡시-3 α -페닐-1,3,4,6,7,11b α -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민,

9,10-다이메톡시-3 α -페닐-1,3,4,6,7,11b α -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민,

9,10-다이메톡시-3 β -페닐-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민, 및

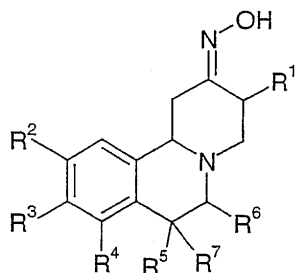
9,10-다이메톡시-3 β -페닐-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체의 형태로 또는 라세미체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 형태 모두를 포괄한다.

본 발명에서 화학식 I의 화합물이 생체내에서 모화합물로 다시 전환될 수 있는 유도체를 제공하도록 작용기에서 유도체화될 수 있다는 것을 알 것이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 옥사임을 환원시킨 후, 임의적으로 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 II



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 상기 정의된 바와 같다.

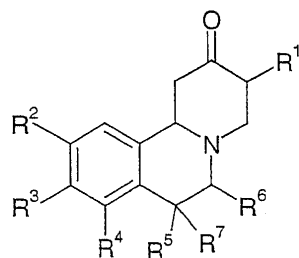
상기 화학식 II의 옥사임의 수소화는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응은 불활성 용매, 예컨대 에탄올중에서 약 20℃ 내지 80℃의 온도에서 라니(Raney) 니켈, 백금 또는 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 수행될 수 있다.

화학식 II의 화합물에서 하이드록시 기는 보호된 형태로, 예를 들어 벤질 에테르로서 존재할 수 있다. 상기 보호기는 당해 분야에 공지된 방법에 따라, 예컨대 벤질 에테르의 경우 촉매성 수소화에 의해 제거될 수 있다.

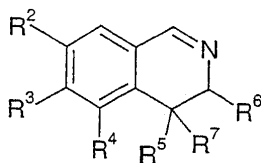
화학식 II의 옥사임은 당해 분야에 공지되어 있거나, 화학식 III의 케톤으로부터 출발하여 당해 분야에 공지되고 예시된 바와 같거나 그와 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

화학식 III의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물 또는 화학식 VI의 화합물과 반응시킴에 의해 제조될 수 있다.

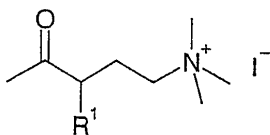
화학식 III



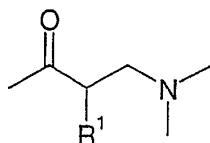
화학식 IV



화학식 V



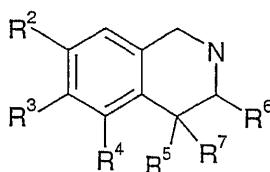
화학식 VI



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 IV의 화합물은 당해 분야에 공지되어 있거나, 화학식 VIII의 화합물을 당해 분야에 공지되고 예시된 바와 같거나 그와 유사한 방법에 따라 산화시킴으로써 제조될 수 있다:

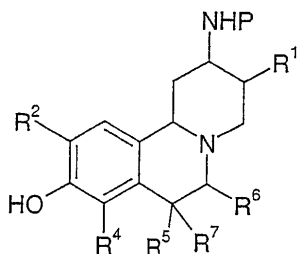
화학식 VIII



상기 식에서, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 상기 정의된 바와 같다.

다르게는, 화학식 VII의 화합물을 트라이페닐포스핀 및 다이-*t*-부틸 아조다йка복실레이트의 존재하에 알콜 R-OH와 반응시킨 후 탈보호시킬 수 있다:

화학식 VII



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 상기 정의된 바와 같고 P는 아미노 보호기를 나타내고, R은 아릴, 헤테로아릴, 클릴 또는 저급 알콕시카보닐로 치환된 저급 알킬이다.

다르게는, R¹이 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물은 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷이 상기 정의된 바와 같고 R¹이 수소(R¹=H)인 화학식 III의 화합물을 팔라듐 아세테이트 또는 테트라키스-트라이페닐포스핀 팔라듐 착물과 같은 팔라듐 촉매, 트라이-*tert*-부틸포스핀 또는 다른 포스핀과 같은 리간드, 및 나트륨 *tert*-부톡사이드와 같은 염기의 존재하에 테트라하이드로퓨란과 같은 불활성 용매중에서 20 내지 100°C의 온화한 온도에서 각각 아릴 할로게나이드 또는 헤테로아릴 할

로게나이드 R-X(여기서, R은 아릴 또는 헤테로아릴이고 X는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드 또는 트라이플레이트임)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다(문헌[J.M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370] 및 문헌[M. Kawatsura and J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473-1478]에 기술된 방법과 유사하게).

바람직한 아미노 보호기는 t-부틸옥시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Z) 및 9-플루오렌일메틸옥시카보닐(Fmoc)이고, t-부틸옥시카보닐(Boc)가 특히 바람직하다. 탈보호는 당해 분야에 공지된 방법으로 수행될 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 방법에 따라 제조되는 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

전술된 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 DPP-IV와 연관된 질병, 예를 들어 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 볼병, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사 증후군, 특히 비인슐린 의존 당뇨병 및/또는 손상된 포도당 내성의 치료 및/또는 예방용 약제로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 이노제로서 또는 고혈압의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다.

따라서 본 발명은 또한 상기 정의된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 아주반트를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 치료 활성 물질, 특히 DPP-IV와 연관된 질병, 예를 들어 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 볼병, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사 증후군의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 물질로서 사용하기 위한, 바람직하게는 비인슐린 의존 당뇨병 및/또는 손상된 포도당 내성의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이노제로서 사용하기 위한, 또는 고혈압의 치료 및/또는 예방용 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화합물을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, DPP-IV와 연관된 질병, 예를 들어 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 볼병, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사 증후군의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 비인슐린 의존 당뇨병 및/또는 손상된 포도당 내성의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 질병이 고혈압이거나 또는 이노제가 유리한 효과를 갖게 되는 상기 정의된 바와 같은 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 DPP-IV와 연관된 질병, 예를 들어 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 볼병, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사 증후군의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 비인슐린 의존 당뇨병 및/또는 손상된 포도당 내성의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 질병이 고혈압인 상기 정의된 바와 같은 용도 또는 이노제로서의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 DPP-IV와 연관된 질병, 예를 들어 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 볼병, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사 증후군의 치료 및/또는 예방, 바람직하게는 비인슐린 의존 당뇨병 및/또는 손상된 포도당 내성의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 약제는 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함한다. 또한, 본 발명은 질병이 고혈압인 상기 정의된 바와 같은 용도 또는 이노제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

상기 정의된 바와 같은 방법 및 용도의 맥락에서, 하기 질병이 바람직한 양태에 관련된다: 당뇨병, 특히 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 비만, 및/또는 대사 증후군, 바람직하게는 비인슐린 의존 당뇨병 및/또는 손상된 포도당 내성.

화학식 I의 화합물은 하기에 제공된 방법, 실시예에 제공된 방법 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 개별 반응 단계를 위한 적절한 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 출발 물질은 상업적으로 구입가능하거나, 또는 다음에 제공되거나 실시예에 제공된 방법, 또는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

하기 시험은 화학식 I의 화합물의 활성을 결정하기 위해 수행되었다.

