



(19) **UA** (11) **82 242** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200600527, 11.06.2004

(24) Дата начала действия патента: 25.03.2008

(30) Приоритет: 20.06.2003 EP 03013404.3

(46) Дата публикации: 25.03.2008 C07D 471/06
20060101AFI20070115ВНУА А61P 3/10
20060101ALI20070115ВНУА

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP2004/006355, 20040611

(72) Изобретатель:

Боэрингер Маркус, CH,
Кун Бэрнд, CH,
Маттэй Патрицио, CH,
Наркизьян Робер, FR

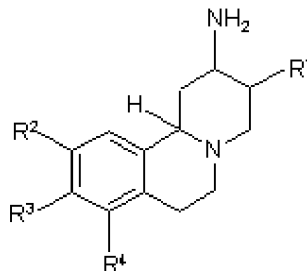
(73) Патентовладелец:

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДО[2,1-а]ИЗОХИНОЛИНА КАК ИНГИБИТОРЫ DPP-IV

(57) Реферат:

Данное изобретение касается соединений формулы (I), где R¹, R², R³ и R⁴ определены в описании и формуле, и их фармацевтически приемлемых солей. Соединения используются для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с DPP-IV, таких, как диабет, в частности инсулиннезависимый сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе.



(I)

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2008, N 06, 25.03.2008. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.

U A 8 2 2 4 2 C 2

U A 8 2 2 4 2 C 2



(19) **UA** (11) **82 242** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200600527, 11.06.2004

(24) Effective date for property rights: 25.03.2008

(30) Priority: 20.06.2003 EP 03013404.3

(46) Publication date: 25.03.2008_{C07D} 471/06
 20060101AFI20070115BHUA A61P 3/10
 20060101ALI20070115BHUA

(86) PCT application:
 PCT/EP2004/006355, 20040611

(72) Inventor:
 BOEHRINGER MARKUS, CH,
 KUHN BERND, CH,
 MATTEI PATRIZIO, CH,
 NARQUIZIAN ROBERT, FR

(73) Proprietor:
 F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, CH

(54) **PYRIDO[2,1-A]ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS DPP-IV INHIBITORS**

(57) Abstract:

The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV, such as diabetes, particularly

non-insulin dependent diabetes mellitus, and impaired glucose tolerance.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 06, 25.03.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 2 2 4 2 C 2

U A 8 2 2 4 2 C 2



(19) **UA** (11) **82 242** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200600527, 11.06.2004

(24) Дата набуття чинності: 25.03.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 20.06.2003 EP 03013404.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.03.2008 C07D 471/06
20060101AFI20070115ВНУА А61P 3/10
20060101ALI20070115ВНУА

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP2004/006355, 20040611

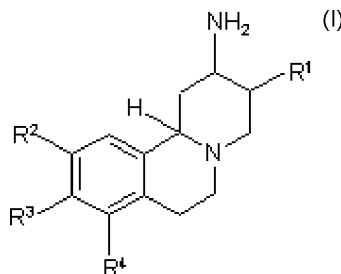
(72) Винахідник(и):
Боєрінгер Маркус, СН,
Кун Бернд, СН,
Маттей Патріціо, СН,
Наркіз'ян Робер, FR

(73) Власник(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН

(54) ПОХІДНІ ПІРИДО[2,1-a]ІЗОХІНОЛІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ DPP-IV

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I), де R¹, R², R³ та R⁴ визначені у описі та формулі, та їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки застосовуються для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з DPP-IV, таких як діабет, зокрема інсулінонезалежний цукровий діабет, та порушення толерантності до глюкози.



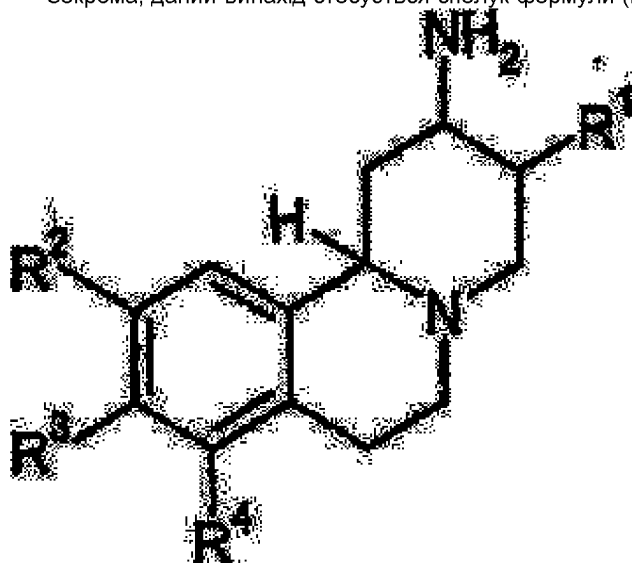
U A 8 2 2 4 2 C 2

U A 8 2 2 4 2 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових похідних піридо[2,1-а]ізохіноліну, їх виготовлення та їх застосування у якості лікарських препаратів.

Зокрема, даний винахід стосується сполук формули (I)



де

R¹ являється -C(O)-N(R⁵)R⁶

R², R³ та R⁴ - незалежно один від одного, гідроген, галоген, гідрокси, нижчий алкіл, нижчий алкокси або нижчий алкеніл, де нижчий алкіл, нижчий алкокси та нижчий алкеніл можуть бути необов'язково заміщеними нижчим алкоксикарбонілом, арилом або гетероциклілом;

R⁵ - гідроген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл або циклоалкіл;

R⁶ - нижчий алкілсульфоніл, галогенований нижчий алкілсульфоніл, циклоалкілсульфоніл, нижчий алкілкарбоніл, галогенований нижчий алкілкарбоніл, циклоалкілкарбоніл;

або

R⁵ та R⁶ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, зазначене гетероциклічне кільце являється необов'язково моно-, ди-, або три-заміщеним, незалежно, нижчим алкілом, галогенованим нижчим алкілом, оксо, діоксо та/або ціано; та їх фармацевтично прийнятних солей.

Фермент дипептиділпептидаза IV (EC.3.4.14.5, аббревіатура - DPP-IV) приймає участь у регуляції активності окремих гормонів. Зокрема, DPP-IV ефективно та швидко руйнує глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1), який являється одним з найбільш потенційних стимуляторів утворення та секреції інсуліну. Інгібування DPP-IV посилює дію ендogenous GLP-1 та привело б до підвищення концентрації інсуліну у плазмі. У пацієнтів, що страждають на порушення толерантності до глюкози та на тип 2 цукрового діабету, підвищення концентрації інсуліну у плазмі знизило б небезпеку гіперглікемії та, відповідно, знизило ризик uszkodження тканин. Таким чином, інгібітори DPP-IV запропоновані у якості проліків-кандидатів для лікування порушення толерантності до глюкози та типу 2 цукрового діабету [наприклад, Villhauer, WO 98/19998]. Інші споріднені матеріали з існуючого рівня техніки можуть бути знайдені в WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241 та US 6011155.

Знайдені нові інгібітори DPP-IV, що дуже ефективно знижують рівень глюкози у плазмі. Таким чином, сполуки за даним винаходом застосовуються для лікування та/або профілактики діабету, зокрема, інсуліннезалежного цукрового діабету, та/або порушення толерантності до глюкози, а також інших станів, при яких посилення дії пептиду, у нормальних умовах інактивованого DPP-IV, дає терапевтичний ефект. До того ж, сполуки за даним винаходом можуть бути застосовані у лікуванні та/або профілактиці ожиріння, запалення кишечника, виразкового коліту (Colitis Ulcerosa), хвороби Крона та/або метаболічного синдрому або захисту В-клітин. Крім того, сполуки за даним винаходом можуть застосуватись як діуретичні агенти та для лікування та/або профілактики гіпертензії. Сполуки за даним винаходом демонструють поліпшенні терапевтичні та фармакологічні властивості у порівнянні з іншими інгібіторами DPP-IV, відомими з рівня техніки, наприклад, в контексті з фармакокінетики та біологічної засвоюваності.

Якщо не оговорено інше, наступні визначення сформульовані для того, щоб ілюструвати та формулювати значення та обсяги різних термінів, що застосовуються в описі даного винаходу. '

В даному описі термін "нижчий" застосовується для позначення групи, що містить 1-6, переважно, 1-4 атомів вуглецю.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром та йод, переважно, фтор, бром та хлор. Найбільш переважний галоген - фтор.

Термін "алкіл", один або у комбінації з іншими групами, означає розгалужений або нерозгалужений одновалентний Насичений аліфатичний вуглеводний радикал з 1-20 атомами вуглецю, переважно, з 1-16 атомами вуглецю, більш переважно, з 1- 10 атомами вуглецю. Термін "нижчий алкіл", один або у комбінації з іншими групами, означає розгалужений або нерозгалужений одновалентний алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю, переважно, з 1-4 атомами вуглецю. Наступними прикладами даного терміну являються такі радикали, як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, s-бутил, ізобутил, t-бутил, n-пентил, 3-метилбутил, n-гексил, 2-етилбутил та подібні. Переважними залишками нижчого алкілу являється метил та етил, особливо переважним являється метил.

Термін "галогенований нижчий алкіл" означає групу нижчого алкілу, де, щонайменше, один з гідрогенів групи нижчого алкілу заміщений атомом галогену, переважно, фтором або хлором, найбільш переважно, фтором. Серед переважних галогенованих груп нижчого алкілу знаходяться трифторметил, дифторметил, фторметил та хлорметил, особливо переважним є фторметил.

Вираз "алкокси" означає групу R'-O-, де R' - нижчий алкіл. Термін "нижчий алкокси" означає групу R'-O-, де R' - нижчий алкіл. Прикладами груп нижчого алкокси являються метокси, етокси, гіпокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси та гексилокси, особливо переважно є метокси.

Термін "нижчий алкоксикарбоніл" означає групу R'-O-C(O)-, де R' - нижчий алкіл.

Вираз "арил" означає ароматичний одновалентний моно- або полікарбоциклічний радикал, такий як феніл або нафтил, переважно, феніл, який може бути не обов'язково моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, нижчим алкілом, нижчим алкокси, гало, ціано, азидо, аміно, діаміно нижчим алкілом або гідрокси.

Термін "циклоалкіл" означає одновалентний карбоциклічний радикал з 3-6, переважно, з 3-5 атомами вуглецю. Наступними прикладами даного терміну являються такі радикали, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, найбільш переважними є циклопропіл та циклобутил. Такі залишки циклоалкілу можуть бути не обов'язково моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, нижчим алкілом або галогеном.

Вираз "гетероцикліл" означає 5- або 6-членний ароматичний або насичений N-гетероциклічний залишок, який не обов'язково може містити додатковий атом нітрогену або кисню, такий як імідазол, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідил, морфоліно, піперазіно, піперидино або піролідіно, переважно, піридил, тіазоліл або морфоліно. Такі гетероциклічні кільця можуть бути не обов'язково моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, нижчим алкілом, нижчим алкокси, гало, ціано, азидо, аміно, діаміно нижчим алкілом або гідрокси. Переважним замісником є нижчий алкіл, переважно, метил.

Термін "4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що не обов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню та сульфур" означає неароматичне гетероциклічне кільце, зазначене гетероциклічне кільце являється не обов'язково моно-, ди-, або три-заміщеним, незалежно, нижчим алкілом, галогенованим нижчим алкілом, оксо, діоксо та/або ціано. Такими насиченими гетероциклічними кільцями, наприклад, являються піролідініл, піперидиніл, азепаніл, [1,2]тіазинаніл, [1,3]оксазинаніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл або азеТидиніл. Прикладами таких ненасичених гетероциклічних кілець є 5,6-дигідро-1Н-піридин-2-он, піролініл, тетрагідропіридин або дигідропіридин.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" включає солі сполук формули (I) з неорганічними або органічними кислотами, такими як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, сукцинова кислота, винна кислота, метансульфофосфатна кислота, саліцилова кислота, p-толуолсульфофосфатна кислота та подібні, які є нетоксичними для живих організмів. Переважними солями є формиати, малеати, цитрати, гідрохлориди, гідробромиди та солі метансульфофосфатної, особливо переважними є гідрохлориди.

За одним варіантом здійснення даного винаходу R' являється -C(O)-N(R⁵)R⁶. За іншим варіантом здійснення K.¹ являється -N(R⁵)R⁶.

За наступним варіантом здійснення R², R³ та R⁴ є, незалежно один від одного, гідрогеном, гідрокси, нижчим алкокси або нижчим алкокси, заміщеним арилом, гетероциклілом або нижчим алкоксикарбонілом. Переважним залишком арилу в R², R³ та R⁴ є феніл або феніл, заміщений нижчим діалкіламіно або ціано. Переважними залишками гетероциклілу в R², R³ та R⁴ є морфоліно, піридил, тіазоліл або тіазоліл, заміщений нижчим алкілом. Переважними залишками алкоксикарбонілу в R², R³ та R⁴ є метоксикарбоніл та етоксикарбоніл.

За іншим варіантом здійснення R², R³ та R⁴ є, незалежно один від одного, гідрогеном, гідрокси або нижчим алкокси.

За одним переважним варіантом здійснення залишок в R² - нижчий алкокси, переважно, метокси, гідроген або гідрокси. Найбільш переважний залишок в R² - метокси.

За іншим варіантом здійснення залишок в R³ - нижчий алкокси, переважно, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси та ізобутокси, або гідроген або гідрокси. Найбільш переважним залишком в R³ є метокси або гідрокси, особливо переважним є метокси.

За іншим варіантом здійснення залишок в R⁴ - нижчий алкокси, переважно, метокси, гідроген або гідрокси. Найбільш переважним залишком в R⁴ є гідроген.

За одним варіантом здійснення R⁵ - гідроген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл або циклоалкіл. Переважним залишком нижчого алкілу в R⁵ є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, sec-бутил та трет-бутил, особливо переважними є метил та етил. Переважними галогенованими залишками нижчого алкілу в R⁵ є фторметил, 2-фторетил та 3-фторпропіл, особливо переважним є фторметил. Переважними залишками циклоалкілу в R⁵ є незаміщений циклопропіл та незаміщений циклобутил. Переважно, R⁵ - гідроген, нижчий

алкіл, такий як метил, або галогенований нижчий алкіл, такий як фторметил.

За одним варіантом здійснення R^6 - нижчий алкілсульфоніл, галогенований нижчий алкілсульфоніл, циклоалкілсульфоніл, нижчий алкілкарбоніл, галогенований нижчий алкілкарбоніл, циклоалкілкарбоніл.

5 Переважними залишками нижчого алкілсульфонілу в R^6 є метилсульфоніл, етилсульфоніл та пропілсульфоніл, особливо переважними є метилсульфоніл та етилсульфоніл. Переважними залишками нижчого алкілкарбонілу в R^6 є метилкарбоніл, етилкарбоніл та пропілкарбоніл, особливо переважними є метилкарбоніл та етилкарбоніл. Переважними залишками галогенованого нижчого алкілсульфонілу в R^6 є етилсульфоніл та пропілсульфоніл. Переважними залишками галогенованого нижчого алкілкарбонілу в R^6 є пентафторетилсульфоніл та

10 2,2,2-три-фторетилсульфоніл. Переважними залишками циклоалкілсульфонілу в R^6 є циклопропілсульфоніл та циклобутилсульфоніл. Переважними залишками циклоалкілкарбонілу в R^6 є циклопропілкарбоніл та циклобутилкарбоніл.

За переважним варіантом здійснення R^6 - нижчий алкілсульфоніл, переважно, етилсульфоніл або нижчий алкілкарбоніл, переважно, етилкарбоніл, або циклоалкілкарбоніл, переважно, циклопропілкарбоніл.

За іншим варіантом здійснення R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, переважно, сульфуру, зазначене гетероциклічне кільце являється необов'язково моно-, ди-, або три-заміщеним, переважно, моно-або ди-заміщеним, незалежно, нижчим алкілом, таким як метил або етил, галогенованим нижчим алкілом, таким як фторметил, оксо, діоксо та/або

20 ціано.

За наступним варіантом здійснення R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом сульфуру або атом оксигену, як додатковий гетероатом у кільці, зазначене гетероциклічне кільце є необов'язково моно-або ди-заміщеним, незалежно, нижчим алкілом, таким як метил або етил, галогенованим нижчим алкілом, таким як фторметил, оксо, діоксо та/або

25 ціано.

За переважним варіантом здійснення R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, являються піролідином, піролідин-2-оном, 4-метил-піролідин-2-оном, 4-етил-піролідин-2-оном, 3-метил-піролідин-2-оном, 5-метил-піролідин-2-оном, 4-фтор-метил-піролідин-2-оном, піролідин-2-карбонітрилом, піперидином, піперидин-2-оном, 4-метил-піперидин-2-оном, 5-метил-піперидин-2-оном, 5,6-дигідро-1H-піридин-2-оном, тіазолідин-3-ілом, 1,1-діоксо-1,2-тіазолідин-2-ілом, 1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-ілом, азетидином, азепан-2-оном, оксазолідин-2-оном, 5-метил-оксазолідин-2-оном, 5-фторметил-оксазолідин-2-оном або [1,3]оксазинан-2-оном. Найбільш переважно, K^5 та K^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, являються тіазолідин-3-ілом, піперидин-2-оном, 4-метил-піролідин-2-оном, 4-фторметил-піролідин-2-оном, 5,6-дигідро-1H-піридин-2-оном, 5-метил-піперидин-2-оном, 5-метил-оксазолідин-2-оном та 1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-ілом.

30

35

За наступним варіантом здійснення даний винахід стосується сполук формули I, де R^1 являється $-C(O)-R(R^5)R^6$ або $-R(R^5)R^6$; R^2 - нижчий алкокси, такий як метокси; R^3 - нижчий алкокси, такий як метокси; R^4 - гідроген; R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом сульфуру, як додатковий гетероатом у кільці, зазначене гетероциклічне кільце являється необов'язково моно- або ди-заміщеним, незалежно, нижчим алкілом, таким як метил або етил, галогенованим нижчим алкілом, таким як фторметил, оксо, діоксо та/або

40 ціано.

Переважними сполуками загальної формули (I) являються такі, що вибрані з групи, яка містить:

(RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піролідин-1-іл-метанон,

(RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-тіазолідин-3-іл-метанон,

(RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-азетидин-1-іл-метанон,

(SS)-1-(RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоніл)-піролідин-2-карбонітрил,

1-(RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,

(-)-(S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,

(+)-(R,R,R)-1-(2-аміно-9,10-диметоксй-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,

1-(RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметоксй-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піперидин-2-он,

(RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піролідин-2-он,

1-(RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,

(RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметоксй-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5,6-дигідро-1H-піридин-2-он,

1-(RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-азепан-2-он,

- (RS,RS,RS)-3-(1,1-діоксо-1,2-тіазолідин-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іламін,
 5 (RS,RS,RS)-3-(1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іламін,
 (S,S,S)-3-(1,1-діоксо-[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іламін,
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 10 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 (R)-1-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 (S)-1-((R,R,R)-2-аміно-9,10-диметоксй-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 15 (S,S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 (R,R,R,R)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 20 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметоксй-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он,
 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-метил-піперидин-2-он,
 (RS,RS,RS)-N-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-пропіонамід,
 25 (RS,RS,RS)-N-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-бутирамід,
 ((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-амід циклопропанкарбоксихильної кислоти,
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он,
 30 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,1b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он,
 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он,
 35 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-ону дигідрохлорид,
 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-ону дигідрохлорид,
 40 3-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-оксазолідин-2-он,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-[1,3]оксазинан-2-он,
 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-метил-піролідин-2-он,
 45 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-фторметил-оксазолідин-2-он,
 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-3-метил-піролідин-2-он,
 50 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-метил-оксазолідин-2-он
 та їх фармацевтично прийнятні солі.
 Особливо переважними сполуками загальної формули (I) являються такі, що вибрані з групи, яка містить:
 55 (RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-тіазолідин-3-іл-метанон,
 (-)-(S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,
 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 (RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметоксй-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5,6-дигідро-1H-піридин-2-он,
 60 (S,S,S)-3-(1,1-діоксо-[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іламін,
 (R)-1-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,
 65 (S,S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он,

1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-метил-піп

еридин-2-он,
(S)-1-((2S,3RS,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фт

орметил-піролідин-2-он,
(R)-1-((2S,3RS,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фт

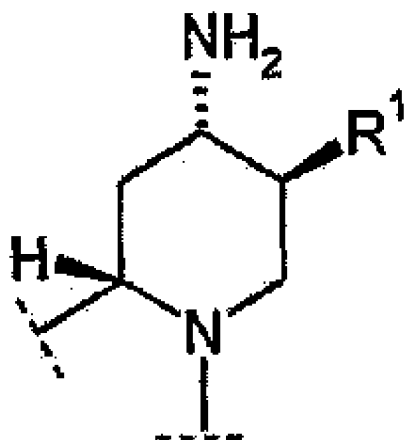
орметил-піролідин-2-он,
3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-мети

л-оксазолідин-2-он

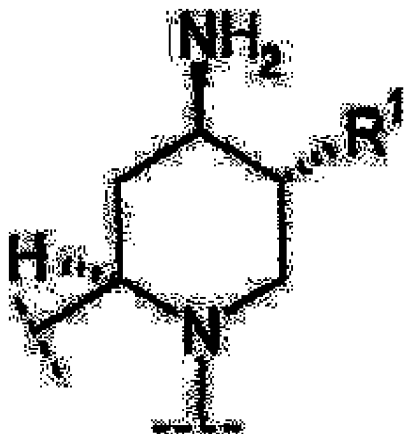
та їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки формули I мають три або більше асиметричних атомів вуглецю та можуть існувати у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей діастереомерів, рацематів або сумішей діастереоізомерних рацематів. Даний винахід охоплює усі ці форми.

За одним переважним варіантом здійснення R¹, аміно група у положенні 2 та гідроген у положенні 11b піридо[2,1-а]ізохінолінового скелета знаходяться в конфігурації S, наприклад,



За іншим переважним варіантом здійснення R¹, аміно група у положенні 2 та гідроген у положенні 11b піридо[2,1-а]ізохінолінового скелета знаходяться в конфігурації R, наприклад,



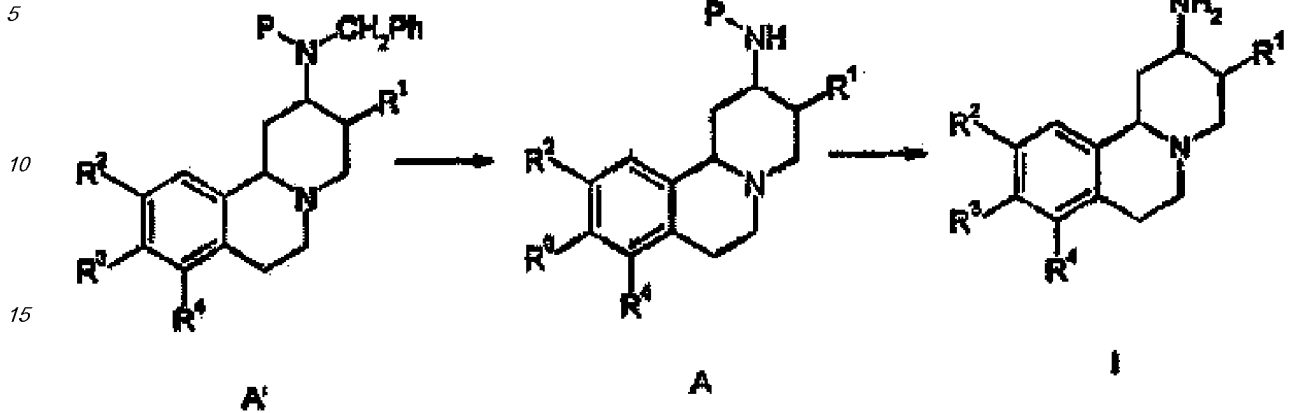
Буде оцінено, що сполуки загальної формули (I) за даним винаходом можуть бути похідними по функціональних групах для утворення похідних, які здатні перетворюватись назад до початкової речовини *in vivo*.

Даний винахід також стосується способу виготовлення сполук формули I. Сполуки за даним винаходом можуть бути виготовлені, як показано нижче.

У наступних схемах реакцій (Схеми 1-6) замісники R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та R⁶ мають значення, згадані вище, якщо не оговорено інше.

Сполуки загальної формули I синтезовані з карбамату А способом, відомим в даній галузі, переважно, з використанням хлороводню у діоксані або три-фторацетатної кислоти у дихлорметані, якщо Р-Вос (бутоксикарбоніл). Карбамат А можна отримати з N-бензилкарбамату А' способом, відомим в даній галузі, переважно, гідрогенізацією при тиску близько 3 бар у присутності палладію на активованому деревному вугіллі у розчиннику, такому як етанол (Схема 1).

Схема 1

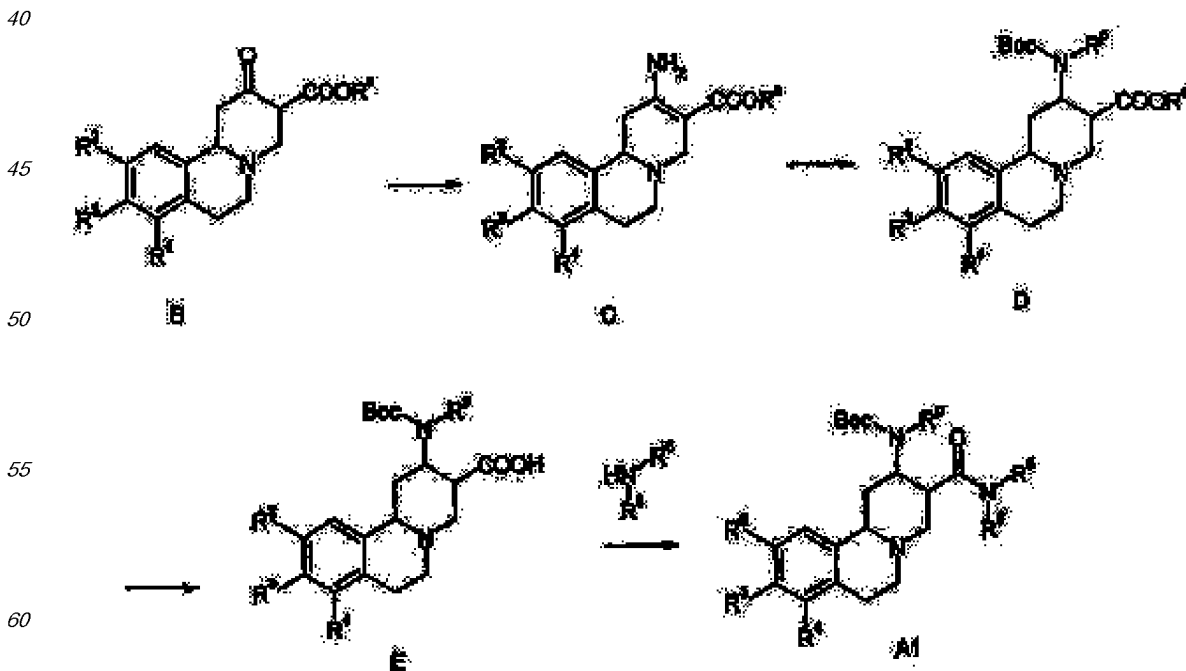


P - придатна аміно захисна група, така як бензілоксикарбоніл (Z), алілоксикарбоніл (Alloc) та, переважно, трет-бутоксикарбоніл (Boc).

Перетворення сполуки формули A у сполуку формули I виконали відщепленням аміно захисної групи. Відщеплення аміно захисної групи можна здійснити загальноприйнятими методиками, як описано, [наприклад, у P. Kocienski, *Protecting groups*, Thieme Verlag Stuttgart New York 1994, pp.192-201]. Переважно, відщеплення аміно захисної групи відбувалося в кислотних умовах. Переважною аміно захисною групою карбамату є трет-бутоксикарбоніл, який можна відщепити ацидололізом з сильною кислотою, такою як хлороводнева або три-фторацетатна кислота, або з кислотою Л'юїса. Переважно, це є відщеплення у 4M розчині хлороводню у діоксані. Альтернативно, аміно захисна група відщеплюється каталітичною гідрогенізацією при умовах, добре відомих фахівцям.

Синтез амідних похідних A1 викладений у Схемі 2 та починається з В-кетоефіру В (R^a - метил або етил). Сполуки формули В добре відомі в даній галузі [наприклад, *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 119]. Реакція В з ацетатом амонію у розчиннику, такому як метанол, дає В-енаміно-ефір С, який відновлюється, переважно, боргідридом натрію/трифторацетатною кислотою до відповідного В-аміно-ефіру. Аміно групу необов'язково бензилують та перетворюють на трет-бутил карбамат формули D. Ефірну групу D гідролізують з використанням основи, переважно, гідроксиду калію або гідроксиду натрію у воді/тетрагідрофурані для утворення кислоти E. Сполука E вступає в реакцію з відповідним аміном у присутності придатного єднального агента, наприклад, O-(7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU), та основи, наприклад, N-етилдіізопропіламіну, для утворення амідів A1.

Схема 2



R^a - метил або етил, R^p - H або $PhCH_2$.

Синтез похідних лактаму або сультату A2, викладений у Схемі 3, починається з карбоксильної кислоти E. Кислоту E перетворюють у карбамат F перегрупуванням Курціуса з використанням відомих в даній галузі методик [наприклад, *Tetrahedron* 1974, 30, 2157 or *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3515]. Амін G отримують з

карбому F за стандартними методиками (H_2 , Pd-C, ацетатна кислота у випадку, коли R^b - бензил; Bu_4NF/THF (тетрагідрофуран), Et_4NF/CH_3CN або CsF/DMF (диметилформамід) у випадку, коли R^b - $Me_3SiCH_2CH_2$). Амін G вступає в реакцію з хлорангідридом, сульфонілхлоридом, або хлорформіатом H у присутності основи (наприклад, триетиламіну) для утворення амідів або сульфонамідів K. Альтернативно, амід K отримують з G реакцією з лактоном J, з наступним перетворенням новоутвореного гідроксилу в групу, що відходить, з використанням методик, відомих в даній галузі. Зрештою, циклізація K з використанням основи, наприклад, гідриду натрію, у розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, необов'язково, у присутності йодиду натрію, дає A2.

Схема 3

10

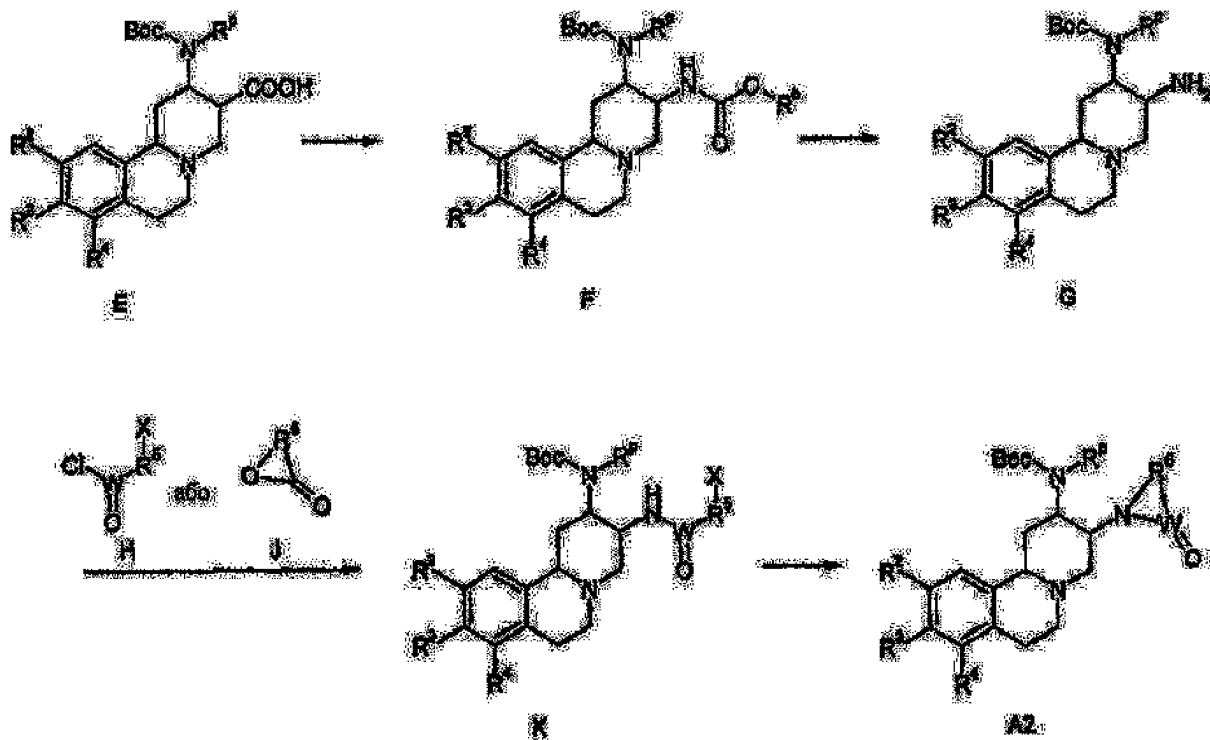
15

20

25

30

35



R^b - $Me_3SiCH_2CH_2$ або $PhCH_2$; R^p - H або $PhCH_2$; W-C або S(=O); X - група, що відходить, наприклад, Cl, Br або OTs.

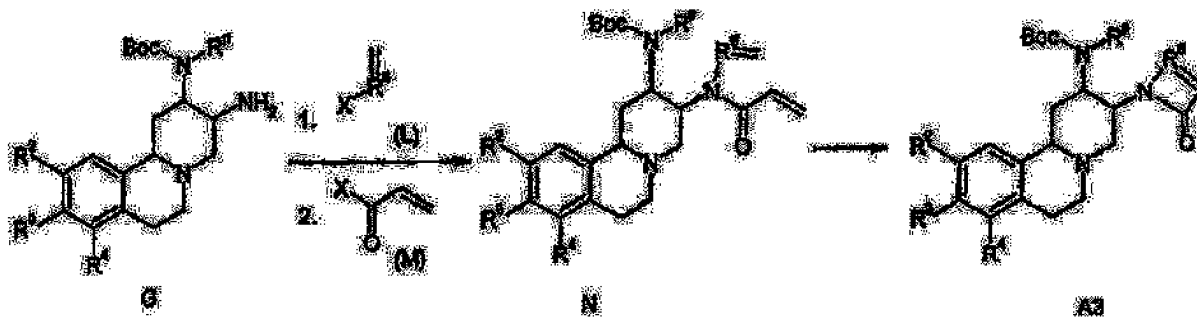
Ненасичені лактами формули A3 синтезували з аміну G за Схемою 4. Так, алкілювання G з алкеним галідом L (у присутності основи, наприклад, триетиламіну) з наступним ацилювання (у присутності основи, наприклад, триетиламіну) з ацил галідом M дає амід N. Сполуку N піддали метатезису із закриттям циклу [Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18] з використанням рутенієвого каталізатора, наприклад, bis(трициклогексилфосфін)-бензиліден-рутеній(IV)дихлориду, та необов'язково кислоти Л'юїса, наприклад, тетраізопропіл-ортотитанату, для утворення A3.

Схема 4

50

55

60



R^p - H або $PhCH_2$; X - група, що відходить, наприклад, Cl або Br.

Аміди та сульфонаміди формули A4 отримують за Схемою 5 обробкою аміну G (якщо R^5 - H) або P (якщо

R⁵ ≠ H) відповідними хлорангідами або сульфоніл хлоридами. Перетворення G у вторинний амін P виконують, наприклад, алкілюванням, відновлюваним алкілюванням або ацилюванням та наступним відновленням з використанням методик, відомих в даній галузі.

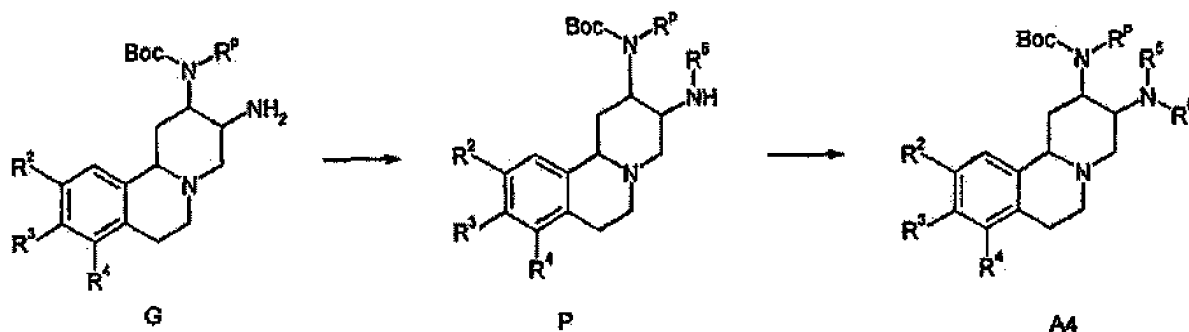
5

Схема 5

10

15

20



R^P - H або PhCH₂.