DPP-IV 억제제의 활성은 인간 혈장 풀(pool)로부터 유도된 천연 인간 DPP-IV로, 또는 재조합 인간 DPP-IV로 시험하였다. 상이한 공여자로부터의 인간 시트레이트 혈장을 풀링(pooling)하고, 멸균 조건하에 0.2미크론 멤브레인을 통해 여과하고 1ml 분량을 충격 동결시키고 사용할 때까지 -120℃에서 보관했다. 100μl의 전체 검정 체적중에 비색(colorimetric) DPP-IV 검정에서 인간 혈장 5 내지 10μl, 형광 검정에서 인간 혈장 1.0μl를 효소원으로서 사용한다. N-말단 및 트랜스멤

브레인 도메인에 대해 한정된 아미노산 31- 내지 766의 인간 DPP-IV 서열의 cDNA를 피치아 파스토리스(pichia pastoris) 내로 클로닝한다. 인간 DPP-IV를 배양 매질로부터 크기 배제 및 음이온 및 양이온 크로마토그래피를 포함하는 통상적인 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 발현 및 정제시킨다. 쿠마시 블루(Coomassie blue) SDS-PAGE의 최종 효소 제제의 순도는 95%보다 크다. 100 μ l의 전체 검정 체적중에 비색 DPP-IV 검정에서 rec.-h DPP-IV 20 ng 및 형광 검정에서 rec-h DPP-IV 2 ng을 효소원으로서 사용한다.

형광유전자(fluorogenic) 검정에서 Ala-Pro-7-아미도-4-트라이플루오로메틸쿠마린(칼바이오켄(Calbiochem) 제 125510호)을 기질로서 사용한다. 10% DMF/H₂O중의 20mM 스톱 용액을 사용할 때까지 -20℃에서 보관한다. IC₅₀ 결정에서 50 μ M의 최종 기질 농도를 사용한다. K_m, V_{max}, K_i와 같은 동력학 파라미터를 결정하기 위한 검정에서, 기질 농도는 10 μ M 내지 500 μ M 사이에서 변화한다.

비색 검정에서 H-Ala-Pro-pNA.HCl(바켄(Bachem) L-1115)을 기질로서 사용한다. 10% MeOH/H₂O중의 10mM 스톱 용액을 사용할 때까지 -20℃에서 보관한다. IC₅₀ 결정에서 200 μ M의 최종 기질 농도를 사용한다. K_m, V_{max}, K_i와 같은 동력학 파라미터를 결정하기 위한 검정에서, 기질 농도는 100 μ M 내지 2000 μ M 사이에서 변화한다.

400nm의 여기 파장 및 505nm의 방출 파장에서 연속적으로 15초마다 10분 내지 30분 동안 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 발광(Luminescence) 분광계 LS 50B에서 형광을 검출하였다. 초기 속도 상수를 최량 적합 선형 회귀법에 의해 계산하였다.

비색 기질로부터 유리된 pNA의 흡수는 연속적으로 2분 마다 30 내지 120분 동안 405nm에서 팩커드 스펙트라카운트(Packard SpectraCount)에서 검출했다. 초기 속도 상수를 최량 적합 선형 회귀법에 의해 계산하였다.

DPP-IV 활성 검정을 96웰 플레이트에서 37℃에서 100 μ l의 전체 검정 체적중에서 수행했다. 검정 완충액은 0.1mg/ml BSA 및 100mM NaCl을 함유하는 pH 7.8의 50mM Tris/HCl로 구성된다. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해시키고, 10% DMSO/H₂O중에 목적하는 농도로 희석시킨다. 검정물중의 최종 DMSO 농도는 1%(v/v)이다. 이 농도에서 DMSO에 의한 효소 불활성화도는 5% 미만이다. 화합물을 효소와 함께 예비향온처리하거나(37℃에서 10분) 하지 않는다. 기질을 적용한 즉시 혼합하여 효소 반응을 시작한다.

시험 화합물의 IC₅₀ 결정을 5가지 이상의 상이한 화합물 농도의 DPP-IV 억제에 비선형 최량 적합 회귀법에 의해 계산한다. 효소 반응의 동력학적 파라미터를 5가지 이상의 상이한 기질 농도 및 5가지 이상의 상이한 시험 화합물 농도에서 계산한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 표에 나타낸 바와 같이 1nM 내지 10 μ M, 더욱 바람직하게는 1 내지 100nM의 IC₅₀ 값을 나타낸다.

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

화학식 I의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 장관, 장관외 또는 국소 투여를 위한 약학 제제의 형태의 약제로서 사용될 수 있다. 이들은 예를 들어 경구적으로, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로, 직장으로, 예컨대 좌약의 형태로, 장관외적으로, 예컨대 주사 용액 또는 주입 용액의 형태로, 또는 국소적으로, 예컨대 연고, 크림 또는 오일의 형태로 투여될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다.

약학 제제의 제조는 상기 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을, 임의적으로 다른 치료적으로 가치 있는 물질과 조합하여 적당한 무독성 불활성의 치료적으로 양립가능한 고체 또는 액체 담체 물질 및 바라는 경우 통상의 약학 아조반트와 함께 본초학적 투여 형태가 되도록 함으로써 당해 분야의 숙련자에게 친숙한 방법으로 수행될 수 있다.

적당한 담체 물질은 무기 담체 물질 뿐만 아니라 유기 담체 물질이다. 따라서, 예를 들어, 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염이 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체 물질로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체 물질은 예를 들어 야채유, 왁스, 지방 및 반고체 및 액체 폴리올(그러나, 활성 성분의 성질에 따라서는 연질 젤라틴 캡슐의 경우 담체가 필요하지 않을 수도 있음)이다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체 물질은 예를 들어 물, 폴리올, 자당, 전화당 등이다. 주사 용액에 적합한 담체 물질은 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 야채유이다. 좌약에 적합한 담체 물질은 예를 들어 천연 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반고체 또는 액체 폴리올이다. 국소 제제에 적합한 담체 물질은 글리세라이드, 반합성 및 합성 글리세라이드, 수소화 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방 알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로즈 유도체이다.

통상의 안정화제, 보존제, 습윤 및 유화제, 컨시스턴시(consistency)-개선제, 풍미개선제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 가용화제, 착색제 및 마스킹제 및 산화방지제가 약학 아주반트로서 고려된다.

화학식 I의 화합물의 투여량은 제어될 질병, 환자의 연령 및 개별 상태 및 투여 방법에 따라 광범위한 한계 내에서 변할 수 있으며, 물론 각각의 특정한 경우에 개별 요건에 맞추어진다. 성인 환자에 대해서는 약 1 내지 1000mg, 특히 약 1 내지 100mg의 일일 투여량이 고려된다. 질병의 위중성 및 정밀한 약물동력학적 프로필에 따라, 화합물은 하나 또는 수개의 일일 투여 단위로, 예컨대 1 내지 3개의 투여 단위로 투여될 수 있다.

약학 제제는 편리하게는 화학식 I의 화합물을 약 1 내지 500mg, 바람직하게는 1 내지 100mg 함유한다.

하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기 위해 제공된다. 그러나, 이들은 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 한정하고자 하는 것이 아니다.

실시예

약어:

MS=질량 분광학, ISP=이온 분무(양의 이온), ESI(전자분무, 양의 이온)에 상응, b.p.=비점, m.p.=용점, aq.=수성, r.t.=실온.

실시예 1

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 및 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민

(i) 에탄올 70 ml중의 3,4-다이하이드로-6,7-다이메톡시-아이소퀴놀린 6.8 g의 용액을 (2-아세틸헥실)트라이메틸암모늄 아이오다이드 11.4 g으로 처리하고 환류하에 1.5시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물 70 ml중의 수산화칼륨 6.8 g의 용액으로 처리했다. 에탄올을 증발시키고 수용액을 다이클로로메탄 80 ml로 3회 추출했다. 조합된 유기 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 고체 적색 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하고(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 4:1) 아이소프로필 에테르로부터 결정화하였다. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 7.0 g을 수득했다. m.p.=117°C.