25

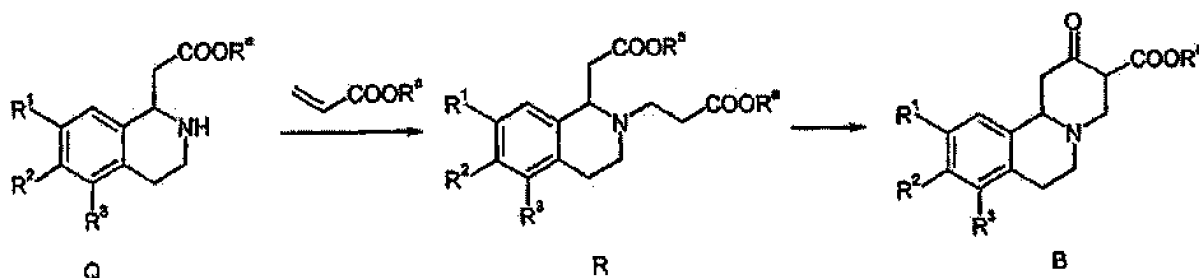
Кетоефір В можна отримати з 1,2,3,4-тетрагідро-1-ізохінолінацетату Q через проміжний діефір R (Схема 6) за опублікованими методиками [наприклад, *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 119]. Сполуки формули (2 добре відомі в даній галузі та можуть бути отримані за широким спектром методик (наприклад, 8упікеш 1987,474 та посилання, що наведені у даному описі).

Схема 6

30

35

40



R^a - метил або етил.

45

Сполуки формули I мають три або більше асиметричних атомів вуглецю та можуть існувати у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей діастереомерів, рацематів або сумішей діастереоізомерних рацематів. Оптично активні форми можна отримати, наприклад, фракціонованою кристалізацією або асиметричною хроматографією (хроматографією з хіральним адсорбентом або елюентом) рацематів сполук формули I. Подібним чином, синтетичні попередники сполук формули I можна розділити на чисті енантіомери.

50

Зокрема, оптично чисті форми 1,2,3,4-тетрагідро-1-ізохінолінацетату (Q*) можуть бути застосовані як вихідний матеріал для синтезу оптично чистих сполук формули I. Оптично чисті форми Q добре відомі з літератури, та можуть бути отримані з рацематів фракціонованою кристалізацією з використанням хіральних поділяючих агентів, наприклад, тартранілових кислот, як [описано Montzka та інші (US 3452086)]. Альтернативно, чисті енантіомери Q* можуть бути синтезовані з ахіральних попередників, наприклад, додаванням кетенсилілацеталів S до нітронів формули T у присутності хіральних кислот Л'юїса, з наступним відновленням проміжної сполуки U цинком, як описано Murahashi та іншими [J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 2888, Схема 7].

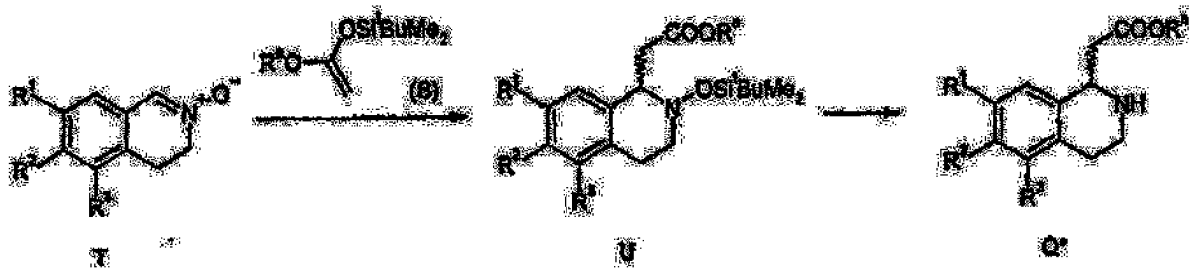
60

65

Схема 7

5

10



15

R^a - метил або етил.

Даний винахід також стосується сполук формули (I), як зазначено вище, якщо вони виготовлені за способом, зазначеним вище.

20

Як зазначено вище, сполуки формули (I) за даним винаходом можуть застосовуватись як лікарські препарати для лікування та/або профілактики хвороб, пов'язаних з порушеннями DPP-IV, таких як діабет, зокрема інсуліннезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороба Крона, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист В-клітин, переважно, інсуліннезалежний цукровий діабет та/або порушення толерантності до глюкози. Крім того, сполуки за даним винаходом можуть застосовуватись як діуретичні агенти або для лікування та/або профілактики гіпертензії.

25

Даний винахід, таким чином, стосується також фармацевтичних композицій, що містять сполуку, зазначену вище, та фармацевтично прийнятні носії та/або ад'ювант.

30

Даний винахід також стосується сполук, що зазначені вище, для застосування у якості терапевтично активних речовин, зокрема як терапевтично активних речовин для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з порушеннями DPP-IV, таких як діабет, зокрема інсуліннезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороба Крона, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист В-клітин, переважно, для застосування у якості терапевтично активних речовин для лікування та/або профілактики інсуліннезалежного цукрового діабету та/або порушення толерантності до глюкози. Крім того, даний винахід стосується сполук, що зазначені вище, для застосування у якості діуретичних агентів або для застосування у якості терапевтично активних речовин для лікування та/або профілактики гіпертензії.

35

За іншим варіантом здійснення даний винахід стосується способу для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з порушеннями DPP-IV, таких як діабет, зокрема інсуліннезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороба Крона, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист В-клітин, переважно, для лікування та/або профілактики інсуліннезалежного цукрового діабету та/або порушення толерантності до глюкози, при цьому спосіб включає введення сполуки, зазначеної вище, людині або тварині. Крім того, даний винахід стосується способу лікування та/або профілактики, як зазначено вище, де хворобою є гіпертензія, або де діуретичний агент має лікувальний ефект.

40

Даний винахід також стосується застосування сполук, зазначених вище, для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з порушеннями DPP-IV, таких як діабет, зокрема інсуліннезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороба Крона, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист В-клітин, переважно, для лікування та/або профілактики інсуліннезалежного цукрового діабету та/або порушення толерантності до глюкози. Крім того, даний винахід включає застосування, як зазначено вище, при умові, що хворобою є гіпертензія, або застосування у якості діуретичного агента.

45

Крім того, даний винахід включає застосування сполук, як зазначено вище, для виготовлення лікарських препаратів для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з порушеннями DPP-IV, таких як діабет, зокрема інсуліннезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороба Крона, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист В-клітин, переважно, для лікування та/або профілактики інсуліннезалежного цукрового діабету та/або порушення толерантності до глюкози. Такі лікарські препарати включають сполуку, зазначену вище. Крім того, даний винахід відноситься до застосування, як зазначено вище, де хворобою є гіпертензія, або застосування для виготовлення діуретичних агентів.

50

У контексті способів та застосувань, зазначених вище, наступні хвороби мають відношення до переважного варіанту здійснення: діабет, зокрема інсуліннезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист В-клітин, переважно, інсуліннезалежний цукровий діабет та/або порушення толерантності до глюкози.

55

Сполуки формули (I) можуть бути виготовлені способами, даними нижче, способами, даними у Прикладах, або аналогічними способами. Відповідні умови реакцій для окремих етапів реакцій відомі фахівцям даної галузі. Вихідні матеріали або комерційно доступні, або можуть бути виготовленими способами, аналогічними способам, що наведені нижче, або у Прикладах, або способами, відомими в даній галузі.

60

Наступні тести здійснили для визначення активності сполук формули I.

Активність інгібіторів BPP-IV визначали на природному DPP-IV людини, виділеному з плазмового пулу людини, або на рекомбінантному DPP-IV людини. Цитрат плазми людини від різних донорів змішали, профільтрували крізь мембрану 0,2мкм в стерильних умовах, аліквоти по 1мл заморозили та до використання

65

зберігали при -120°C . Як джерело ферментів використовували 5-10мкл плазми людини для колориметричного аналізу DPP-IV та 1,0мкл плазми людини для флюориметричного аналізу у загальному дослідному об'ємі - 100мкл. Послідовність амінокислот 31-766 кДНК DPP-IV людини, що кодує N-кінцевий домен та трансмембранний домен, клонували у *Pichia pastoris*. DPP-IV людини експресували та виділили з культурального середовища загальноприйнятою колоночною хроматографією, включаючи гель-фільтраційну та аніонну і катіонну хроматографію. Чистота кінцевого ферментного препарату з кумаси блакитним на SDS-PAGE (електрофорез у поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію) складає $>95\%$. Як джерело ферментів використовували 20нг рекомбінованого DPP-IV людини для колориметричного аналізу DPP-IV та 2нг рекомбінованого DPP-IV людини для флюориметричного аналізу у загальному дослідному об'ємі - 100мкл.

Як субстрат у флюориметричному аналізі використовували Ала-Про-7-амідо-4-трифторметилкумарин (Calbiochem №125510). 20мМ вихідного розчину у 10%DMF(диметилформамід)/ H_2O зберігали при -20°C до використання. При визначеннях IC_{50} застосовували кінцеву концентрацію субстрату - 50мкМ. При визначеннях кінетичних параметрів, таких як K_m , $V_{\text{макс}}$, K_i , концентрація субстрату мінялася у межах 10мкМ-500мкМ.

У якості субстрату в колориметричному аналізі використовували Н-Ала-Про-ПНК(пептид нуклеїнову кислоту).HCl (Bachem L-1115). 10мМ вихідного розчину у 10%MeOH/ H_2O зберігали при -20°C до використання. При визначеннях IC_{50} застосовували кінцеву концентрацію субстрату - 200мкМ. При визначеннях кінетичних параметрів, таких як K_m , $V_{\text{макс}}$, K_i , концентрація субстрату мінялася у межах 100мкМ-2000мкМ.

Флуоресценцію визначали на люмінесцентному спектрофотометрі LS 50B фірми Perkin Elmer при збудженій довжині хвилі 400нм та довжині хвилі, що випромінюється, 505нм безперервно кожні 15 секунд протягом 10-30 хвилин. Початкові кінетичні константи обчислені за лінійною регресією найкращої відповідності.

Абсорбцію ПНК, яку виділили з колориметричного субстрату, визначали на спектральному лічильнику Packard при 405нм безперервно кожні 2 хвилини протягом 30-120 хвилин. Початкові кінетичні константи обчислені за лінійною регресією найкращої відповідності.

Аналізи активності DPP-IV виконували на 96-лункових планшетах при 37°C у загальному дослідному об'ємі - 100мкл. Дослідний буфер містить 50мМ трис/HCl pH 7,8 з 0,1мг/мл BSA (бичачого сироваткового альбуміну) та 100мМ NaCl. Сполуки, що тестують, розчинили у 100% DMSO (диметилсульфоксид), розбавили до необхідної концентрації 10%DMSO/ H_2O . Кінцева концентрація DMSO у аналізі складала 1% (в об'ємному співвідношенні). При такій концентрації інактивація ферменту від DMSO складає $<5\%$. Сполуки поміщали на передінкубацію (10 хвилин при 37°C) та не поміщали на передінкубацію з ферментом. Реакції ферменту почались із внесенням субстрату з наступним негайним змішуванням.

Значення IC_{50} сполук, що тестуються, розраховували за нелінійною регресією найкращої відповідності інгібування DPP-IV, при, щонайменше, 5 різних концентраціях сполук. Кінетичні параметри реакції ферменту розраховували при, щонайменш, 5 різних концентраціях субстрату та, щонайменше, 5 різних концентраціях сполуки, що тестується.

Сполуки за даним винаходом демонструють значення IC_{50} від 0,1нМ до 10мкМ, більш переважно, від 0,1 до 100нМ, як показано у наступній таблиці:

Приклад	IC_{50} [мкМ]
2	0,041
6	0,023
10	0,0093
12	0,033
16	0,131.

Сполуки формули I та/або їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватись як лікарські препарати, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів для ентерального, парентерального або місцевого введення. Вони можуть водитись перорально, наприклад, у формі таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже, твердих та м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій; ректально, наприклад, у формі супозиторіїв; парентерально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій або розчинів для інфузій; або місцево, наприклад, у формі мазей, кремів або олій. Оральне введення являється переважним.

Отримання фармацевтичних препаратів може здійснюватись способом, відомим фахівцям даної галузі, шляхом приведення описаних сполук формули I та/або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими фармацевтично корисними речовинами, у форму галенового препарату разом з придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, якщо бажано, звичайними фармацевтичними ад'ювантами.

Придатні речовини-носії являються не тільки неорганічними, а також органічними речовинами-носіями. Так, наприклад, лактоза, кукурудзяний крохмаль або похідні його, тальк, стеаринова кислота або її солі можуть застосовуватись як речовини-носії для таблеток, таблеток, покритих оболонками, драже та твердих желатинових капсул. Придатними речовинами-носіями для м'яких желатинових капсул являються, наприклад, рослинні олії, воски, жири та полутверді та рідкі поліоли (в залежності від природи активного інгредієнта носії можуть бути відсутні, але, вони необхідні у випадку з м'якими желатиновими капсулами). Придатними речовинами-носіями для виготовлення розчинів та сиропів являються, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертований цукор та подібне. Придатними речовинами-носіями для ін'єкційних розчинів являються, наприклад, вода, спирти, поліоли, гліцерин та рослинні олії. Придатними речовинами-носіями для супозиторіїв являються, наприклад, натуральні

або гідрогенізовані олії, воски, жири та полу-тверді та рідкі поліоли. Придатними речовинами-носіями для препаратів місцевого застосування являються гліцериди, полу-синтетичні та синтетичні гліцериди, гідрогенізовані олії, рідкі воски, рідкі парафіни, рідкі жирні спирти, стероли, поліетиленгліколи та похідні целюлози.

Традиційні стабілізатори, агенти, що консервують, зволожуючі та емульгуювальні агенти, агенти, що поліпшують консистенцію, агенти, що поліпшують смак та запах, солі для зміни осмотичного тиску, буферні речовини, розчинники, барвники, агенти, що маскують, та антиоксиданти розглядаються як фармацевтичні ад'юванти.

Доза сполук формули I може змінюватися у широких межах, в залежності від хвороби, яку контролюють, віку, індивідуального стану пацієнта і способу введення, та буде, звичайно, пристосована до індивідуальних потреб у кожному окремому випадку. Для дорослих пацієнтів денна доза складає близько 1-1000мг, особливо, близько 1-100мг, входить до розгляду. В залежності від тяжкості хвороби та точного фармакокінетичного профілю сполуку можна було б вводити однією або кількома одиницями денної дози, наприклад, 1-3 одиницями дози.

Фармацевтичні препарати звичайно містять близько 1-500мг, переважно, 1-100мг, сполуки формули I.

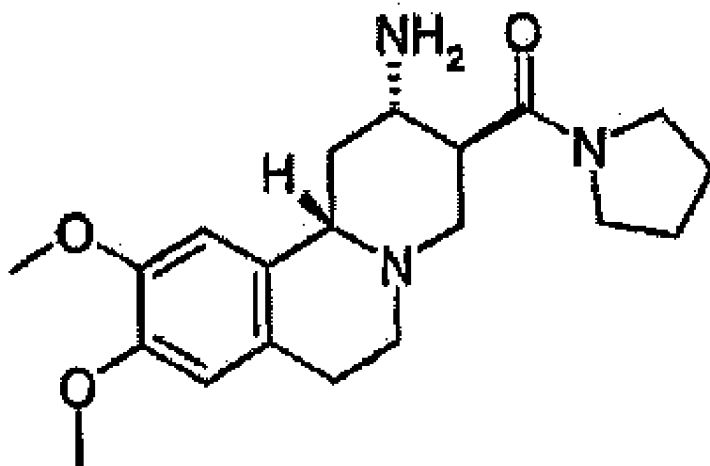
Наступні приклади служать для більш детальної ілюстрації даного винаходу. Але, вони не призначені обмежувати його можливості будь-яким способом.

Приклади

Абревіатури: МС = мас-спектрометрія, вод. = водяний, к.т. = кімнатна температура, ТНА = тетрагідрофуран, ЯМР = ядерна магнітно-резонансна спектроскопія, DMF = диметилформамід, DMSO = диметилсульфоксид, ІРП = іон-розпилююча.

Приклад 1

(RS,RS,RS)-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піролідин-1-іл-метанон



а) Етиловий ефір 2-аміно-9,10-диметокси-1,6,7,11b-тетрагідро-4H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксильної кислоти

Суміш етилового ефіру 9,10-диметокси-2-оксо-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксильної кислоти (Helv. Chim. Acta 1958, 41, 119; 4,0г, 12,0ммоль) та ацетату амонію (13,9г 180ммоль) у метанолі перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника залишок екстрагували дихлорметаном та 1М водяним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар висушили ($MgSO_4$) та розтерли на порошок з гептаном для утворення зазначеної сполуки (3,71г 93%). Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 333,2 (M+H)⁺.

б) Етиловий ефір (RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксіильної кислоти

До розчину етилового ефіру 2-аміно-9,10-диметокси-1,6,7,11b-тетрагідро-4H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксильної кислоти (6,90г 20,8ммоль) у тетрагідрофурані (60мл) додали трифторацетатну кислоту (120мл) при 0°C, потім через 30 хвилин гомогенний розчин обробили боргідридом натрію (1,64г 41,5ммоль) та перемішували ще 40 хвилин. Реакційну суміш випарили у вакуумі та залишок екстрагували 2М водяним розчином гідроксиду натрію та дихлорметаном. Органічний шар промили розчином солі, висушили ($MgSO_4$) та випарили. Залишок розчинили у дихлорметані (80мл) та додали розчин ди-трет-бутил-дикарбонату (4,98г 22,8ммоль) у дихлорметані (50мл) при к.т. Розчин перемішували протягом ночі при к.т., випарили та залишок розтерли на порошок у гептані для утворення зазначеної сполуки (7,44г 83%). Білдо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 435,4 (M+H)⁺.

в) (RS,RS,RS)-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксіильна кислота

Гранули гідроксиду калію (86%, 4,47г 68,5ммоль) додали до суспензії етилового ефіру (RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксілової кислоти (7,44г 17,1ммоль) у тетрагідрофурані/воді 1:1 (140мл). Після нагрівання протягом 5 годин із зворотним холодильником, суміш випарили у вакуумі. Залишок помістили до 1М водяного калій фосфатного буферу (pH 6,85) та дихлорметану, додавали етанол доки не утворилася прозора двофазна суміш. Органічний шар відокремили, промили розчином солі та випарили для отримання зазначеної сполуки (6,91г 99%). Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 405,3 (M-H).

d) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(піролідин-1-карбоніл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

N-Етилдіізопропіламін (96мг, 0,74ммоль) та O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніуму гексафторфосфат (НАТУ, 103мг, 0,27ммоль) додали при к.т. до суспензії (RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксілової кислоти (100мг, 0,25ммоль) у МДЧ-диметилформаміді (2мл), потім через 45 хвилин додали піролідин (19мг, 0,27ммоль). Гомогенний розчин перемішували 90 хвилин при к.т., потім екстрагували гексаном/етил ацетатом 1:1 та водою. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄), випарили та залишок хроматографували (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2) для отримання зазначеної сполуки (58мг, 51%). Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 460,5 (M+H)⁺.

e)

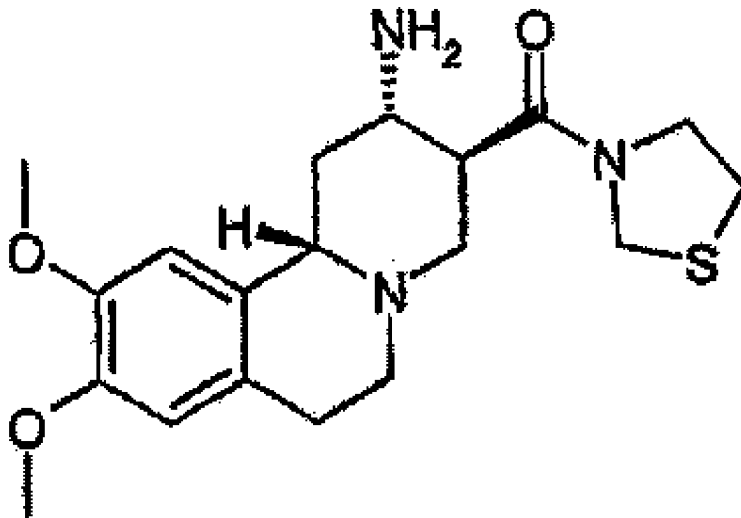
(RS,RS,RS)-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піролідин-1-іл-метанон

Розчин трет-бутилового ефіру

(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(піролідин-1-карбоніл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (55мг, 0,12ммоль) у розчині хлороводню (4М у діоксані, 1мл) перемішували протягом 1 години при к.т., потім нейтралізували CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25 та випарили. Хроматографією залишку (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25) отримали зазначену сполуку (32мг, 74%). Брудно-біла піна, МС (ІРП) 359,6 (M⁺).

Приклад 2

(RS,RS,RS)-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-тіазолідин-3-іл-метанон



a) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(тіазолідин-3-карбоніл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1d із (RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксілової кислоти (Приклад 1c) та тіазолідину. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 478,3 (M+H)⁺.

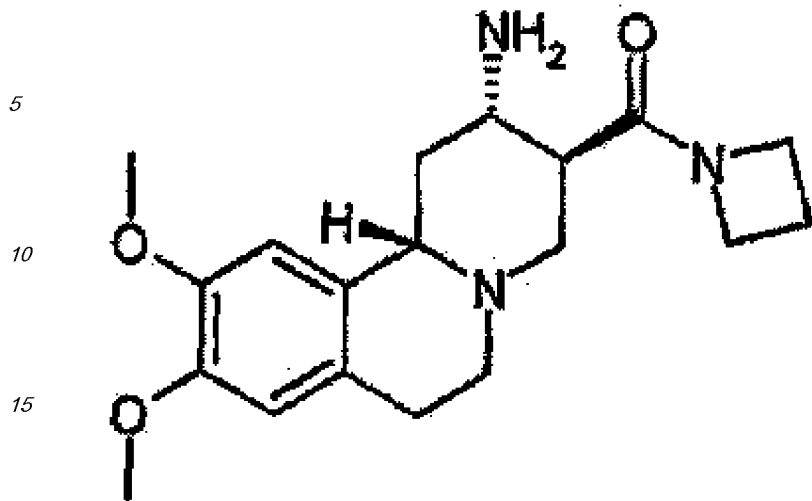
b)

(RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-тіазолідин-3-іл-метанон

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(тіазолідин-3-карбоніл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла піна, МС (ІРП) 378,3 (M+H)⁺.

Приклад 3

(RS,RS,RS)-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-азетидин-1-іл-метанон



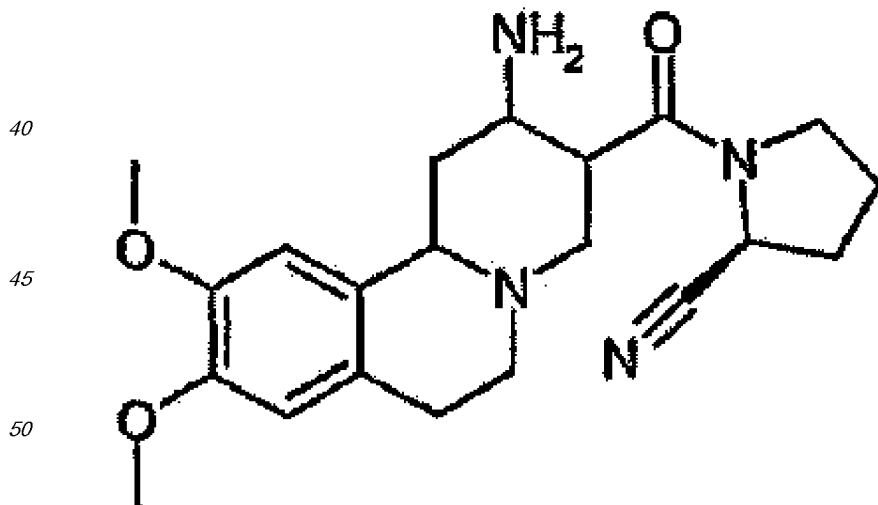
20 a) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[3-(азетидин-1-карбоніл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-к
 арбамінової кислоти

25 Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1d з
 (RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-ка
 рбоксильної кислоти (Приклад 1с) та азетидину. Біло-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 446,3 (М+Н)⁺.

b)
 (RS,RS,RS)-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-азетидин-1-іл-мет
 анон

30 Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру
 (RS,RS,RS)-[3-(азетидин-1-карбоніл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-к
 арбамінової кислоти. Біла піна, МС (ІРП) 346,2 (М+Н)⁺.

Приклад 4
 35 (SS)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-карбоніл)-
 піролідин-2-карбонітрил



55 a) Трет-бутиловий ефір
 [(RS,RS,RS)-3-((SS)-2-ціано-піролідин-1-карбоніл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізох
 інолін-2-іл]-карбамінової кислоти

60 Зазначену сполуку виготовили загальним способом за Прикладом ії із
 (RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-ка
 рбоксильної кислоти (Приклад 1с) та (S)-2-ціано-піролідину [EP 1258476]. Жовта тверда речовина, МС (ІРП)
 485,5 (М+Н)⁺.

b)
 (S)-1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-карбоніл)-пірол
 ідин-2-карбонітрил

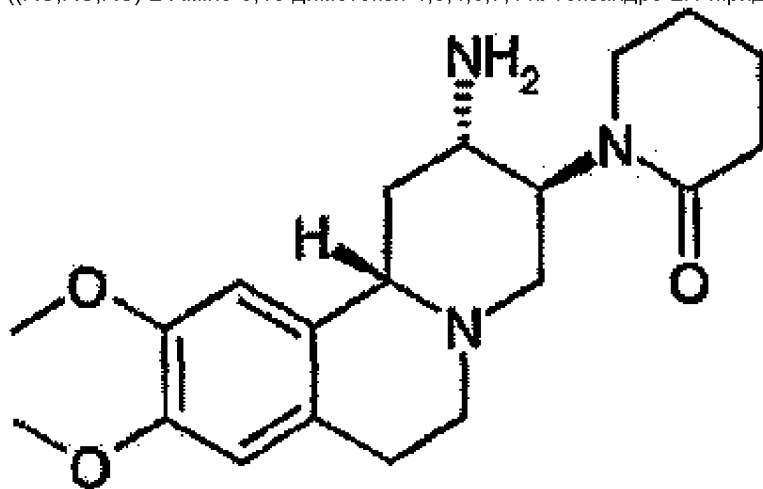
65 Зазначену сполуку виготовили загальним способом за Прикладом 1с із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-3-
 -((SS)-2-ціано-піролідин-1-карбоніл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-

карбамінової кислоти. Біло-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 385,2 (М+Н)⁺.

Приклад 5

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он

5
10
15
20



a) 2-три-метилсиланіл-етиловий ефір
(RS,RS,RS)-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-карбамінової кислоти

25
30

Суміш
(RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксілової кислоти (Приклад 1с, 6,91г 17,0ммоль), дифенілфосфорил азиду (7,40г 25,6ммоль), триетиламіну (1,72г 17,0ммоль), 2-(триметилсиліл)-етанолу (30,2г 256ммоль) та толуолу (40мл) нагрівали протягом 48 годин при 80°C під м'яким потоком нітрогену. Реакційну суміш потім випарили у вакуумі, залишок хроматографували (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2), та утворені фракції розтерли на порошок у гексані/етил ацетаті 1:1 для отримання зазначеної сполуки (5,22г, 59%). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 522,4 (М+Н)⁺.

b) Трет-бутиловий ефір (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти

35
40

Суспензію 2-триметилсиланіл-етилового ефіру (RS,RS,RS)-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-карбамінової кислоти (5,22г 10,0ммоль) у розчині фториду тетрабутиламонію (1М у THF, 42мл, 42ммоль) нагрівали 90 хвилин при 50°C. Утворений розчин випарили у вакуумі та хроматографували CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) для отримання зазначеної сполуки (3,59г 95%). Біло-жовта тверда речовина, МС (ІРП)378,4 (М+Н)⁺; t_R=7,2 та 18,9 хвилин (Chiralpak® AD 25×0,03см, гептан/етанол/триетиламін 70:30:0,3, об'ємна швидкість потоку 4мл/хвилину).

c) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-[3-(5-хлор-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

45
50

5-Хлорвалерил хлорид (466мг, 2,91ммоль) додали при 0°C до розчину трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (1,00г 2,65ммоль) та триетиламіну (295мг, 2,91ммоль) та утвореній суспензії дозволили нагрітися до к.т. за 30 хвилин. Реакційну суміш потім екстрагували дихлорметаном та водою, органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Хроматографією залишку (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/MH₄OH 80:2:0,2) отримали зазначену сполуку (1,23г 94%). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 496,3 (М+Н)⁺.

d) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

55
60

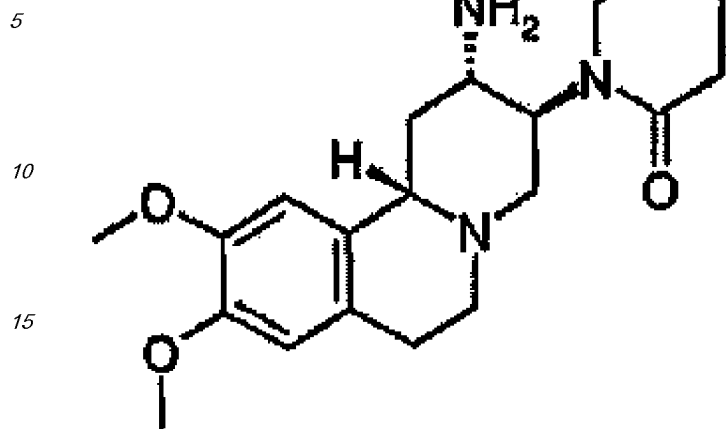
До розчину трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(5-хлор-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (1,22г 2,46ммоль) у N,N-диметилформаміді (18мл) додали йодид натрію (369мг, 2,46ммоль) та гідрид натрію (60% дисперсія у олії, 197мг, 4,92ммоль) та перемішували 2 години при к.т., потім помістили до ємності із льодом та екстрагували гептаном/етил ацетатом (1:1) та водою. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Хроматографією залишку (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:2:0,2) отримали зазначену сполуку (769мг, 68%). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 460,3 (М+Н)⁺.

e)
1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он
Зазначену сполуку виготовили загальним способом за Прикладом 1e з трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ІРП) 360,3 (М+Н)⁺.

Приклади 6 та 7

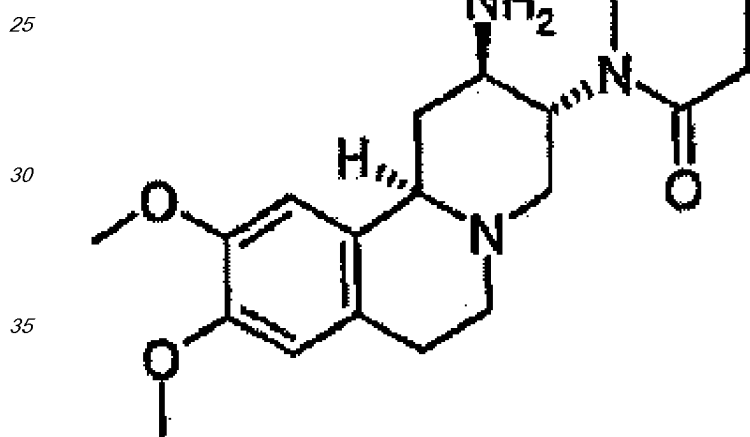
(-)-(S,S,S)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он

Хіральна



та
(+)-(R,R,R)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он

Хіральна



Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (580мг, 1,61ммоль) розчинили у етанолі/гептані 3:2 (5мл) та піддали попередній HPLC (високоєфективній рідинній хроматографії) (Chiralpak® AD колона, гептан/етанол 80:20).

(-)-(R,R,R)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он: блідо-жовта полу-тверда речовина, 220мг (38%), $t_R=32,0$ хвилин (Chiralpak® AD 25x0,46см, гептан/етанол 80:20, об'ємна швидкість потоку 1мл/хвилину).

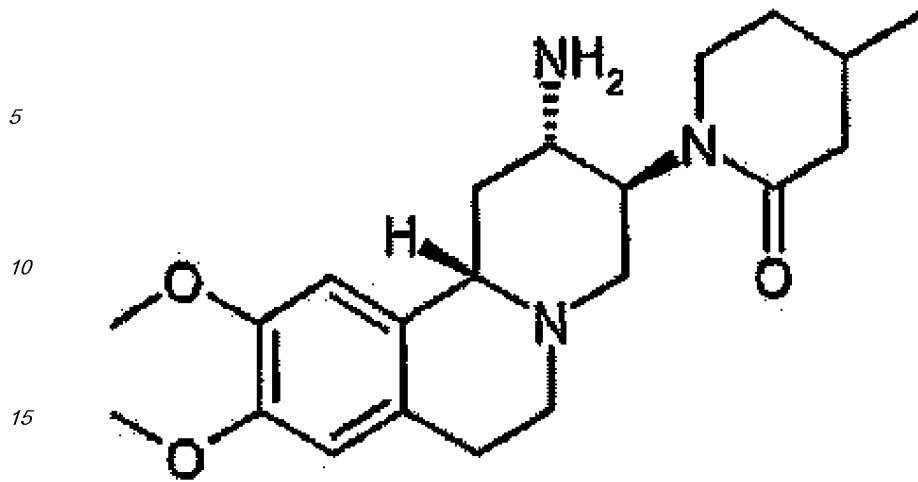
(+)-(R,R,R)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он: блідо-жовта полу-тверда речовина, 207мг (36%), $t_R=55,4$ хвилин (Chiralpak® AD 25x0,46см, гептан/етанол 80:20, об'ємна швидкість потоку 1мл/хвилину).

Приклад 8

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піперидин-2-он

U A 8 2 2 4 2 C 2

U A 8 2 2 4 2 C 2



20 a) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[3-(5-хлор-3-метил-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5c із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 5-хлор-3-метилвалерил хлориду [DE 2621576]. Біла тверда речовина, МС (ІРП) 510,4 (M+H)⁺.

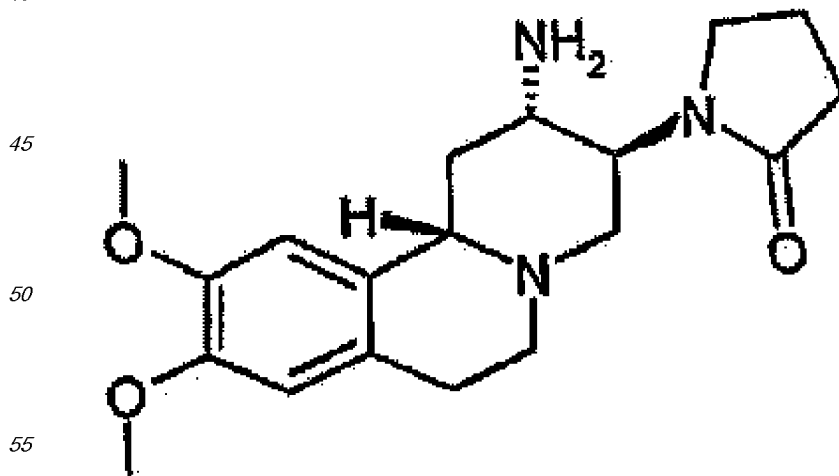
25 b) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(4-метил-2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(5-хлор-3-метил-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біло-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 474,3 (M+H)⁺.

30 c)
 1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піперидин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(4-метил-2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ІРП) 374,2 (M+H)⁺.

35 Приклад 9
 (RS,RS,RS)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піролідин-2-он



60 a) Трет-бутиловий ефір (RS,RS,RS)-[3-(4-хлор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5c із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 4-хлорбутирил хлориду. Біла тверда речовина, МС (ІРП) 482,4 (M+H)⁺.