(ii) 물 50 ml 및 에탄올 20 ml중의 하이드록실아민 하이드로클로라이드 5.5 g의 용액을 N 수산화나트륨 용액 7.27 ml로 염기성화(pH 9)하고 에탄올 50 ml중의 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 3.35 g의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 45분 동안 45°C에서 교반하고, 반 농축시킨 후 0°C로 냉각했다. 침전된 생성물을 여과하고 에탄올/물(1:1)로 세척한 후, 물로 세척했다. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임 3.26 g을 수득했다. m.p.=143-145°C.

(iii) 에탄올 40 ml 및 물 40 ml중의 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임 1.5 g의 현탁액을 니켈-알루미늄 합금 1.25 g으로 처리하고 32% 수산화나트륨 수용액 4.935 ml를 적가한다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 철저히 교반한 후, 여과하고 에탄올/물(1:1)로 세척한다. 여액을 다이클로로메탄으로 2회 추출하고 조합된 유기 용액을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시킨다. 고체 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제한다(실리카 겔, 다이클로로메탄-메탄올/25% 수산화암모늄(0-16%))

. (a) rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 0.38 g을 수지로서(MS (ISP) 319.4 (M+ H)⁺) 및 (b) rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 0.45 g을 수지로서(MS (ISP) 319.4 (M+ H)⁺) 수득한다.

실시예 2-18

하기 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조한다:

2. rac-9,10-다이메톡시-3β-프로필-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 수지로서, MS (ISP) 305.3 (M+ H)⁺.
3. rac-9,10-다이메톡시-3β-프로필-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 수지로서, MS (ISP) 305.3 (M+ H)⁺.
4. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 수지로서, MS (ISP) 333.3 (M+ H)⁺.
5. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 수지로서, MS (ISP) 333.3 (M+ H)⁺.
6. rac-3β-(2-에틸-부틸)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 수지로서, MS (ISP) 347.5 (M+ H)⁺.
7. rac-3β-(2-에틸-부틸)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 수지로서, MS (ISP) 347.5 (M+ H)⁺.
8. rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 수지로서, MS (ISP) 317.3 (M+ H)⁺.
9. rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 수지로서, MS (ISP) 317.3 (M+ H)⁺.
10. rac-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2β-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 수지로서, MS (ISP) 347.5 (M+ H)⁺.
11. rac-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 오일로서, MS (ISP) 359.2 (M+ H)⁺.
12. rac-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 오일로서, MS (ISP) 359.2 (M+ H)⁺.
13. rac-3β-부틸-8,9-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민, 수지로서, MS (ISP) 319.5 (M+ H)⁺.
14. rac-3β-부틸-8,9-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, MS (ISP) 319.5 (M+ H)⁺.
15. rac-2β-아미노-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-10-올, 오일로서, MS (ISP) 305.3 (M+ H)⁺.

16. rac-2 α -아미노-3 β -부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-10-올, MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.

17. rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 β -일 아민, 고체로서, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

18. rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 α -일 아민, 오일로서, MS (ISP) 373.5 (M+H)⁺.

전술되지 않은 실시예 1-18에 사용된 유리체(화학식 II 및 III의 화합물)는 하기에 기술된 절차에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

옥사임 유도체(화학식 II의 화합물)

하기 화합물을 실시예 1에서 전술된 rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임의 제조에 사용된 절차와 유사하게 제조한다:

rac-9,10-다이메톡시-3- β -(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, MS (ISP): 347.4 (M+H)⁺.

rac-3 β -(2-에틸-부틸)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, MS (ISP): 361.3 (M+H)⁺.

rac-3 β -사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=156-158°C.

rac-3 β -부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=155-159°C.

rac-7 β -부틸-1,3,4,6,7,13b β -헥사하이드로-피리도[1,2-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=140-144°C.

rac-3 β -부틸-8,9-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=148-150°C.

rac-3 β -부틸-10-하이드록시-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=118-120°C.

rac-7-부틸-11,12-다이메톡시-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-데카하이드로-피리도[1,2-f]페난트리딘-8-온 옥사임, m.p.=122-125°C.

케톤 유도체(화학식 III의 화합물)

하기 화합물을 실시예 1에서 전술된 rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 제조에 사용된 절차와 유사하게 제조한다:

rac-3 β -부틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, m.p.=95°C.

rac-3 β -부틸-8,9-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, m.p. =89-91°C.

rac-3 β -부틸-10-하이드록시-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, m.p.=136°C.

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8-온, m.p.=157°C.

rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온.

에탄올 10 ml중의 3,4-다이하이드로-6,7-다이메톡시-아이소퀴놀린 3 g의 용액에 3-[(다이메틸아미노)메틸]-4-사이클로프로필-2-부탄온 2.45 g을 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반했다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고 헥산으로부터 재결정화했다. rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 2.6 g을 수득했다. m.p.=99-101°C.

상기 사용된 유리체인 rac-3-사이클로프로필메틸-4-다이메틸아미노-부탄-2-온(화학식 VI의 화합물)은 다음에 기술된 절차에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

(i) 에틸 3-옥소-부티레이트 36.2 g을 실온에서 교반하면서 실온에서 에탄올 160 ml중의 나트륨 7 g의 용액에 적가한다. 이후, (브로모메틸)-사이클로프로판 45.1 g을 첨가하고 혼합물을 환류하에 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 500 ml에 붓고 다이에틸에테르로 3회 추출한다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 용매를 증발시키고 잔사를 증류한다. 에틸 2-아세틸-사이클로프로필프로피오네이트 38.9 g을 수득한다. b.p.=35-36°C/0.3 mbar.

(ii) 물 30 ml중의 수산화칼륨 3.9 g의 용액을 실온에서 에틸 2-아세틸-사이클로프로필프로피오네이트 11.6 g의 용액에 첨가한다. 4시간 동안 실온에서 교반한 후 혼합물을 진한 염산 약 5.2 ml로 중화시킨 후 디메틸아민-하이드로클로라이드 5.16 g 및 36.5% 폼알데하이드-용액 4.82 ml를 첨가한다. 이후 진한 염산 5.24 ml를 1시간 동안 실온에서 교반하면서 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 동일한 온도에서 교반하고 다이에틸에테르로 2회 추출한다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 용매를 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하고(실리카 겔, 다이클로로메탄-메탄올/25% 수산화암모늄 (0-10%)) 이어서 증류한다(Kugelrohr). rac-3-사이클로프로필메틸-4-다이메틸아미노-부탄-2-온 2.9 g을 수득한다. b.p.=95°C/11 mbar.

실시예 19

에탄올 40 ml중의 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 380 mg의 용액에 에탄올중 염산의 포화 용액 2 ml를 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 고체를 여과한다. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2) 381 mg을 수득한다. MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.

실시예 20-42

하기 화합물을 실시예 19와 유사하게 제조한다:

20. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2), MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.

21. rac-9,10-다이메톡시-3β-프로필-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=282-288°C, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺.

22. rac-9,10-다이메톡시-3β-프로필-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=270-275°C dec., MS (ISP) 305.3 (M+H)⁺.

23. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 333.3 (M+H)⁺.

24. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 333.4 (M+H)⁺.