65 b) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-піролідин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру

(RS,RS,RS)-[3-(4-хлор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-к
арбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ИРП) 446,3 (M+H)⁺.

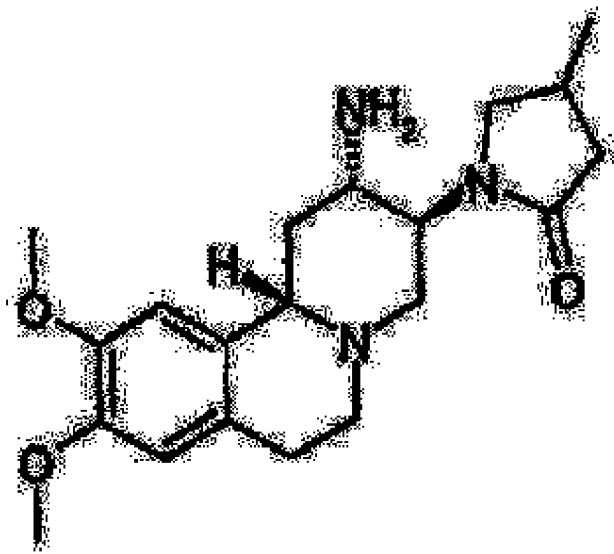
с) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[3-(4-хлор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-к
арбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру
(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-піролідін-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]
-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ИРП) 346,2 (M+H)⁺.

Приклад 10

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-пір
олідін-2-он



а) Трет-бутиловий ефір

[(RS,RS,RS)-3-(4-хлор-3-метил-бутириламіно)-9,10-дгшетокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін
-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру
(RS,RS,RS)-[3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової
кислоти (Приклад 5b) та 4-хлор-3-метилбутирил хлориду (Chem. Ber. 1964, 97, 2544). Біла тверда речовина, МС
(ИРП) 496,3 (M+H)⁺.

б) Трет-бутиловий ефір

[(RS,RS,RS)-9,10-диметокси-3-(4-метил-2-оксо-піролідін-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін
ін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру
(RS,RS,RS)-[3-(4-хлор-3-метил-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін
-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ИРП) 460,3 (M+H)⁺.

с)
1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролід
ин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру
(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(4-метил-2-оксо-піролідін-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін
ін-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ИРП) 360,3 (M+H)⁺.

Приклад 11

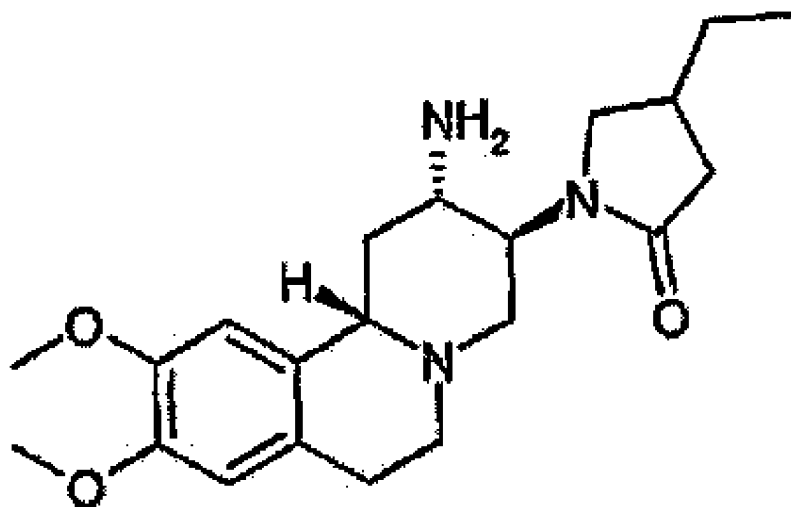
1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-етил-піро
лідін-2-он

5

10

15

20



a) Трет-бутовий ефір
(RS,RS,RS)-[3-(3-хлорметил-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 3-(хлорметил)-валерил хлориду (J. Korean Chem. 1991, 35, 756). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 510,4 (M+H)⁺.

b) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-[3-(4-етил-2-оксо-піролідін-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5й із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(3-хлорметил-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 474,2 (M+H)⁺.

c) 1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-етил-піролідін-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(4-етил-2-оксо-піролідін-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 374,5 (M+H)⁺.

40 Приклад 12

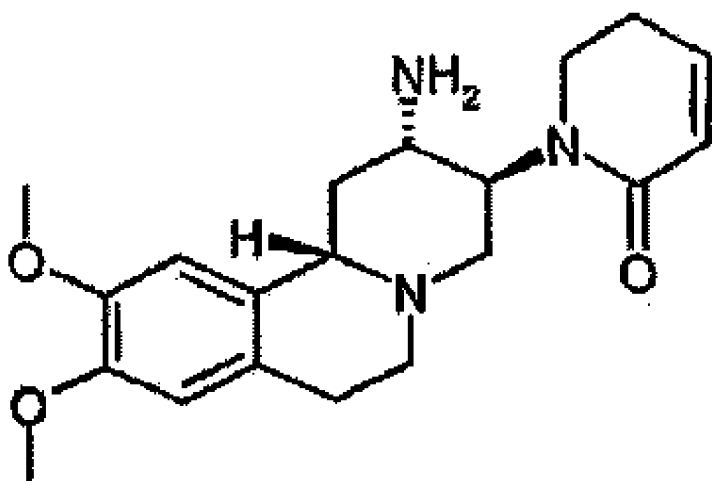
(RS,RS,RS)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5,6-дигідро-1H-піридин-2-он

45

50

55

60



a) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-(3-бут-3-еніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти

65 4-Бром-2-бутен (60мг, 0,45ммоль) та триетиламін (49мг, 0,49ммоль) додали до розчину трет-бутилового ефіру

(RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b; 153мг, 0,41ммоль), та суміш нагрівали із зворотним холодильником, потім через 18 годин ще додали 4-бром-2-бутен (60мг, 0,45ммоль) та триетиламін (49мг, 0,49ммоль). Після нагрівання із зворотним холодильником протягом 24 годин реакційну суміш помістили до ємності з льодом та екстрагували 1М водним розчином гідроксиду натрію та етил ацетатом. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) отримали зазначену сполуку (77мг, 44%). Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 432,4 (M+H)⁺.

b) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[3-(акрилоїл-бут-3-еніл-аміно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Акрилоїл хлорид (18мг, 0,20ммоль) по краплях додали при 0 °C до розчину трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-бут-3-еніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (77мг, 0,18ммоль) та триетиламіну (20мг, 0,20ммоль) у дихлорметані (1,5мл). Через 30 хвилин при 0°C реакційну суміш екстрагували 2М водним розчином карбонату натрію та етил ацетату. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) отримали зазначену сполуку (65мг, 75%). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 486,5 (M+H)⁺.

c) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(6-оксо-3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Тетраізопропіл ортотитанат (7,6мг, 27мкмоль) та дихлорид bis(трициклогексилфосфін)-бензиліденрутенію (IV) (11мг, 13мкмоль) додали до розчину трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(акрилоїл-бут-3-еніл-аміно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (65мг, 0,13ммоль) у дихлорметані (2,5мл). Реакційну суміш перемішували 45 хвилин при к.т., потім екстрагували етил ацетатом та водою. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) отримали зазначену сполуку (59мг, 96%). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 458,4 (M+H)⁺.

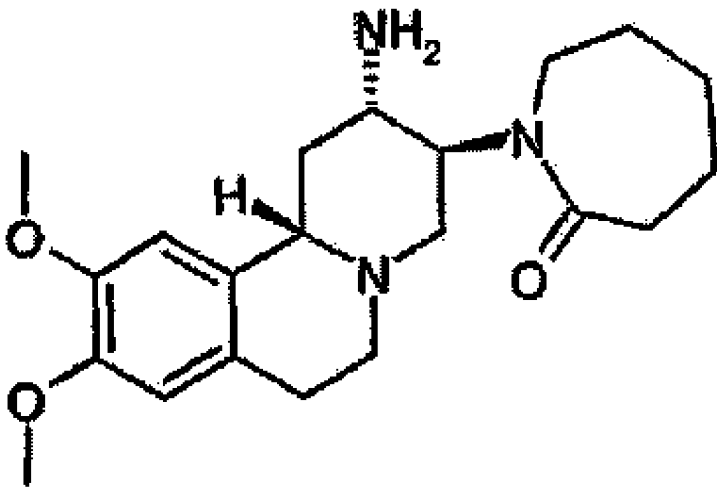
d)

(RS,RS,RS)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5,6-дигідро-1H-піридин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(6-оксо-3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла піна, МС (ІРП) 358,2 (M+H)⁺.

Приклад 13

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-азепан-2-он



a) Етиловий ефір

(RS,RS,RS)-2-Бензиламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-карбоксіильної кислоти

Трифторацетатну кислоту (20мл) додали при 0°C до розчину етилового ефіру 2-аміно-9,10-диметокси-1,6,7,11b-тетрагідро-4H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-карбоксіильної кислоти (Приклад 1a; 2,00г 6,02ммоль) у тетрагідрофурані (20мл), потім через 30 хвилин до гомогенного розчину додали боргідрид натрію (474мг, 12,0ммоль) та перемішували ще 40 хвилин. Реакційну суміш випарили у вакуумі, а залишок екстрагували 2М водним розчином гідроксиду натрію та дихлорметаном. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Залишок розчинили у метанолі (37мл) та оцтової кислоті (9мл) та додали бензальдегід (723мг, 6,81ммоль), потім порціями додавали ціаноборгідрид натрію (526мг, 7,95ммоль) при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш перемішували ще 15 хвилин, потім екстрагували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та дихлорметаном. Органічний шар промили розчином солі, висушили

(MgSO₄) та випарили. Хроматографією залишку (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 4:1, після елюювання дибензилованого побічного продукту, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) отримали зазначену сполуку (1,31г 51%). Червона олія, МС (ІРП) 425,2 (M+H)⁺.

5 b) Етиловий ефір
(RS,RS,RS)-2-(бензил-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксильної кислоти

10 Ди-трет-бутил-дикарбонат (752мг, 3,38ммоль) додали при к.т. до розчину етилового ефіру (RS,RS,RS)-2-бензиламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксильної кислоти (1,30г 3,07ммоль) у дихлорметані (13мл). Через 16 годин розчин випарили та залишок хроматографували (SiO₂, гептан-EtOAc градієнт) для отримання зазначеної сполуки (1,24г 77%). Жовта піна, МС (ІРП) 525,3 (M+H)⁺.

15 c) Бензиловий ефір
(RS,RS,RS)-[2-(бензил-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл]-карбамінової кислоти

20 Гранули гідроксиду калію (86%, 1,53г 23,4ммоль) додали до розчину етилового ефіру (RS,RS,RS)-2-(бензил-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-карбоксильної кислоти (1,20г 2,28ммоль) у воді/тетрагідрофурані 1:1 (24мл), та суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 72 годин. Після охолодження розчин нейтралізували 1 М водняним калій фосфатним буфером (pH 6,85) та тричі екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднали, висушили (MgSO₄) та випарили. Залишок суспендували у толуолі (24мл) та обробили триетиламіном (230мг, 2,28ммоль) та дифенілфосфорил азидом (659мг, 2,28ммоль). Реакційну суміш тримали при к.т. 90 хвилин та нагрітою до 80°C - протягом 90 хвилин, потім додали бензиловий спирт (369мг, 3,41ммоль), температуру реакції піддержували на рівні 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном та промили 10% водняним розчином лимонної кислоти, 1М водняним розчином гідроксиду натрію та розчином солі, висушили (MgSO₄) та випарили. Хроматографією (SiO₂, гептан/EtOAc градієнт) отримали зазначену сполуку (805мг, 59%). Блідо-жовта піна, МС (ІРП) 602,3 (M+H)⁺.

25 d) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-бензил-карбамінової кислоти

30 Розчин бензилового ефіру
(RS,RS,RS)-[2-(бензил-трет-бутоксикарбоніл-аміно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл]-карбамінової кислоти (802мг, 1,33ммоль) у оцтовій кислоті (24мл) гідрогенізували (1бар, к.т., 3 години) у присутності палладію (10% на активованому деревному вугіллі, 40мг), потім каталізатор видалили фільтрацією та фільтрат випарили. Хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/MH₄OH 90:10:0,25) отримали зазначену сполуку (402мг, 65%). Блідо-жовта піна, МС (ІРП) 468,4 (M+H)⁺.

35 e) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-бензил-[3-(6-хлор-гексааноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

40 Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-бензил-карбамінової кислоти та 6-хлоргексааноїл хлориду. Жовта олія, МС (ІРП) 600,4 (M+H)⁺.

45 f) Трет-бутиловий ефір
(RS,RS,RS)-бензил-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-азепан-і-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

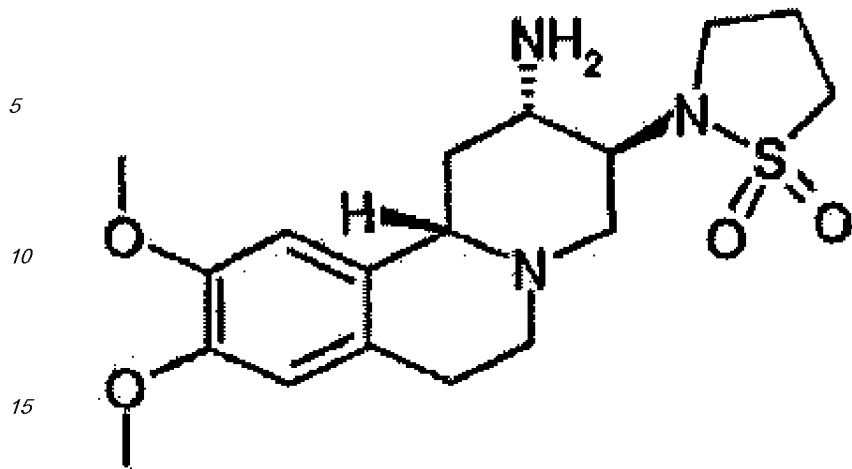
Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-бензил-[3-(6-хлор-гексааноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 564,4 (M+H)⁺.

50 g)
(RS,RS,RS)-1-(2-Бензиламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-азепан-2-он
Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-бензил-[9,10-диметокси-3-(2-оксо-азепан-і-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 464,5 (M+H)⁺.

55 h) 1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-азепан-2-он
Розчин
(RS,RS,RS)-1-(2-бензиламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-азепан-2-ону (35мг, 75мкмоль) гідрогенізували (3бар, к.т., 3 години) у присутності палладію (10% на активованому деревному вугіллі), потім каталізатор видалили фільтрацією, фільтрат випарили. Хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/MH₄OH 95:5:0,25) отримали зазначену сполуку (10мг, 43%). Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 374,2 (M+H)⁺.

60 Приклад 14
(RS,RS,RS)-3-(1,1-Діоксо-1,2-тіазолідин-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо [2,1-a]ізохінолін-2-іламін

65



a) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[3-(3-хлор-пропан-1-сульфоніламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 3-хлорпропансульфоніл хлориду. Біла тверда речовина, МС (ІРП) 516,3 (М-Н)⁺

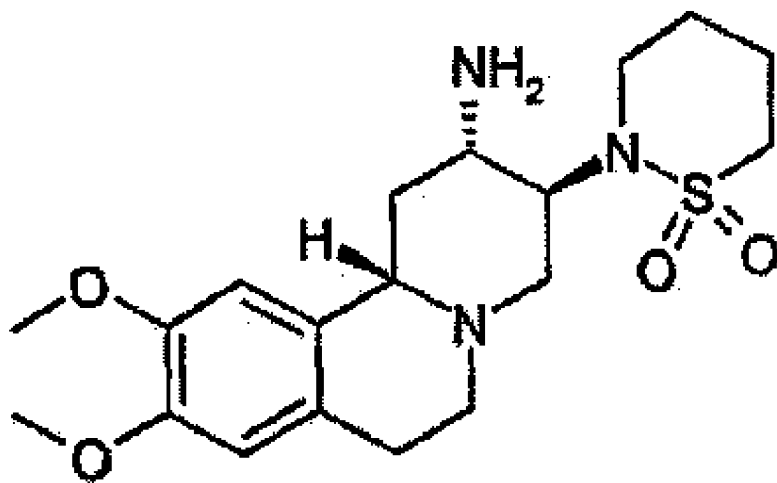
b) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[3-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(3-хлор-пропан-1-сульфоніламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 482,3 (М+Н)⁺.

c) (RS,RS,RS)-3-(1,1-оксо-1,2-тіазолідин-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іламін

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла піна, МС (ІРП) 382,3 (М+Н)⁺.

Приклад 15
 (RS,RS,RS)-3-(1,1-Діоксо[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іламін



a) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[3-(4-хлор-бутан-1-сульфоніламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 4-хлорбутансульфоніл хлориду (DE 1300933). Біла тверда речовина, МС (ІРП) 532,3 (М+Н)⁺.

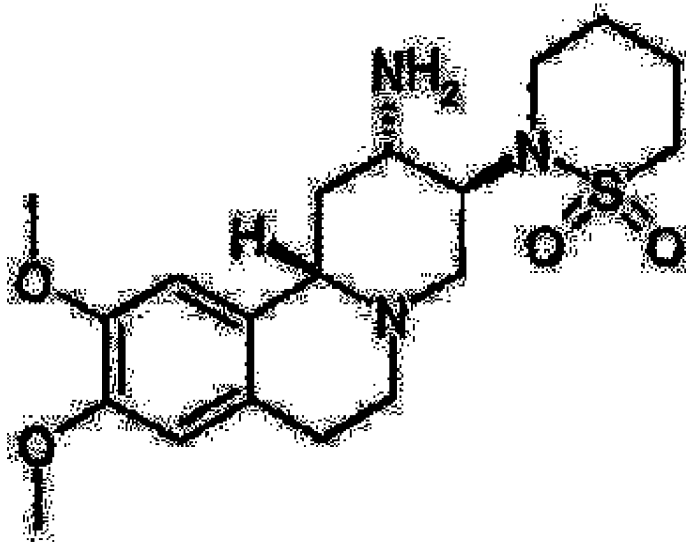
b) Трет-бутиловий ефір
 (RS,RS,RS)-[3-(1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(4-хлор-бутан-1-сульфоніламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін ін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ИРП) 496,3 (M+H)⁺.