25. rac-3β-(2-에틸-부틸)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 347.5 (M+ H)⁺.
26. rac-3β-(2-에틸-부틸)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 347.4 (M+ H)⁺.
27. rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 317.3 (M+ H)⁺.
28. rac-3β-사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=197-210℃, MS (ISP) 317.3 (M+ H)⁺.
29. rac-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2), m.p.=197-210℃, MS (ISP) 289.3 (M+ H)⁺.
30. rac-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2), 고체로서, MS (ISP) 259.3 (M+ H)⁺.
31. rac-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2), 고체로서, MS (ISP) 259.2 (M+ H)⁺.
32. rac-3β-부틸-8,9-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=116-120℃, MS (ISP) 319.5 (M+ H)⁺.
33. rac-3β-부틸-8,9-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=260-265℃, MS (ISP) 319.5 (M+ H)⁺.
34. rac-2β-아미노-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-10-올 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=295-299℃, MS (ISP) 305.4 (M+ H)⁺.
35. rac-2α-아미노-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-10-올 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=322-324℃, MS (ISP) 305.4 (M+ H)⁺.
36. rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2), m.p.=225-233℃, MS (ISP) 373.4 (M+ H)⁺.
37. rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=215-222℃, MS (ISP) 373.5 (M+ H)⁺.
38. rac-2β-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=230-237℃, MS (ISP) 305.5 (M+ H)⁺.
39. rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트(1:2), m.p.=230-250℃, MS (ISP) 305.5 (M+ H)⁺.
40. rac-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), MS (ISP) 289.3 (M+ H)⁺.

41. rac-3β-아이소부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2), MS (ISP) 319.4 (M+ H)⁺.

42. rac-3β-아이소부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), MS (ISP) 319.4 (M+ H)⁺.

실시예 43

에탄올 60 ml중의 rac-9-벤질옥시-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임 500 mg의 용액을 니켈-알루미늄 합금 1 g으로 처리하고 18시간 동안 실온에서 철저히 교반한다. 촉매를 여과하고, 에탄올/물(1:1)로 세척하고 여액을 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제한다(실리카 겔, 다이클로로메탄-메탄올/25% 수산화암모늄 (0-12%)). (a) rac-2β-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 0.08 g을 고체로서(MS (ISP) 305.4 (M+ H)⁺), 및 (b) rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 0.24 g을 고체로서(MS (ISP) 305.4 (M+ H)⁺) 수득한다.

실시예 43에서 사용된 유리체는 실시예 1에 기술된 바와 같은 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임 및 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 제조와 유사하게 제조된다:

rac-9-벤질옥시-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=148-149°C.

rac-9-벤질옥시-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, m.p.=118-119°C.

실시예 44 및 45

하기 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조했다:

44. rac-9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민, MS (ISP) 339.4 (M+ H)⁺.

45. rac-2α-아미노-3β-부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-8-올, 수지로서, MS (ISP) 305.4 (M+ H)⁺.

전술되지 않은 실시예 44 및 45에 사용된 유리체(화학식 II 및 III의 화합물)는 다음에 기술된 절차에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

옥사임 유도체 (화학식 II의 화합물)

하기 화합물을 상기 실시예 1에 기술된 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임의 제조를 위한 절차와 유사하게 제조한다:

rac-9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, m.p.=232-234°C.

케톤 유도체 (화학식 III의 화합물)

하기 화합물을 상기 실시예 1에 기술된 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 제조를 위한 절차와 유사하게 제조한다:

rac-9,10-다이메톡시-3 β -페닐-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, m.p.=232-234 $^{\circ}$ C.

3 β -부틸-8-하이드록시-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, m.p.=232-234 $^{\circ}$ C.

실시예 46

48% HBr 수용액 23 ml중의 rac-3 β -부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 4.82 g의 혼합물을 7시간 동안 환류 하에 교반한다. 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각하고 20% NH₄OH 수용액을 첨가하여 pH=9에 도달하게 한 다음 포화될 때까지 NaCl을 첨가한다. 생성물을 다이클로로메탄으로 추출한다. 조합된 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄) 용매를 증발시켜 rac-2 α -아미노-3 β -부틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 4.80 g을 고체로서 수득한다. MS (ISP) 275.4 (M+H)⁺.

실시예 47

rac-3 β -부틸-9-페네틸옥시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 클로로하이드레이트 (1:2)

(i) 무수 DMF 36 ml중의 rac-2 α -아미노-3 β -부틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 4.50 g의 용액에 Et₃N(12.78 ml) 및 다이-t-부틸 다이카보네이트(4.44 g)를 첨가한다. 3시간 동안 교반한 후 물(180 ml)을 첨가하고 생성물을 에테르 3분량으로 추출한다. 조합된 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄) 용매를 증발시켜 조질 생성물을 수득하고 이를 크로마토그래피에 의해 정제한다(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 3:1 - 순수 에틸 아세테이트). rac-(3 β -부틸-9-하이드록시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일)-카밤산 tert-부틸 에스터 3.92 g을 고체로서 수득한다. m.p.=105 $^{\circ}$ C.

(ii) 다이클로로메탄(2.6 ml)중의 rac-(3 β -부틸-9-하이드록시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일)-카밤산 tert-부틸 에스터 100 mg, 페네틸 알콜(35 μ l) 및 폴리스티렌 수지상의 트라이페닐포스핀(222 mg, 3 mmol 트라이페닐-포스핀/g 수지)의 혼합물을 제조하고 다이-t-부틸 아조다이카복실레이트를 첨가한다. 혼합물을 18시간 동안 진탕시킨 후, 중합체를 여과하고 다이클로로메탄으로 세척하고 트라이플루오로아세트산(2 ml)을 첨가한다. 2시간 동안 교반한 후 포화 Na₂CO₃ 수용액을 첨가하여 산을 중화시킨다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄) 용매를 증발시킨다. 생성물을 에틸 아세테이트중의 1.5M HCl 용액으로부터 침전시켜 그의 다이하이드로클로라이드로서 단리시킨다. rac-3 β -부틸-9-페네틸옥시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 클로로하이드레이트(1:2) 83 mg을 고체로서 수득한다. MS (IPS) 379.3 (M+H)⁺.

실시예 48-59

하기 화합물을 실시예 47과 유사하게 제조할 수 있다:

48. rac-3 β -부틸-9-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 303.4 (M+H)⁺.

49. rac-3 β -부틸-9-프로폭시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 317.4 (M+H)⁺.

50. rac-9-부톡시-3 β -부틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 다이하이드로클로라이드, 고체로서, MS (ISP) 331.4 (M+H)⁺.

51. rac-3 β -부틸-9-아이소부톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 331.4 (M+H)⁺.

52. rac-9-벤질옥시-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 365.4 (M+H)⁺.

53. rac-3β-부틸-9-[2-(4-다이메틸아미노-페닐)-에톡시]-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 422.5 (M+H)⁺.

54. rac-4-[2-(2α-아미노-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-일옥시)-에틸]-벤조나이트릴 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 404.6 (M+H)⁺.

55. rac-3β-부틸-9-[2-(4-메틸-티아졸-5-일)-에톡시]-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 400.6 (M+H)⁺.

56. rac-3β-부틸-9-(피리딘-3-일메톡시)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 366.4 (M+H)⁺.

57. rac-3β-부틸-9-(피리딘-2-일메톡시)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 트라이하이드로클로라이드, 고체로서, MS (ISP) 366.3 (M+H)⁺.

58. rac-(2α-아미노-3β-부틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-일옥시)-아세트산 에틸 에스터 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 361.4 (M+H)⁺.

59. rac-3β-부틸-9-(2-모폴린-4-일-에톡시)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2), 고체로서, MS (ISP) 388.4 (M+H)⁺.