5 с)
(RS,RS,RS)-3-(1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін -2-іламін

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолі н-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ИРП) 396,3 (M+H)⁺.

10 Приклад 16
(S,S,S)-3-(1,1-Діоксо-[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a] ізохінолін-2-іламін



15 а) Етиловий ефір (S)-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-іл)-оцтової кислоти

Зазначену сполуку отримали при >99.5% енантіомерного надлишку із етилового ефіру (6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-іл)-оцтової кислоти (Synthesis 1987, 474) фракціонованою кристалізацією з (-)-2'-нітровинною кислотою за загальною методикою Montzka та інших (US 3452086). Блідо-жовта тверда речовина, МС (ИРП) 280,2 (M+H)⁺, t_R⁻6,4 хвилини (Chiralcel® ODH 15x0,21см, гептан/2-пропанол/триетиламін 75:25:0,15, об'ємна швидкість потоку 150мкл/хвилина).

35 б) Трет-бутиловий ефір
(S,S,S)-3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти
Зазначену сполуку отримали із етилового ефіру (S)-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-іл)-оцтової кислоти, згідно методики синтезу рацемату (RS,RS,RS)-3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-карбамінового трет-бутилового ефіру (Приклад 5b). Брудно-біла тверда речовина, t_R⁻19,3 хвилини (Chiralpak® AD 25x0,03см, гептан/етанол/триетиламін 70:30:0,3, об'ємна швидкість потоку 4 мкл/хвилина).

45 с)
(S,S,S)-3-(1,1-Діоксо-[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-2-іламін
Зазначену сполуку отримали за методикою синтезу рацемату (RS,RS,RS)-3-(1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін -2-іламіну (Приклад 15). Брудно-біла піна.

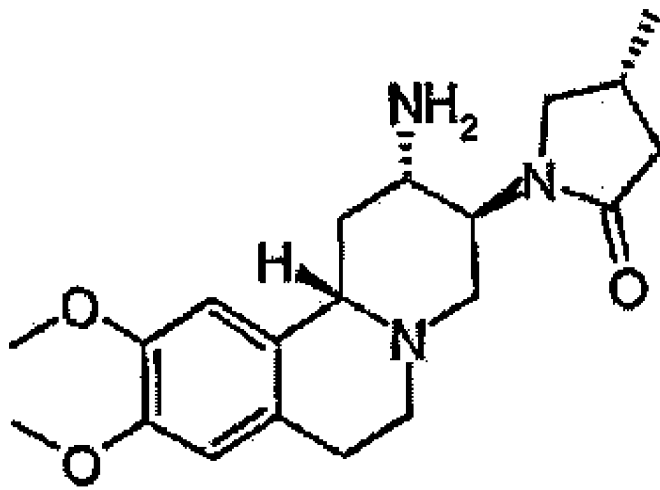
50 Приклади 17 та 18
(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-мети л-піролідин-2-он

55

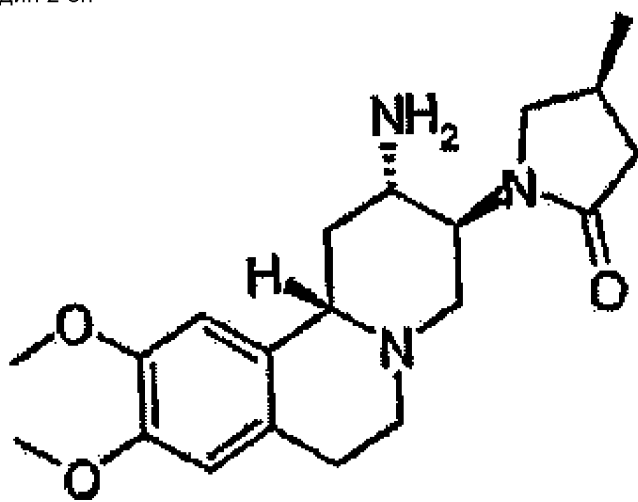
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



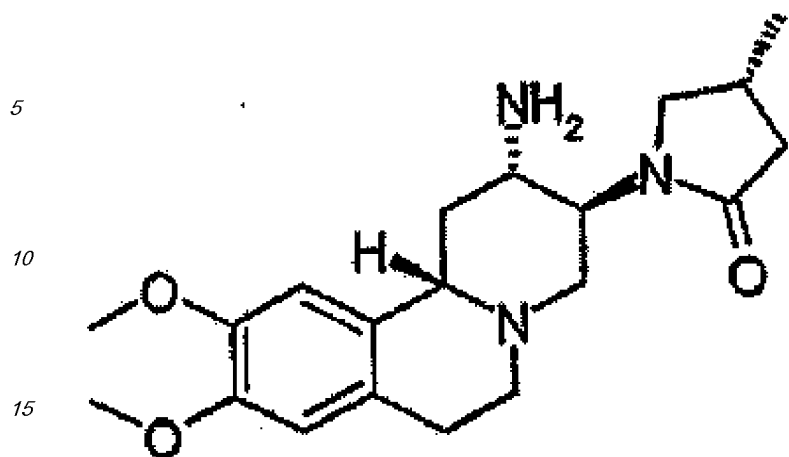
та
(RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он



Зазначені сполуки отримали із
1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-ону (Приклад 10) хроматографічним розподілом (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:0,25).
(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он: блідо-жовта піна, $R_f=0,20$.
(RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он: блідо-жовта тверда речовина, $R_f=0,15$.
Приклади 19 та 20
(R)-1-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он

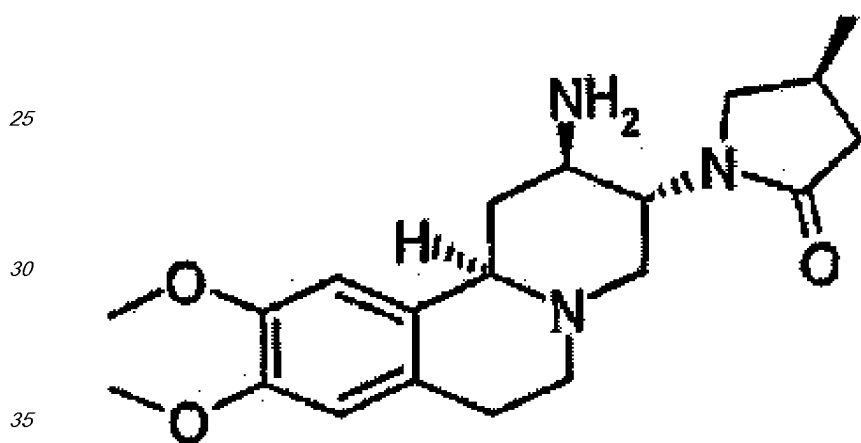
U A 8 2 2 4 2 C 2

Хіральна



та
(S)-1-((R,R,R)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-пі
ролідин-2-он

Хіральна



Зазначені сполуки отримали загальним способом за Прикладами 6 та 7 із
(RS)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-пі
ролідин-2-ону (Приклад 17).

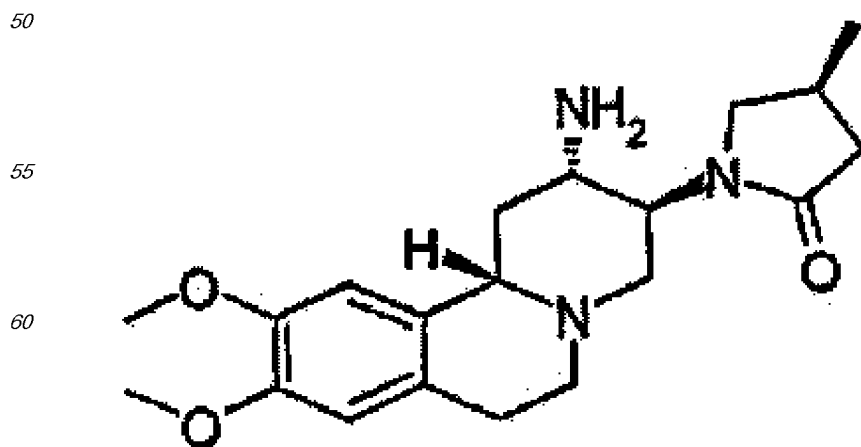
(R)-1-((S,S,S)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-пі
ролідин-2-он: брудно-біла піна, $t_R=40,1$ хвилин (Chiralpak® AD 25×0,46см, гептан/етанол 80:20, об'ємна
швидкість потоку 1мл/хвилину).

(S)-1-((R,R,R)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-пі
ролідин-2-он: брудно-біла піна, $t_R=66,0$ хвилин (Chiralpak® AD 25×0,46см, гептан/етанол 80:20, об'ємна
швидкість потоку 1мл/хвилину).

Приклади 21 та 22

(S,S,S,S)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піро
лідин-2-он

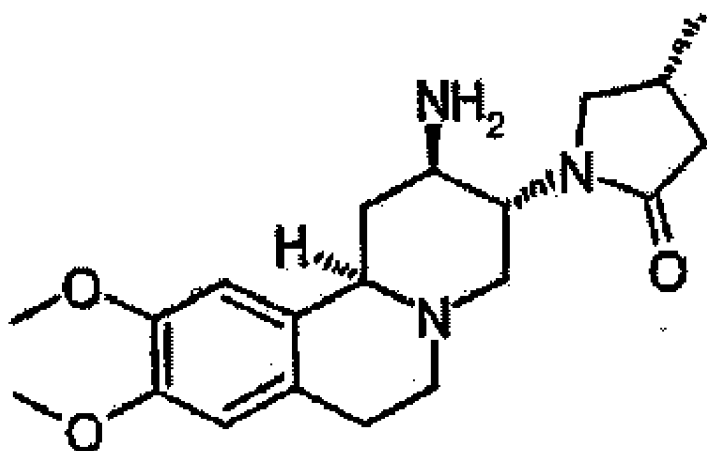
Хіральна



та

(R,R,R,R)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідин-2-он

Хіральна



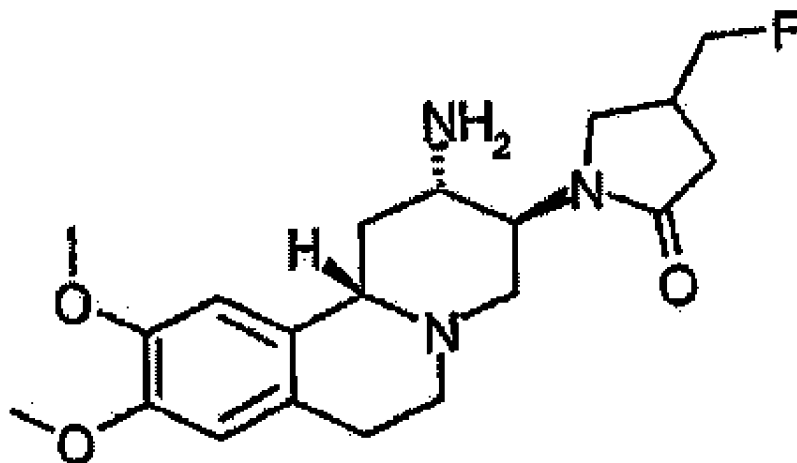
Зазначені сполуки отримали загальним способом за Прикладами 6 та 7 із (RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідін-2-ону (Приклад 18).

(S,S,S,S)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідін-2-он: брудно-біла піна, $t_R=29,4$ хвилин (Chiralpak® AD 25×0,46см, гептан/етанол 80:20, об'ємна швидкість потоку 1мл/хвилину).

(R,R,R,R)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido-[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метил-піролідін-2-он: брудно-біла піна, $t_R=41,8$ хвилин (Chiralpak® AD 25×0,46см, гептан/етанол 80:20, об'ємна швидкість потоку 1мл/хвилину).

Приклад 23

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідін-2-он



а) 4-Фторметил-дигідро-фуран-2-он

Розчин 4-гідроксиметил-дигідро-фуран-2-ону (Tetrahedron 1994, 50, 6839; 1,02г 8,78ммоль) та bis(2-метоксиетил)аміносірчистого трифториду (3,88г 17,6ммоль) у хлороформі (4,4мл) перемішували при 40°C протягом 1 години, потім помістили на лід та екстрагували насиченим водяним розчином гідрокарбонату натрію та дихлорметаном. Органічний шар промили розчином солі, висушили ($MgSO_4$) та випарили. Хроматографією (SiO_2 , гептан-етил ацетат градієнт) отримали зазначену сполуку (576мг, 56%). Безбарвна рідина, МС (ЕУ (електронний удар)) 118,9 (M+H)⁺.

б) 3-Хлорметил-4-фтор-бутирил хлорид

Суміш 4-фторметил-дигідро-фуран-2-ону (871мг, 7,37ммоль), тіоніл хлориду (4,39г 36,9ммоль) та хлориду цинку (60мг, 0,44ммоль) перемішували 72 години при 80°C, потім надлишок тіоніл хлориду видалили дистиляцією. Перегонкою залишку у вакуумі (Kugelrohr) (85°C, 0,2мбар) отримали зазначену сполуку (450мг, 35%). Безбарвна рідина, ¹H-ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): 4,65-4,55 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H).

в) Трет-бутиловий ефір (RS,RS,RS)-[3-(3-хлорметил-4-фтор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру

(RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 3-хлорметил-4-фтор-бутирил хлориду. Біла тверда речовина, МС (ІРП) 514,5 (M+H)⁺.

d) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[3-(4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(3-хлорметил-4-фтор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Брудно-біла піна, МС (ІРП) 478,5 (M+H)⁺.

e)

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он

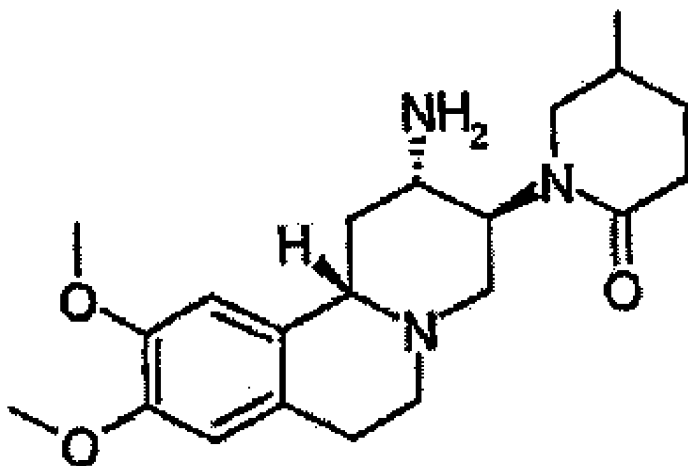
Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(4-фторметил-2-оксо-піролідин-

1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти.

Блідо-жовта олія, МС (ІРП) 378,5 (M+H)⁺.

Приклад 24

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-метил-піперидин-2-он



a) 5-Хлор-4-метил-пентаноїл хлорид

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 23b із 5-метил-тетрагідро-піран-2-ону (Tetrahedron 1995, 51, 6237). Безбарвна рідина, ¹H-ЯМР (300 MHz, CDCl₃): 3,50-3,40 (m, 2H), 2,95 (td, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,04 (d, 3H).

b) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[3-(5-хлор-4-метил-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5c із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 5-хлор-4-метил-пентаноїл хлориду. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 510,6 (M+H)⁺.

c) Трет-бутиловий ефір

(RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(5-метил-2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[3-(5-хлор-4-метил-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта олія, МС (ІРП) 474,5 (M+H)⁺.

d)

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-метил-піперидин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-[9,10-диметокси-3-(5-метил-2-оксо-піперидин-1-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 374,5 (M+H)⁺.

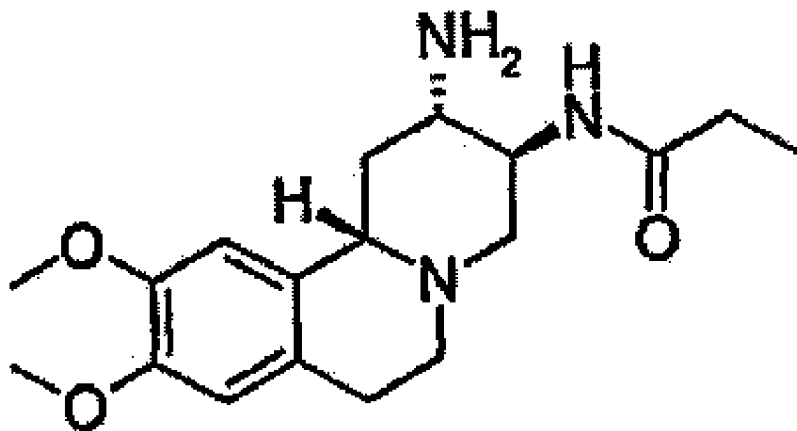
Приклад 25

(RS,RS,RS)-N-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-пропіонамід

5

10

15



а)

Трет-бутиловий

ефір

(RS,RS,RS)-(9,10-диметокси-3-пропіоніламіно-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамін

20 ової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та пропіоніл хлориду. Блідо-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 434,6 (М+Н)⁺.

б) (RS,RS,RS)-N-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-пропіонамід

25

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(9,10-диметокси-3-пропіоніламіно-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамін ової кислоти. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 334,5(М+Н)⁺.

Приклад 26

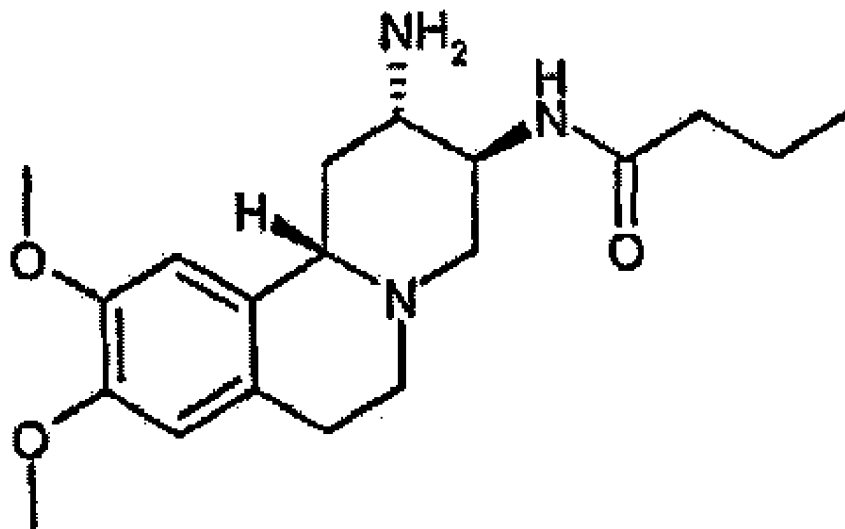
(RS,RS,RS)-N-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-бутирамід

30

35

40

45



Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладами 5с та 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та бутирил хлориду. Жовта тверда речовина, МС (ІРП) 348,5 (М+Н)⁺.