실시예 60

rac-9,10-다이메톡시-3β-피롤-1-일-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민

(i) 2-아미노-9,10-다이메톡시-1,6,7,11b-테트라하이드로-4H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-3-카복실산 에틸 에스터

사이클로헥산(340 mL)중의 3-(1-에톡시카보닐메틸-6,7-다이메톡시-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일)-프로피온산 에틸 에스터(*Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 119; 17.1 g, 45.0 mmol)의 용액을 나트륨 에틸레이트(9.67 g, 135 mmol)로 처리하고 오일욕에서 가열하였으며, 반응 동안 형성된 에탄올을 30분에 걸쳐 증류에 의해 제거하고, 그 동안 반응 체적을 일정하게 유지하기 위해 추가의 사이클로헥산을 첨가했다. 냉각시킨 후 반응 혼합물을 아세트산으로 중화시키고 농축했다. 잔사를 다이클로로메탄/물 1:1에 용해시키고 진한 수산화암모늄 용액으로 pH 10이 되도록 했다. 유기 층을 분리시키고, 건조시키고(MgSO₄), 증발시켰다. 잔사를 메탄올(270 mL)에 용해시키고 암모늄 아세테이트(42.3 g, 548 mmol)를 첨가했다. r.t.에서 90분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시키고 잔사를 다이클로로메탄과 1M 수산화나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 증발시키고, 크로마토그래피하여(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97.5:2.5:0.25) 표제 화합물(9.90 g, 66%)을 수득했다. 밝은 황색 고체, MS (ISP) 333.2 (M+H)⁺.

(ii) rac-3α-tert-부톡시카보닐아미노-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-카복실산 에틸 에스터

트라이플루오로아세트산(18 mL)을 0℃에서 테트라하이드로퓨란(9 mL)중의 2-아미노-9,10-다이메톡시-1,6,7,11b-테트라하이드로-4H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-3-카복실산 에틸 에스터(1.00 g, 3.01 mmol)의 용액에 첨가한 후, 30분 후에 균질 용액을 나트륨 보로하이드라이드(237 mg, 6.02 mmol)로 처리하고 추가로 45분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2M 수산화나트륨 수용액에 붓고 다이클로로메탄으로 추출했다. 유기 층을 건조시키고(MgSO₄) 증발시켰다. 잔사를 다이

클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이-tert-부틸-다이카보네이트(711 mg, 319 mmol)를 첨가하고, 용액을 r.t.에서 16 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피하여(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5:2.5:0.25) 표제 화합물 (1.14 g, 87%)을 제조했다. 밝은 황색 고체, MS (ISP) 435.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(iii) rac-(2 α -tert-부톡시카보닐아미노-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-3 β -일)-카밤산 벤질 에스터

테트라하이드로퓨란(10 mL)중의 rac-2 α -tert-부톡시카보닐아미노-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-3 β -카복실산 에틸 에스터(1.00 g, 2.30 mmol)의 용액을 1M 수산화나트륨 수용액 (2.30 mL, 2.30 mmol)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 r.t.에서 교반했다. 16시간 후, 1M 수산화나트륨 수용액(0.23 mL, 0.23 mmol)의 다른 분량을 첨가하고, 4시간 동안 계속 교반했다. 이후 용매를 증발시키고, 잔사를 톨루엔(50 mL)중에서 2회 현탁시키고 농축하여 남은 물을 공비적으로 제거했다. 잔사를 톨루엔(20 mL)에 현탁시키고 다이페닐포스포릴 아자이드(669 mg, 2.30 mmol) 및 트라이에틸아민(234 mg, 2.30 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반한 후, 80℃에서 45분 동안 가열하고, 이후 벤질 알콜(374 mg, 3.47 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 72시간 동안 가열했다. 냉각하고 다이클로로메탄과 물 사이에 분배시킨 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피하여(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.25) 표제 화합물(278 mg, 24%)을 제조했다. 백색 고체, MS (ISP) 512.5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(iv) rac-(3b-아미노-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일)-카밤산 tert-부틸 에스터

아세트산(10 mL)중의 rac-(2 α -tert-부톡시카보닐아미노-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-3 β -일)-카밤산 벤질 에스터(275 mg, 0.538 mmol)의 용액을 r.t. 및 대기압에서 팔라듐(활성탄상 10%, 15 mg)의 존재하에 수소화했다. 30분 후에, 용매를 증발시키고, 잔사를 톨루엔(20 mL)으로 처리하고, 현탁액을 농축하고 잔사를 진공중에서 건조시켜 표제 화합물(247 mg, 약 85%의 순도)을 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용했다. 밝은 황색 고체, MS (ISP) 378.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(v) rac-(9,10-다이메톡시-3 β -피롤-1-일-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일)-카밤산 tert-부틸 에스터

2,5-다이메톡시테트라하이드로퓨란(41 mg, 0.30 mmol)을 아세트산(1.2 mL, 21 mmol) 및 피리딘(0.76 mL, 9.5 mmol) 중의 rac-(3 β -아미노-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일)-카밤산 tert-부틸 에스터(120 mg, 0.27 mmol/85% 순도)의 용액에 첨가했다. 균질 용액을 100℃에서 105분 동안 가열한 후 증발시키고, 잔사를 크로마토그래피하여(SiO_2 , 헵탄/에틸 아세테이트 구배) 표제 화합물(87 mg, 75%)을 수득했다. 백색 고체, MS (ISP) 428.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(vi) rac-9,10-다이메톡시-3 β -피롤-1-일-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민

rac-(9,10-다이메톡시-3 β -피롤-1-일-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일)-카밤산 tert-부틸 에스터(86 mg, 0.20 mmol)를 염화수소 용액(다이옥세인중 4M, 1 mL)에 용해시키고, r.t.에서 1시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피하여(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.25) 표제 화합물(58 mg, 88%)을 제조했다. 백색 고체, MS (ISP) 328.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 61 및 62

하기 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조한다:

60. rac-9,10-다이메톡시-3 β -p-톨릴-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민, 황색 분말로서, MS (ISP) 353.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

61. rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민, 누르스름한 분말로서, MS (ISP) 353.3 (M+ H)⁺.

전술되지 않은 실시예 61 및 62에 사용된 유리체(화학식 II, III 및 VI의 화합물)은 다음에 기술된 절차에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

옥사임 유도체(화학식 II의 화합물)

하기 화합물을 상기 실시예 1에 기술된 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임의 제조를 위한 절차와 유사하게 제조한다:

rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, 누르스름한 분말로서, MS (ISP) 367.2 (M+ H)⁺.

케톤 유도체(화학식 III의 화합물)

하기 화합물을 상기 실시예 1에서 기술된 rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 제조를 위한 절차와 유사하게 제조한다:

rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, 회색이 도는 백색 분말로서, MS (ISP) 352.3 (M+ H)⁺.

암모늄 아이오다이드 유도체(화학식 V의 화합물)

MeOH(2 ml)중의 4-메틸페닐아세톤(3.01 g), 과라알데하이드(0.489 g) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드(1.49 g)의 혼합물을 환류하에 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물 20 ml로 희석시키고 생성물을 에테르 2분량으로 추출한다. 1M NaOH 수용액을 첨가한 후, 수성 층을 에테르 2분량 이상으로 추출한다. 조합된 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄) 용매를 증발시켜 4-다이메틸아미노-3-p-톨릴-부탄-2-온(화학식 VI의 화합물)을 누르스름한 액체로서 수득한다. MS (ISP) 206.2 (M+ H)⁺. 4-다이메틸아미노-3-p-톨릴-부탄-2-온을 AcOEt(17 ml)에 용해시키고 아이오도메탄(1.46)을 첨가한다. 1시간 후에 형성된 고체를 여과에 의해 수거하고, AcOEt로 세척하고 진공중에서 건조시킨다. 트라이메틸-(3-옥소-2-p-톨릴-부틸)-암모늄 아이오다이드 2.61 g을 회색이 도는 백색 고체로서 수득한다. MS (ISP) 220.3 M⁺.

실시예 63 및 64

(i) 팔라듐 아세테이트 21.5 mg, 나트륨 tert-부톡사이드 276 mg 및 트라이-tert-부틸포스핀 23 mg을 플라스크에 넣고, 이를 증발시키고 아르곤으로 3회 충전한다. 테트라하이드로퓨란 2 ml를 아르곤 하에 첨가한다. 이 용액에 테트라하이드로퓨란 1 ml에 용해된 4-브롬옥실렌 177 mg 및 rac-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-벤조[a]퀴놀린-2-온(D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962)) 250 mg을 첨가한다. 반응물을 실온에서 아르곤 하에 밤새 교반한다. 조질 반응물을 다이에틸 에테르로 희석시키고, 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시킨다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이에틸 에테르)에 의해 정제하여 rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 92.0 mg을 밝은 황색 고체로서 수득한다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=7.16-6.90 (m, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.93-3.71 (m, 8 H, 2 MeO+ 2 H), 3.40-3.36 (m, 1 H), 3.17-2.6 (m, 7 H), 2.4-2.2 (m, 6 H, 2 Ar-CH₃). MS (ISP): 366.2 (M+ H)⁺.

(ii) 에탄올 4 ml중의 rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 86 mg의 황색 현탁액에 나트륨 아세테이트 21.2 mg 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 18.0 mg을 첨가한다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한다. 물 4 ml 및 니켈-알루미늄 합금 150 mg을 첨가한다. 32% 수산화나트륨 수용액 0.7 ml를 적가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고 용액을 다이클로로메탄으로 3회 추출

한다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 용매를 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제한다(실리카 겔, 다이클로로-메탄/메탄올/포화 암모니아 수용액=97/3/0.3). 2종의 생성물이 수득된다. 이들을 독립적으로 다이클로로메탄에 용해시키고 고체가 침전될 때까지 포화 에테탈 염산 용액을 첨가한다.

63. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2)

표제 화합물 14.4 mg을 밝은 황색 고체로서 수득한다. 이 생성물은 크로마토그래피하는 동안 첫 번째로 용리된다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=7.17-6.95 (m, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H, MeO), 3.84 (s, 3 H, MeO), 3.6-2.2 (m, 17 H), 2.0-1.8 (m, 1 H). MS (ISP): 367.3 (M+H)⁺.

64. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2)

표제 화합물 39.5 mg을 밝은 황색 고체로서 수득한다. 이 생성물은 크로마토그래피 동안 두 번째로 용리된다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=7.15-6.99 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.83 (s, 3 H, MeO), 3.4-2.9 (m, 5 H), 2.7-2.2 (m, 12 H). MS (ISP): 367.3 (M+H)⁺.

실시예 65-68

하기 화합물을 실시예 63 및 64와 유사하게 제조한다:

65. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트(1:2).

표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득했다. 이 생성물은 크로마토그래피 동안 첫 번째로 용리된다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=7.29-7.24 (m, 1 H), 6.84-6.74 (m, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.94-3.82 (m, 10 H, 3 MeO+ 1 H), 3.60-2.36 (m., 10 H), 2.00-1.95 (m, 1 H). MS (ISP): 369.3 (M+H)⁺.

66. rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2).

표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득했다. 이 생성물은 크로마토그래피 동안 두 번째로 용리된다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=7.30-7.24 (m, 1 H), 6.89-6.79 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85-3.82 (m, 6 H, 2 MeO), 3.82 (m, 4 H, 1 MeO+ 1 H), 3.4-2.2 (m, 11 H). MS (ISP): 369.3 (M+H)⁺.

67. rac-9,10-다이메톡시-3β-피리딘-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2).

표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득한다. 이 생성물은 크로마토그래피 동안 첫 번째로 용리된다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=8.60-8.57 (m, 1 H), 7.68-7.63 (m, 1 H), 7.27-7.15 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.85-3.84 (m, 7 H, 2 MeO), 3.8-3.0 (m, 7 H), 2.8-2.6 (m, 1 H), 2.45-2.39 (m, 1 H), 2-1.92 (m, 1 H). MS (ISP): 340.3 (M+H)⁺.

68. rac-9,10-다이메톡시-3β-피리딘-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트(1:2).

표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득했다. 이 생성물은 크로마토그래피 동안 두 번째로 용리된다. ¹H NMR (CDCl₃): δ=8.63-8.61 (m, 1 H), 7.68-7.62 (m, 1 H), 7.26-7.16 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.87-3.80 (m, 7 H), 3.5-2.5 (m, 11 H). MS (ISP): 340.3 (M+H)⁺.

하기 화합물을 실시예 63 및 64에 상기 기술된 rac-9,10-다이메톡시-3 β -(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 제조에 사용된 절차와 유사하게 제조한다:

rac-9,10-다이메톡시-3 β -(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3): δ =7.43-6.56 (m, 5 H), 3.95-3.72 (m, 11 H, 3 MeO+ 2 H), 3.45-3.40 (m, 1 H), 3.2-2.6 (m, 8 H). MS (ISP): 368.3 (M+H) $^+$.

rac-9,10-다이메톡시-3 β -피리딘-2-일-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온을 옅은 지색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (CDCl_3): δ =8.38-8.35 (m, 1 H), 7.72-7.67 (m, 1 H), 7.07-6.96 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.93-3.75 (m, 8 H, 2 MeO+ 2 H), 3.65-3.60 (m, 1 H), 3.40-3.26 (m, 7 H). MS (ISP): 339.3 (M+H) $^+$.

실시예 69-81

하기 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조했다:

69. rac-4-(2 β -아미노-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7 β -일)-페놀, MS (ISP) 411.5 (M+H) $^+$.

70. rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민, MS (ISP) 333.4 (M+H) $^+$.

71. rac-3 β -부틸-7 β -(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민, MS (ISP) 429.6 (M+H) $^+$.

72. rac-3 β -부틸-7 α -(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민, MS (ISP) 429.6 (M+H) $^+$.

73. rac-3 β -부틸-7 β -(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민, MS (ISP) 455.6 (M+H) $^+$.

74. rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민, MS (ISP) 347.5 (M+H) $^+$.

75. rac-3,1-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민, MS (ISP) 347.5 (M+H) $^+$.

76. rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9aa,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 β -일아민, MS (ISP) 373.5 (M+H) $^+$.

77. rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9aa,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 α -일아민, MS (ISP) 373.5 (M+H) $^+$.

78. rac-3 β -부틸-7 α -(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6 α -메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민, MS (ISP) 411.5 (M+H) $^+$.

79. rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-13b-메틸-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 β -일아민, MS (ISP) 387.4 (M+H) $^+$.

80. rac-9,10-다이메톡시-3 α -페닐-1,3,4,6,7,11b α -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일 아민, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

81. rac-9,10-다이메톡시-3 α -페닐-1,3,4,6,7,11b α -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일 아민, MS (ISP) 339.4 (M+H)⁺.

옥사임 유도체(화학식 II의 화합물)

하기 화합물을 실시예 1에서 전술된 rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임의 제조에 사용된 절차와 유사하게 제조한다:

rac-3 α -부틸-9,10-다이메톡시-7 α -(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11b α -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, MS (ISP) 439.5 (M+H)⁺.

rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8-온 옥사임, MS (ISP) 439.5 (M+H)⁺.

rac-3-부틸-7-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 옥사임, MS (ISP) 483.5 (M+H)⁺.