50

Приклад 27

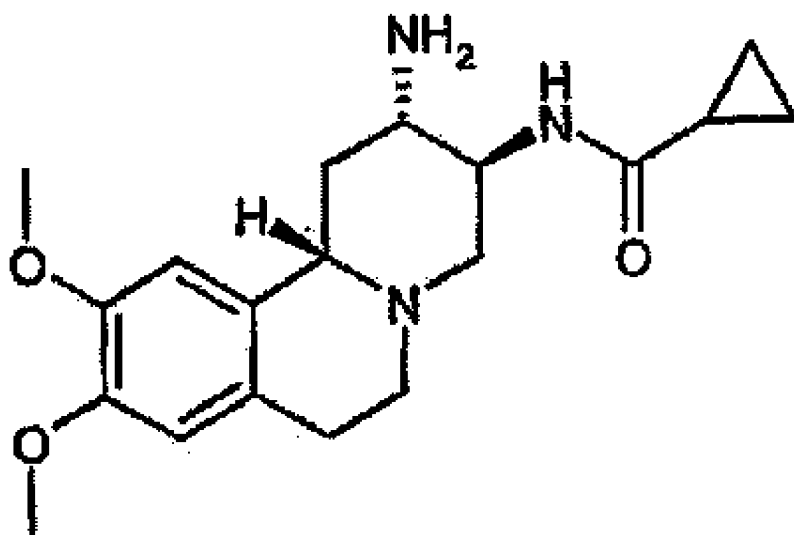
((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-амід циклопропанкарбоксільної кислоти

55

60

65

5
10
15
20



25

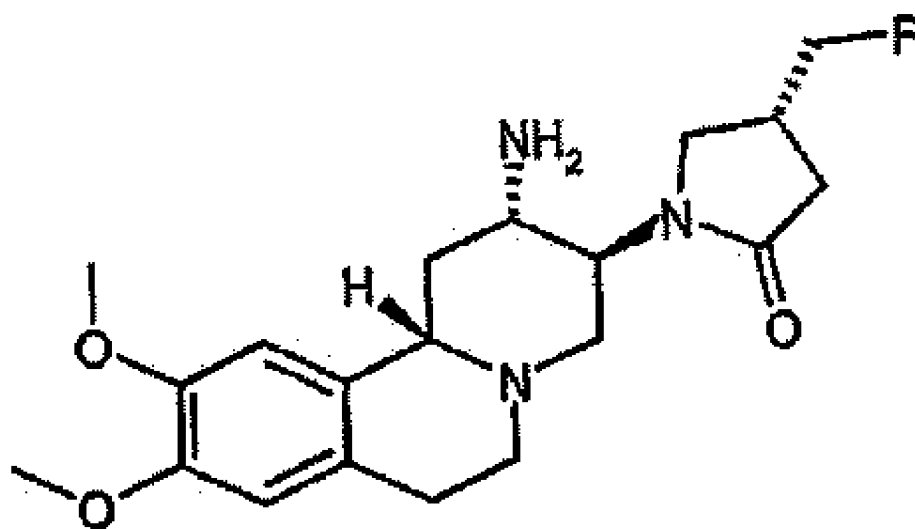
Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладами 5с та 1е із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та циклопропан-карбоніл хлориду. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 346,3 (М+Н)⁺.

30

Приклади 28 та 29

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фтор метил-піролідин-2-он

35



40

45

та
(RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он

50

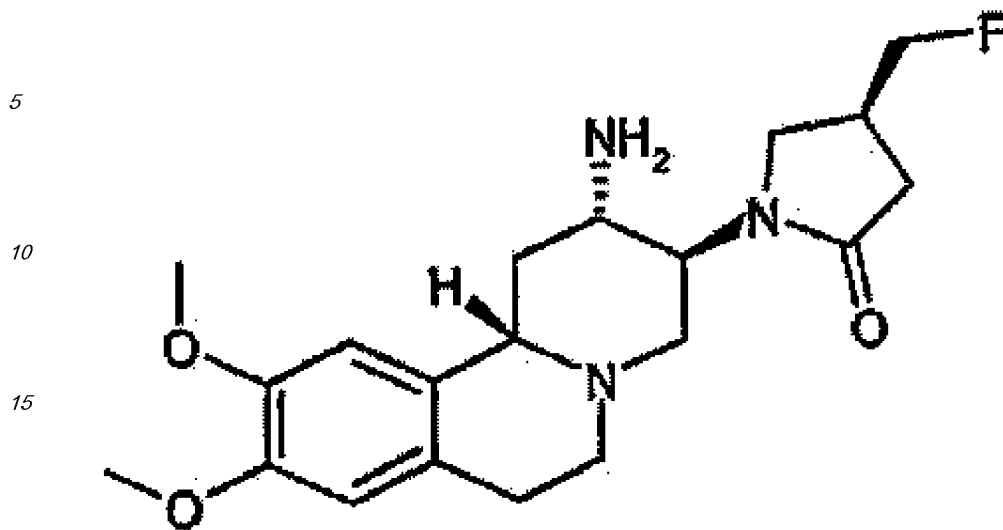
55

60

65

U A 8 2 2 4 2 C 2

U A 8 2 2 4 2 C 2

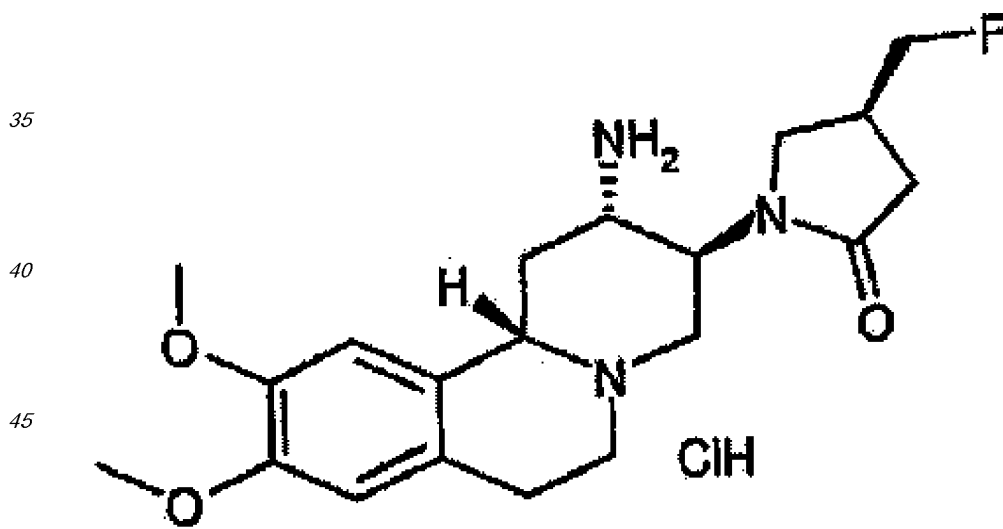


25

Зазначені сполуки отримали із

1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідін-2-ону (Приклад 23) хроматографічним розподілом (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80:1:0,2, а потім 95:5:0,25).
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідін-2-он: жовта олія, $R_f=0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:0,25).
 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідін-2-он: блідо-жовта тверда речовина, $R_f=0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:0,25).
 Приклад 30
 (S)-1-((S,S,S)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо-[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідін-2-ону дигідрохлорид

30



55

а) Трет-бутиловий ефір

[(S,S,S)-3-(3-хлорметил-4-фтор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (S,S,S)-3-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 16b) та 3-хлорметил-4-фтор-бутирил хлориду (Приклад 23b). Брудно-біла тверда речовина.

б) Трет-бутиловий ефір

[(S,S,S)-3-((S)-4-фторметил-2-оксо-піролідін-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти та трет-бутиловий ефір

[(S,S,S)-3-((R)-4-фторметил-2-оксо-піролідін-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

60

Гідрид натрію (55-65% дисперсія у олії, 1,14г 28,5ммоль) додали до суспензії трет-бутилового ефіру [(S,S,S)-3-(3-хлорметил-4-фтор-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти (6,72г 13,1ммоль) у N,N-диметилформаміді (95мл) при к.т., через 1 годину реакційну суміш помістили на лід та екстрагували етил ацетатом та водою. Органічний шар промили розчином солі, висушили (MgSO_4) та випарили. Хроматографією (SiO_2 , циклогексан/2-пропанол 4:1) отримали трет-бутиловий ефір

65

5 [(S,S,S)-3-((S)-4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (2,40г, 38%) та епімер трет-бутилового ефіру [(S,S,S)-3-((R)-4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (2,73г 44%).

Трет-бутиловий ефір

[(S,S,S)-3-((S)-4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти: блідо-жовта піна, $R_f=0,6$ (SiO_2 , циклогексан/2-пропанол 1:1).

Трет-бутиловий ефір

10 [(S,S,S)-3-((R)-4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти: блідо-жовта піна, $R_f=0,4$ (SiO_2 , циклогексан/2-пропанол 1:1).

с) (S)-1-((

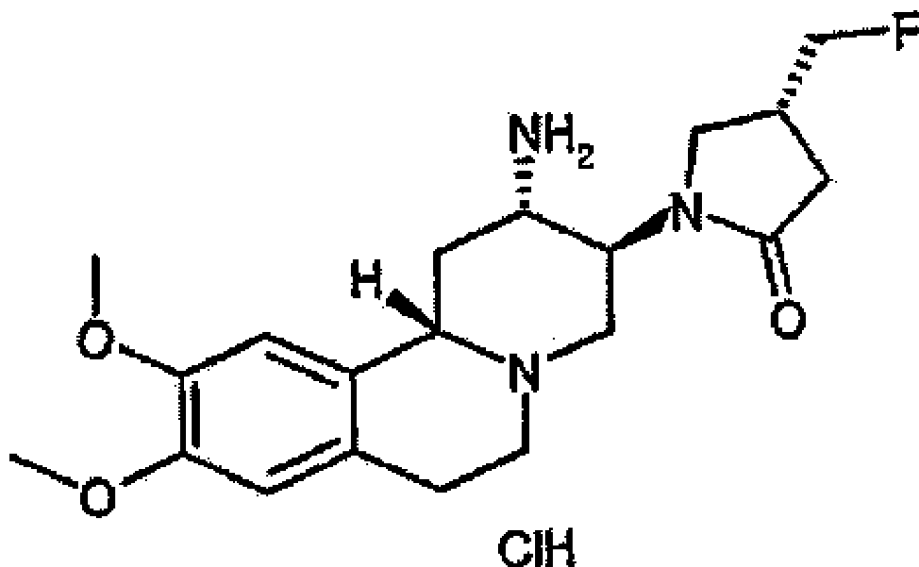
S,S,S)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-ону дигідрохлорид

15 Трет-бутиловий ефір

[(S,S,S)-3-((S)-4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (2,40г 5,02ммоль) перетворили на (S)-1-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-он загальним способом за Прикладом 1е. Продукт розчинили у 2-пропанолі (10мл) та додали хлороводень (5-6М у 2-пропанолі, 37мл). Утворену суспензію перемішували 64 години при к.т., потім осад зібрали фільтрацією та висушили для отримання зазначеної сполуки (2,04г 91%). Біла тверда речовина, точка плавлення $>300^\circ\text{C}$.

Приклад 31

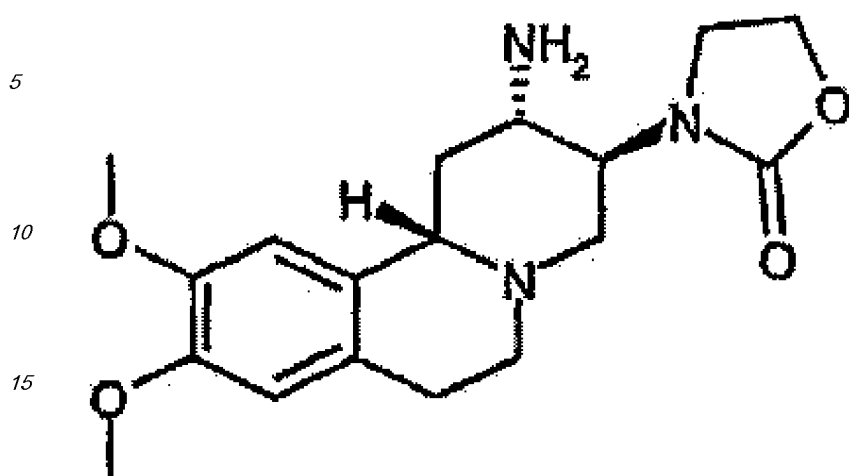
25 (R)-1-((S,S,S)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметил-піролідин-2-онудигідрохлорид



Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 30с із трет-бутилового ефіру [(S,S,S)-3-((R)-4-фторметил-2-оксо-піролідин-1-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 30b). Біла тверда речовина, точка плавлення $>300^\circ\text{C}$.

Приклад 32

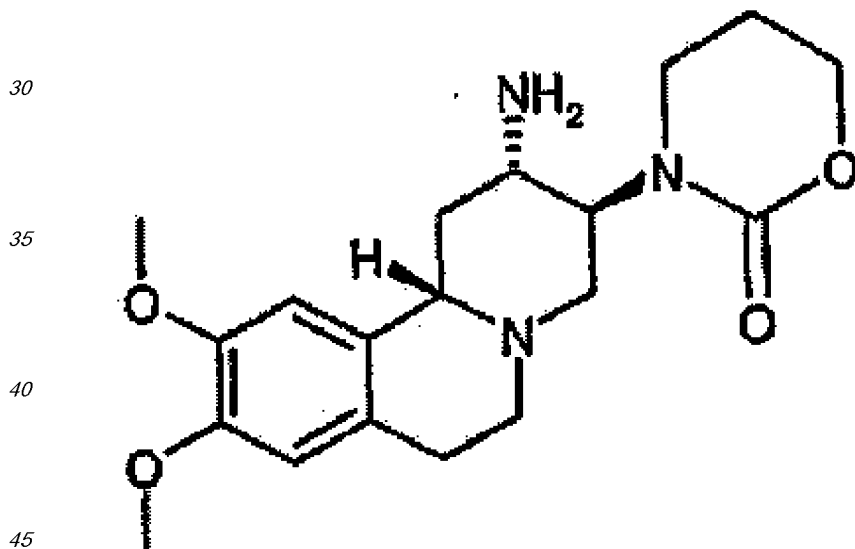
3-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2Д-а]ізохінолін-3-іл)-оксазолідин-2-он



20 Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладами 5с, 5d та 1е із трет-бутилового ефіру ((RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 2-хлоретил хлорформіату. Біло-жовта тверда речовина, МС (ІРП) 348,5 (M+H)⁺.

Приклад 33

25 3-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]вохінолін-3-іл)-[1,3]оксазинан-2-он



a) 3-хлор-пропіловий ефір
((RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-карбамінової кислоти

50 Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру ((RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 3-хлорпропілхлорформіату. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 498,4 (M+H)⁺.

b) Трет-бутиловий ефір
[(RS,RS,RS)-9,10-диметокси-3-(2-оксо-[1,3]оксазинан-3-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

55 Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із 3-хлор-пропілового ефіру ((RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-карбамінової кислоти. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 462,4 (M+H)⁺.

с)

60 3-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-[1,3]оксазинан-2-он
Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1е із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-9,10-диметокси-3-(2-оксо-[1,3]оксазинан-3-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти. Жовта тверда речовина, МС (ІРП) 362,5 (M+H)⁺.

Приклад 34

65 1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-метил-пір

олідин-2-он

а) 4-Хлор-пентаноїл хлорид

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 23b із γ -валеролактону. Безбарвна рідина, $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4,10-4,00 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,55 (d, 3H).

б)

Трет-бутиловий

ефір

[(RS,RS,RS)-3-(4-хлор-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5c із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b) та 4-хлор-пентаноїл хлориду. Брудно-біла тверда речовина, МС (ИРП) 496,4 (M+H) $^+$.

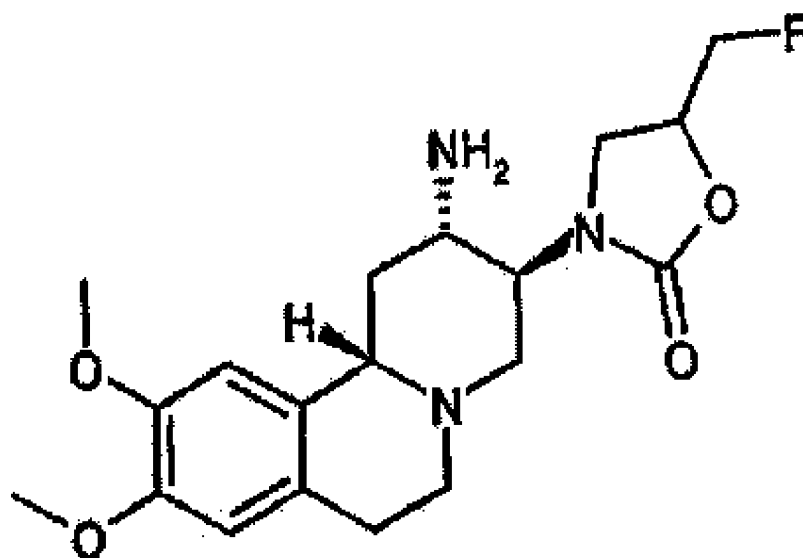
с)

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-метил-піролідин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d та 1e із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-3-(4-хлор-пентаноїламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Жовта тверда речовина, МС (ИРП) 360,1 (M+H) $^+$.

Приклад 35

3-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-фторметил-оксазолідин-2-он



а)

Трет-бутиловий

ефір

[(RS,RS,RS)-3-(2-хлор-1-фторметил-етоксикарбоніламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Піридин (69мг, 0,87ммоль) по краплях додали при 0 °C до розчину 1-хлор-3-фторізопропанолу (34мг, 0,29ммоль) у дихлорметані (0,8мл), потім розчину дозволили нагрітися до к.т. протягом 2 годин. Після охолодження до 0 °C додали трет-бутиловий ефір (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5b, 100мг, 0,26ммоль), піридин (23мг, 0,29ммоль) та 4-диметиламінопіридин (1мг, 8ммоль). Реакційну суміш оставили при к.т. на 16 годин, потім екстрагували насиченим водяним розчином хлориду амонію та діетиловим ефіром. Органічний шар промили водою, висушили (MgSO_4) та випарили.

Хроматографією (SiO_2 , гептан-етил ацетат градієнт) отримали зазначену сполуку (65мг, 48%). Біла тверда речовина, МС (ИРП) 516,5 (M+H) $^+$.

б)

Трет-бутиловий

ефір

[(RS,RS,RS)-3-(5-фторметил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

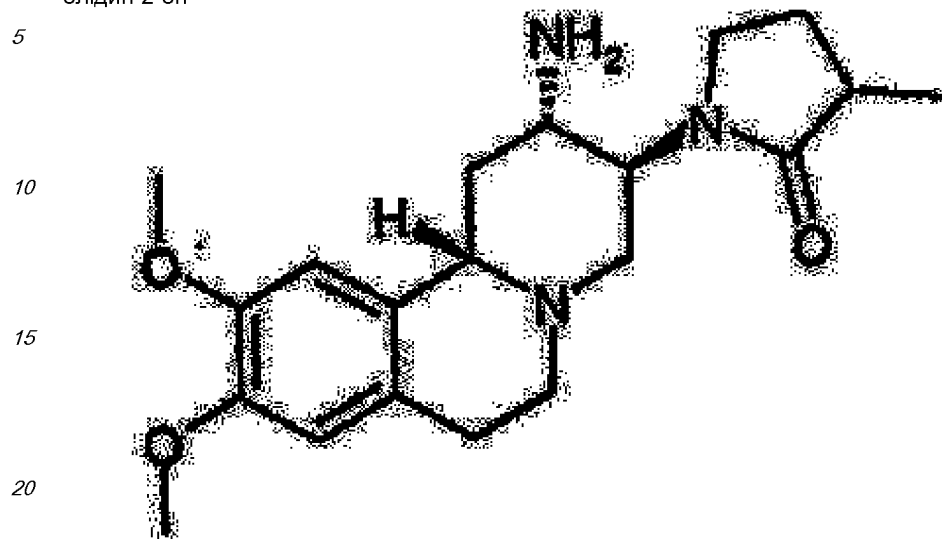
Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-3-(2-хлор-1-фторметил-етоксикарбоніламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ИРП) 480,5 (M+H) $^+$.

с)

3-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-фторметил-оксазолідин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-3-(5-фторметил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Жовта тверда речовина, МС (ИРП) 380,4 (M+H) $^+$.

Приклад 36
1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-3-метил-піролідин-2-он



а) 4-Хлор-2-метил-бутирил хлорид

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 23b із γ -валеролактону. Безбарвна рідина, $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,61 (t, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

б) Трет-бутиловий

ефір

[(RS,RS,RS)-3-(4-хлор-2-метил-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5с із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової кислоти (Приклад 5б) та 4-хлор-2-метил-бутирил хлориду. Брудно-біла тверда речовина, МС (ІРП) 496,4 (M+H)⁺.

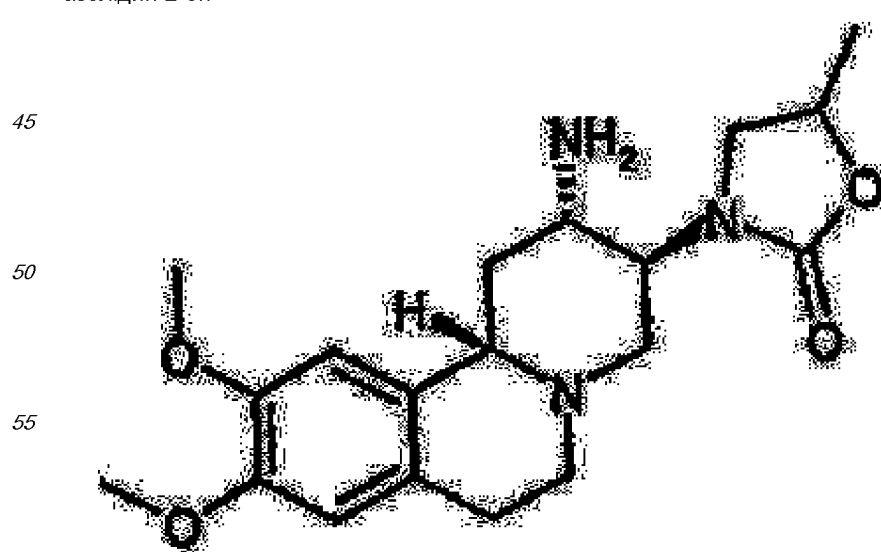
в)

1-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-3-метил-піролідин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d та 1 є із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-3-(4-хлор-2-метил-бутириламіно)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Жовта тверда речовина, МС (ІРП) 360,5 (M+H)⁺.

Приклад 37

3-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-метил-оксазолідин-2-он



а) 2-Хлор-1-метил-етилловий

ефір

((RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 35а із трет-бутилового ефіру (RS,RS,RS)-(3-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-карбамінової

кислоти (Приклад 5b) та 1-хлор-пропан-2-олу (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1983, 3019). Брудно-біла тверда речовина, МС (ИРП) 498,4 (М+Н)⁺.

b) Трет-бутиловий ефір

5 [(RS,RS,RS)-9,10-диметокси-3-(5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 5d із 2-хлор-1-метил-етилового ефіру ((RS,RS,RS)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-карбамінової кислоти. Біла тверда речовина, МС (ИРП) 462,4 (М+Н)⁺.

10 c)

3-((RS,RS,RS)-2-Аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5-метил-оксазолідин-2-он

Зазначену сполуку отримали загальним способом за Прикладом 1e із трет-бутилового ефіру [(RS,RS,RS)-9,10-диметокси-3-(5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іл]-карбамінової кислоти. Біло-жовта тверда речовина, МС (ИРП) 362,4 (М+Н)⁺.

15

Приклади галенових форм

Приклад А

Таблетки із плівковим покриттям, що містять наступні інгредієнти, можуть бути виготовлені загальноприйнятим способом:

20

Інгредієнти	На таблетку
Ядро:	
Сполука формули (I)	10,0мг 200,0мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,5мг 43,5мг
Лактоза водяна	60,0мг 70,0мг
Повідон К30	12,5мг 15,0мг
Натрію крохмаль гліколят	12,5мг 17,0мг
Стеарат магнію	1,5мг 4,5мг
(Вага ядра)	120,0мг 350,0мг

25

Плівкове покриття:

Гідроксипропіл метил целюлоза	3,5мг 7,0мг
Поліетиленгліколь 6000	0,8мг 1,6мг
Тальк	1,3мг 2,6мг
Оксид заліза (жовтий)	0,8мг 1,6мг
Діоксид титану	0,8мг 1,6мг

35

40 Активний інгредієнт просіяли, змішали з мікрокристалічною целюлозою, та суміш гранулювали з розчином полівінілпіролідону у воді. Гранули змішали з натрію крохмаль гліколятом і стеаратом магнію та спресували для утворення ядер 120 або 350мг, відповідно. Ядра покрили водяним розчином/суспензією вище згаданого плівкового покриття.

Приклад В

Капсули, що містять наступні інгредієнти, можуть бути виготовлені загальноприйнятим способом:

45

Інгредієнти	На капсулу
Сполука формули (I)	25,0мг
Лактоза	150,0мг
Кукурудзяний крохмаль	20,0мг
Тальк	5,0мг

50

Компоненти просіяли, змішали та заповнили ними капсули розміру 2.

Приклад С

Ін'єкційні розчини можуть мати наступну композицію:

55

Інгредієнти	
Сполука формули (I)	3,0мг
Поліетиленгліколь 400	150,0мг
Оцтова кислота	у кількості для доведення до рН 5,0
Вода для ін'єкційних розчинів	для доведення до 1,0мл

60

Активний інгредієнт розчинили у суміш поліетиленгліколю 400 та частиною води для ін'єкцій. Оцтовою кислотою рН довели до 5,0. Водою, що залишилась, об'єм довели до 1,0мл. Розчин відфільтрували, наповнили ним ампули відповідного об'єму та стерилізували.

Приклад D

65

М'які желатинові капсули, що містять наступні інгредієнти, можуть бути виготовлені загальноприйнятим

способом:

Інгредієнти	
5	Вміст капсули
	Сполука формули (I) 5,0мг
	Жовтий віск 8,0мг
	Гідрогенізована соєва олія 8,0мг
	Частково гідрогенізовані рослинні олії 34,0мг
10	Соєва олія 110,0мг
	Вага вмісту капсули 165,0мг
Желатинова капсула	
15	Желатин 75,0мг
	Гліцерол 85% 32,0мг
	Каріон 83 (суха речовина) 8,0мг
	Діоксид титану 0,4мг
	Оксид заліза (жовтий) 1,1мг

20 Активний інгредієнт розчинили у теплому розплаві інших інгредієнтів, та заповнили сумішшю м'які желатинові капсули відповідного розміру. Заповнені м'які желатинові капсули обробили за загальними методиками.

Приклад E

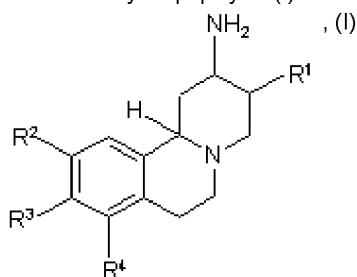
25 Саше, що містять наступні інгредієнти, можуть бути виготовлені загальноприйнятим способом:

Інгредієнти	
30	Сполука формули (I) 50,0мг
	Лактоза, мілкий порошок 1015,0мг
	Мікрокристалічна целюлоза (AVSCEL PH 102) 1400,0мг
	Натрію карбоксиметил целюлоза 14,0мг
	Полівінілпіролідон К30 10,0мг
	Стеарат магнію 10,0мг
35	Ароматичні добавки 1,0мг

40 Активний інгредієнт змішали з лактозою, мікрокристалічною целюлозою та натрію карбоксиметил целюлозою та гранулювали із сумішшю полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішали із стеаратом магнію і ароматичними добавками та наповнили ним саше.

45 Формула винаходу

1. Сполука формули (I)



де

55 R^1 - $-C(O)-N(R^5)R^6$ або $-N(R^5)R^6$;

R^2 , R^3 та R^4 є, незалежно один від одного, гідрогеном, галогеном, гідрокси, нижчим алкілом, нижчим алкокси або нижчим алкенілом, де нижчий алкіл, нижчий алкокси та нижчий алкеніл можуть бути необов'язково заміщеними нижчим алкоксикарбонілом, арилом або гетероциклілом;

R^5 - гідроген, нижчий алкіл, галогенований нижчий алкіл або циклоалкіл;

60 R^6 - нижчий алкілсульфоніл, галогенований нижчий алкілсульфоніл, циклоалкілсульфоніл, нижчий алкілкарбоніл, галогенований нижчий алкілкарбоніл, циклоалкілкарбоніл; або

65 R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, при цьому зазначене гетероциклічне кільце є необов'язково моно-, ди-, або тризаміщеним, незалежно, нижчим алкілом, галогенованим нижчим алкілом, оксо, діоксо та/або ціано; та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де R^1 - $-C(O)-N(R^5)R^6$.
3. Сполука за п. 1, де R^1 - $-N(R^5)R^6$.
- 5 4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R^2 , R^3 та R^4 є, незалежно один від одного, гідрогеном, гідрокси або нижчим алкокси.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^2 - нижчий алкокси.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^3 - нижчий алкокси.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R^4 - гідроген.
- 10 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R^5 - гідроген, нижчий алкіл або галогенований нижчий алкіл.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R^6 - нижчий алкілсульфоніл, нижчий алкілкарбоніл або циклоалкілкарбоніл.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить атом сульфуру або атом оксигену як додатковий гетероатом у кільці, при цьому зазначене гетероциклічне кільце є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, нижчим алкілом, галогенованим нижчим алкілом, оксо, діоксо та/або ціано.
- 15 11. Сполука за п. 10, де R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, є піролідином, піролідин-2-оном, 4-метилпіролідин-2-оном, 4-етилпіролідин-2-оном, 3-метилпіролідин-2-оном, 5-метилпіролідин-2-оном, 4-фторметилпіролідин-2-оном, піролідин-2-карбонітрилом, піперидином, піперидин-2-оном, 4-метилпіперидин-2-оном, 5-метилпіперидин-2-оном, 5,6-дигідро-1Н-піридин-2-оном, тіазолідин-3-ілом, 1,1-діоксо-1,2-тіазолідин-2-ілом, 1,1-діоксо[1,2]тіазинан-2-ілом, азетидином, азепан-2-оном, оксазолідин-2-оном, 5-метилоксазолідин-2-оном, 5-фторметилоксазолідин-2-оном або [1,3]оксазинан-2-оном.
- 20 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, яка вибрана із групи, що містить:
- (RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піролідин-1-ілметанон,
- (RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-тіазолідин-3-ілметанон,
- 30 (RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-азетидин-1-ілметанон,
- (SS)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-карбоніл)-піролідин-2-карбонітрил,
- 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,
- 35 (-)(S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,
- (+)(R,R,R)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,
- 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіперидин-2-он,
- (RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-піролідин-2-он,
- 40 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-етилпіролідин-2-он,
- (RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-5,6-дигідро-1Н-піридин-2-он,
- 45 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-азепан-2-он,
- (RS,RS,RS)-3-(1,1-діоксо-1,2-тіазолідин-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іламін,
- (RS,RS,RS)-3-(1,1-діоксо-[1,2]-тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іламін,
- 50 (S,S,S)-3-(1,1-діоксо-[1,2]-тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-2-іламін,
- (SR)-1-(RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- 55 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- (R)-1-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- (S)-1-((R,R,R)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- 60 (S,S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- (R,R,R,R)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіролідин-2-он,
- 65 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2Н-піридо[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-4-фторметилпіролідин-2-он,

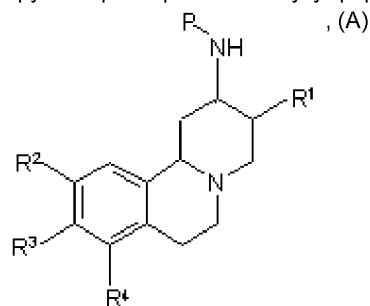
1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-метилпіперидин-2-он,
 (RS,RS,RS)-N-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-пропіонамід,
 (RS,RS,RS)-N-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-бутирамід,
 ((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-амід
 циклопропанкарбоксихільної кислоти,
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фтор
 метилпіролідин-2-он,
 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фторме
 тилпіролідин-2-он,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фто
 рметилпіролідин-2-он,
 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фто
 рметилпіролідин-2-он,
 3-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-оксазолідин
 -2-он,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-[1,3]о
 ксазинан-2-он,
 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-мети
 лпіролідин-2-он,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-фтор
 метилоксазолідин-2-он,
 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-3-мети
 лпіролідин-2-он,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-мети
 локсазолідин-2-он
 та їх фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, яка вибрана із групи, що містить:

(RS,RS,RS)-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-тіазолідин-3-
 ілметанон,
 (-)-(S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-піперидин-2-он,
 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метилпіро
 лідин-2-он,
 (RS,RS,RS)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5,6-дигідро
 -1H-піридин-2-он,
 (S,S,S)-3-(1,1-діоксо-[1,2]тіазинан-2-іл)-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін
 ін-2-іламін,
 (R)-1-((S,S,S)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метилпір
 олідин-2-он,
 (S,S,S,S)-1-(2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-метилпірол
 ідин-2-он,
 1-((RS,RS,RS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-метилпіпе
 ридин-2-он,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фто
 рметилпіролідин-2-он,
 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-4-фто
 рметилпіролідин-2-он,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-аміно-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піrido[2,1-a]ізохінолін-3-іл)-5-мети
 локсазолідин-2-он
 та їх фармацевтично прийнятні солі.

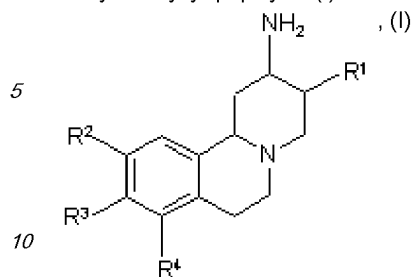
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 для застосування як терапевтично активної речовини.

15. Спосіб отримання сполук формули (I), вказаних в будь-якому з пп. 1-13, де розщепленням амінозахисної
 групи перетворюють сполуку формули А



де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 такі, як визначено у п. 1, та P - придатна амінозахисна група,

у сполуку формули (I)



де R¹, R², R³ та R⁴ такі, як визначено у п. 1.

16. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1-13, та фармацевтично прийнятні носій та/або ад'ювант.

17. Фармацевтична композиція за п. 16 для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з DPP-IV.

18. Спосіб лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з DPP-IV, таких як діабет, інсулінонезалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороба Крона, гіпертензія, та хвороб, при яких діуретичний агент має сприятливий вплив, ожиріння та/або метаболічний синдром або захист β-клітин, де людині або тварині вводять сполуки вказані в будь-якому з пп. 1-13.

19. Застосування сполук, вказаних в будь-якому з пп. 1-13, для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з DPP-IV.

20. Застосування сполук, вказаних в будь-якому з пп. 1-13, для лікування та/або профілактики діабету, інсулінонезалежного цукрового діабету, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороби Крона, гіпертензії, хвороб, при яких діуретичний агент має сприятливий вплив, ожиріння та/або метаболічного синдрому або захисту β-клітин.

21. Застосування сполук, вказаних в будь-якому з пп. 1-13, для виготовлення лікарських препаратів для лікування та/або профілактики хвороб, що пов'язані з DPP-IV.

22. Застосування сполук, вказаних в будь-якому з пп. 1-13, для виготовлення лікарських препаратів для лікування та/або профілактики діабету, інсулінонезалежного цукрового діабету, порушення толерантності до глюкози, запалення кишечника, Colitis Ulcerosa, хвороби Крона, гіпертензії, хвороб, при яких діуретичний агент має сприятливий вплив, ожиріння та/або метаболічного синдрому або захисту β-клітин.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 06, 25.03.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.