케톤 유도체 (화학식 III의 화합물)

하기 화합물을 실시예 1에서 전술된 rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 제조에 사용된 절차와 유사하게 제조한다:

rac-3 β -부틸-7 β -(4-하이드록시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 410.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 332.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -부틸-7 β -(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 438.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -부틸-7 β -(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 454.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-7 β -(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 424.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 346.5 (M+H)⁺.

rac-7-부틸-11,12-다이메톡시-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-데카하이드로-피리도[1,2-f]페난트리딘-8-온, MS (ISP) 372.5 (M+H)⁺.

rac-3 β -부틸-7 α -(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6 α -메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온, MS (ISP) 467.5 (M+H)⁺.

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-13b-메틸-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a,13b-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8-온, MS (ISP) 386.5 (M+H)⁺.

다이하이드로아이소퀴놀린의 합성(화학식 IV의 화합물)

문헌[N. Sotomayor, E. Dominguez and E. Lete; Tetrahedron; 51; 12721 (1995)]과 유사.

rac-6,7-다이메톡시-4,4-다이메틸-3,4-다이하이드로-아이소퀴놀린

에탄올 100 ml중의 1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-다이메톡시-4,4-다이메틸-아이소퀴놀린 1.0 g을 요드 2.3 g 및 나트륨 아세테이트 0.49 g으로 처리하고 환류 하에 1시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고 10% 나트륨 티오설페이트-용액 30 ml를 첨가한다. 이후 혼합물을 물로 희석시키고 다이클로로메탄(2×100 ml)으로 추출한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공중에서 농축한다. 거품상의 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하여 (SiO₂, 다이클로로메탄-1% 메탄올중 암모니아, 0-12%) 표제 화합물을 누르스름한 오일(0.72 g)로서 수득한다. MS (ISP) 220.4 (M+H)⁺.

rac-4-(4-클로로-페닐)-6,7-다이메톡시-3,4-다이하이드로-아이소퀴놀린, MS (ISP) 302.3 (M+H)⁺.

rac-4-(3,4-다이메톡시-페닐)-6,7-다이메톡시-3,4-다이하이드로-아이소퀴놀린, MS (ISP) 328.4 (M+H)⁺.

rac-6,7-다이메톡시-4-(4-메톡시-페닐)-3,4-다이하이드로-아이소퀴놀린, MS (ISP) 298.4 (M+H)⁺.

rac-4a-(3,4-다이메톡시-페닐)-6,7-다이메톡시-3a-메틸-3,4-다이하이드로-아이소퀴놀린, MS (ISP) 342.3 (M+H)⁺.

rac-8,9-다이메톡시-10b-메틸-1,2,3,4,4a,10b-헥사하이드로-페난트리딘e, MS (ISP) 250.4 (M+H)⁺.

실시예 82-85

하기 거울상이성질 순수 아민을 실시예 1과 유사하게 상응하는 거울상이성질 순수 케톤으로부터 수득했다.

82. 9,10-다이메톡시-3a-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2a-일 아민, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

83. 9,10-다이메톡시-3a-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일 아민, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

84. 9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일 아민, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

85. 9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2a-일 아민, MS (ISP) 339.3 (M+H)⁺.

케톤 유도체(화학식 III의 화합물)

(-/트랜스)-9,10-다이메톡시-3-페닐-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온([α]_D²⁰=−46.3 (c 0.28, CHCl₃, λ=436 nm)) 및 (+/트랜스)-9,10-다이메톡시-3-페닐-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아

이소퀴놀린-2-온($[\alpha]_D^{20} = +44.8$ (c 0.28, CHCl_3 , $\lambda = 436 \text{ nm}$))을 상응하는 라세미성 혼합물 rac-9,10-다이메톡시-3-페닐-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온의 헵탄/EtOH/DEA(80/20/0.01 80 ml/분에서)로 용리되는 키라셀(Chiracel) OD(20 μm , 25 cm \times 5 cm)를 사용한 키랄 분리에 의해 수득하였다.

실시예 86

(6S)-(2-아미노-3-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-6-일)-메탄올을 (6S)-3-부틸-6-하이드록시메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온으로부터 실시예 1과 유사하게 수득했다.

(6S)-3-부틸-6-하이드록시메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온.

(i) 메탄올 8.5 ml중의 (S)-6,7-다이메톡시-3-tert-부틸다이메톡시실록시메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린(Y. Haraguchi, Kozima, S. Yamaguchi, R. Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7, 443) 1.4 g의 용액을 (2-아세틸헥실)트라이메틸암모늄 아이오다이드 1.37 g으로 처리하고 환류하에 4시간 동안 가열했다. 상기 시간 후에 추가로 (2-아세틸헥실)트라이메틸암모늄 아이오다이드 0.7 g을 첨가하고 반응 혼합물을 환류하에 추가로 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물 70 ml중의 수산화칼륨 0.76 g의 용액으로 처리한다. 에탄올을 증발시키고 수용액을 다이클로로메탄 15 ml로 3회 추출한다.

조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하여(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 0-100%) (6S)-3-부틸-3-하이드록시-6-tert-부틸다이메톡시실록시메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 1.95 g을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득한다. MS (ISP) 462.5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(ii) THF 13 ml중의 (6S)-3-부틸-3-하이드록시-6-tert-부틸다이메톡시-실록시메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 0.40 g의 용액에 0℃에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF중 1M) 용액 1.78 ml를 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 온도를 0-5℃로 유지시키면서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 빙냉수(49 ml)에 부은 후 에틸 아세테이트 30 ml로 2회 추출했다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공중에서 농축했다. 이후 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제하여(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 0-70%) (6S)-3-부틸-6-하이드록시메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-온 0.30 g을 수득했다. MS (ISP) 348.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 87-102

하기 화합물을 실시예 19와 유사하게 제조하였다:

87. rac-4-(2 β -아미노-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-일)-페놀 하이드로클로라이드, MS (ISP) 411.5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

88. rac-4-(2 β -아미노-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7 β -일)-페놀 하이드로클로라이드, MS (ISP) 411.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

89. rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 333.4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

90. rac-3 β -부틸-7 β -(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 429.6 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

91. rac-3 β -부틸-7 α -(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b, β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 429.6 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

92. rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 455.6 (M+ H)⁺.
93. rac-3α-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 455.6 (M+ H)⁺.
94. rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 455.6 (M+ H)⁺.
95. rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 455.6 (M+ H)⁺.
96. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7β-(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 425.5 (M+ H)⁺.
97. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7β-(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 425.5 (M+ H)⁺.
98. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 347.5 (M+ H)⁺.
99. rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 347.5 (M+ H)⁺.
100. rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 373.5 (M+ H)⁺.
101. rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8α-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 373.5 (M+ H)⁺.
102. rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6α-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민 하이드로클로라이드, MS (ISP) 411.5 (M+ H)⁺.

본초학적 실시예

실시예 A

하기 성분을 함유하는 필름 코팅된 정제를 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	정제 당	
핵:		
화학식 I의 화합물	10.0mg	200.0mg
미세결정질 셀룰로즈	23.5mg	43.5mg
함수 락토즈	60.0mg	70.0mg
포비돈 K30	12.5mg	15.0mg
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5mg	17.0mg
마그네슘 스테아레이트	1.5mg	4.5mg
(핵 중량)	120.0mg	350.0mg
필름 코팅:		
하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈	3.5mg	7.0mg
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8mg	1.6mg
활석	1.3mg	2.6mg
산화철(옐로우)	0.8mg	1.6mg
이산화티탄	0.8mg	1.6mg

활성 성분을 체질하고 미세결정질 셀룰로즈와 혼합하고 혼합물을 폴리비닐피롤리돈 수용액과 함께 과립화한다. 과립을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 압축시켜 각각 120 또는 350mg의 핵을 수득한다. 핵을 상기 필름 코팅의 수용액/현탁액으로 칠한다.

실시에 B

하기 성분을 함유하는 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	캡슐 당
화학식 I의 화합물	25.0mg
락토즈	150.0mg
옥수수 전분	20.0mg
활석	5.0mg

성분들을 체질하고 혼합하고 사이즈 2의 캡슐에 충전한다.

실시에 C

주사 용액은 하기 성분을 가질 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0mg
폴리에틸렌 글리콜 400	150.0mg
아세트산	q.s. ad pH 5.0
주사 용액용 물	ad 1.0 ml

활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사용 물(부분)의 혼합물에 용해시킨다. 아세트산으로 pH를 5.0으로 조정한다. 나머지 양의 물을 첨가함으로써 체적을 1.0ml로 조정한다. 용액을 여과하고, 적절한 오버리지(overage)를 사용하여 유리 병에 채우고 멸균한다.

실시에 D

하기 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

캡슐 내용물	
화학식 I의 화합물	5.0mg
황색 왁스	8.0mg
수소화 대두유	8.0mg
부분 수소화 식물 오일	34.0mg
대두유	110.0mg
캡슐 내용물의 중량	165.0mg
젤라틴 캡슐	
젤라틴	75.0mg
글리세롤 85%	32.0mg
카리온 83	8.0mg(건조 물질)
이산화티탄	0.4mg
산화철 옐로	1.1mg

활성 성분을 다른 성분의 따뜻한 용융물에 용해시키고 혼합물을 적당한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 채운다. 채워진 연질 젤라틴 캡슐을 통상의 절차에 따라 처리한다.

실시에 E

하기 성분을 함유하는 향낭(Sachet)을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물	50.0mg
락토즈, 미세 분말	1015.0mg
미세결정질 셀룰로즈(AVICEL PH 102)	1400.0mg
나트륨 카복시메틸 셀룰로즈	14.0mg
폴리비닐피롤리돈 K 30	10.0mg
마그네슘 스테아레이트	10.0mg
풍미 첨가제	1.0mg

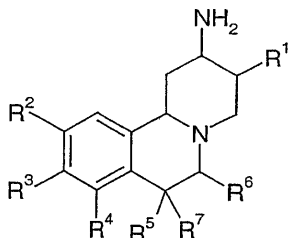
활성 성분을 락토즈, 미세결정질 셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈와 혼합하고 물중의 폴리비닐피롤리돈의 혼합물과 함께 과립화한다. 과립을 마그네슘 스테아레이트 및 풍미 첨가제와 혼합하고 향낭에 채운다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환된 페닐, 피롤릴, 피리딘일, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬이고;

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알콕시; 또는 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 모폴리노 또는 C_{1-6} 알콕시 카보닐로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고;

R^5 는 수소, 불소, C_{1-6} 알킬, 페닐; 또는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로젠으로 1, 2, 또는 3치환된 페닐이고,

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 하이드록시- C_{1-6} 알킬이거나, 또는

R^5 및 R^6 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성하고;

R^7 은 수소, 불소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

단, rac-3β-아이소부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 다이하이드로클로라이드,

rac-3β-아이소부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 다이하이드로클로라이드,

3-아이소부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민,

rac-3β-메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 다이하이드로클로라이드,

rac-3β-메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 다이하이드로클로라이드, 및

3-에틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민은 제외된다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환된 페닐, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬이고; R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, 페닐; 또는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로젠으로 1, 2, 또는 3치환된 페닐이고, R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬 또는 하이드록시- C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 피롤릴 또는 피리딘일인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 수소, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 모폴리노 또는 C_{1-6} 알콕시카보닐로 치환된 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서,

R^2 가 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 모폴리노 또는 C_{1-6} 알콕시카보닐로 치환된 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 C_{1-6} 알콕시, 수소 또는 하이드록시인 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

R^4 가 C_{1-6} 알콕시, 수소 또는 하이드록시인 화합물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서,

R^5 및 R^6 이 수소이거나, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 6원 포화 카보사이클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서,

rac-9,10-다이메톡시-3 β -프로필-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3 β -(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a] 아이소퀴놀린-2 α -일아민,

rac-3 β -사이클로프로필메틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민,

rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 β -일아민,

rac-3 β -부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 α -일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3 β -프로필-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2 β -일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-7 β -부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b β -데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8 β -일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2 β -아미노-3 β -부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2 α -아미노-3 β -부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2 β -아미노-3 β -부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올,

rac-2 α -아미노-3 β -부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올, 및

rac-9,10-다이메톡시-3 β -페닐-1,3,4,6,7,11b β -헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메틸-부틸)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-2α-아미노-3β-부틸-10-메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-9-올, 및

rac-9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

rac-9,10-다이메톡시-3β-피롤-1-일-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3β-p-톨릴-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3,4-다이메틸-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로C2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3β-(3-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3β-피리딘-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-9,10-다이메톡시-3β-피리딘-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 클로로하이드레이트 (1:2),

rac-4-(2β-아미노-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7β-일)-페놀,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민,

rac-3β-부틸-7β-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-3β-부틸-7α-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a α,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8α-일아민,

rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6α-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-13b-메틸-2,3,4,4aβ,8,6,7,8,9,9a,13b-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

rac-9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

9,10-다이메톡시-3α-페닐-1,3,4,6,7,11ba-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민,

9,10-다이메톡시-3β-페닐-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민,

(6S)-(2-아미노-3-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-6-일)-메탄올,

rac-4-(2β-아미노-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7-일)-페놀 하이드로클로라이드,

rac-4-(2β-아미노-3β-부틸-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-7β-일)-페놀 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-6-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7β-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7α-(4-클로로-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3α-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7β-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7β-(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7β-(4-메톡시-페닐)-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-9,10-다이메톡시-7,7-다이메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8β-일아민 하이드로클로라이드,

rac-7β-부틸-11,12-다이메톡시-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9aa,13bβ-데카하이드로-1H-피리도[1,2-f]페난트리딘-8α-일아민 하이드로클로라이드,

rac-3β-부틸-7α-(3,4-다이메톡시-페닐)-9,10-다이메톡시-6α-메틸-1,3,4,6,7,11bβ-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]아이소퀴놀린-2-일아민 하이드로클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

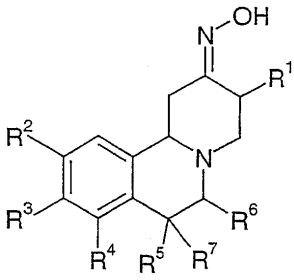
청구항 16.

(a) 하기 화학식 II의 옥사임을 환원시킨 후 임의적으로 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키거나; 또는

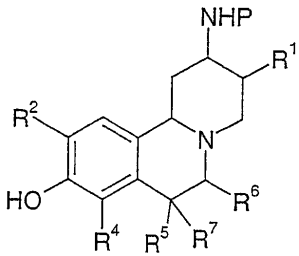
(b) 하기 화학식 VII의 화합물을 트라이페닐포스핀 및 다이-t-부틸 아조다이크복실레이트의 존재하에 알콜 R-OH(여기서 R은 아릴, 헤테로사이클릴 또는 저급 알콕시카보닐로 치환된 저급 알킬임)과 반응시킨 후 탈보호하는 것을 포함하는,

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 II



화학식 VII



상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 제 1 항에 정의된 바와 같고, P는 아미노 보호기를 나타낸다.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

당뇨병, 비인슐린 의존 당뇨병, 손상된 포도당 내성, 볼병(Bowl disease), 궤양성 대장염, 크론병(Morbus Crohn), 고혈압, 이노제가 이로운 효과를 갖게 되는 질병, 비만 및/또는 대사 증후군의 치료 및/또는 예방을 위한, 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 아주반트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제