



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0027420
(43) 공개일자 2014년03월06일

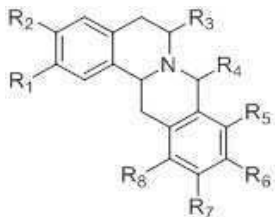
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 455/03 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7034560</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년04월09일
심사청구일자 2013년12월26일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년12월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2012/073661</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/163179
국제공개일자 2012년12월06일</p> <p>(30) 우선권주장
CN201110141822.8 2011년05월27일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
상하이 인스티튜트 오브 마테리아 메디카 차이나
즈 아카데미 오브 싸이언스
중국 상하이 201203 푸둥 첵지양 주창치 로드 555</p> <p>(72) 발명자
리우, 홍
중국 상하이 201203 푸둥 첵지양 주창치 로드 555
쑤에, 첸
중국 상하이 201203 푸둥 첵지양 주창치 로드 555
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인우린</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 제조방법, 약물조성물 및 그 응용**

(57) 요약

본 발명은 일반식(I)으로 표시되는 신규한 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물 및 그 유도체, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 이밖에 상기 화합물은 신경계통질환, 특히는 도파민 수용체(dopamine receptor) 및 5-히드록시트립타민 수용체(5-hydroxytryptamine receptor)와 관련된 질환에 대해 양호한 예방치료작용이 있다. 생물학적 활성실험에 의하면, 상기 화합물은 도파민 수용체 및 5-히드록시트립타민 수용체와 관련된 질환, 특히는 정신분열증, 파킨슨병, 약물중독성, 편두통 등 질환을 치료하는 강력한 새로운 화학적 실체로 개발될 전망이 있다.



(72) 발명자

전, 쉬에춘

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

스웬, 하이핑

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

리, 징

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

쭈, 리유안

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

리, 쟡

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

천, 잉

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

지양, 휴아리양

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

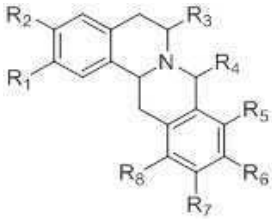
천, 카이시안

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I)으로 표시되는 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물에 있어서,



여기서, R₂는 히드록시(hydroxy), 히드록시로 치환된 C1-C6알킬(alkyl), 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시(alkoxy), 할로겐(halogen), 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐(alkenyl), 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐(alkynyl), 치환 또는 미치환된 C3-C6시클로알킬(cycloalkyl), 치환 또는 미치환된 C1-C6알카노일(alkanoyl), 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴(aryl), 치환 또는 미치환된 벤질(benzyl), 아미노산 또는 N-보호된 아미노산, -(CO)R₉이고; R₂가 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐 혹은 치환 또는 미치환된 C3-C6시클로알킬일 경우, 상기 치환된 치환기는 할로겐 또는 COOR₁₀일 수 있으며; R₂가 치환 또는 미치환된 C1-C6알카노일, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로겐, C1-C6알콕시로부터 선택된 것이고; 여기서, R₉는 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴이거나 또는 티아졸일(thiazoly), 피라졸일(Pyrazolyl), 이미다졸일(imidazolyl), 티에닐(thienyl), 푸릴(furyl), 피롤리딘닐(pyrrolidinyl), 피리딜(pyridyl)로부터 선택된 헤테로아릴(heteroaryl)이고; R₉가 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐일 경우, 상기 치환된 치환기는 카르복실(carboxyl), 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴이거나 또는 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 티에닐, 푸릴, 피롤리딘닐, 피리딜로부터 선택된 헤테로아릴이고, R₉가 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로겐 또는 C1-C6알콕시이며; R₁₀는 H, C6-C20알킬, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐 또는 C2-C6알키닐이고; R₂가 아미노산 또는 N-보호된 아미노산일 경우, 상기 아미노산은 D형, L형 또는 라세미체일 수 있으며;

R₃, R₄는 각각 독립적으로 H, 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, C2-C6알케닐, C2-C6알키닐, 할로겐, COOR₁₁, CONR₁₂R₁₃이고,

여기서, R₁₁는 H, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐, C2-C6알키닐, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질이고; R₁₁가 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로겐 또는 C1-C6알콕시이고; R₁₁가 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬일 경우, 상기 치환된 치환기는 할로겐이며; R₁₂, R₁₃는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬로부터 선택되거나, 혹은 이들은 질소원자와 함께 아제티딘(azetidene), 피롤리딘(pyrrolidine), 피페라지닐(Piperazinyl), 모폴리닐(morpholinyl)을 형성하고, R₁₂ 또는 R₁₃이 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬일 경우, 상기 치환된 치환기는 할로겐 이고;

R₁, R₅, R₆, R₇, R₈는 각각 독립적으로 히드로젠, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로겐, C3-C6시클로알킬, 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐옥시(alkenylloxy), 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C3-C6알키닐옥시(alkynylloxy), 치환 또는 미치환된 벤질옥시(benzylloxy), 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, R₁₄COO-, R₁₅R₁₆N-이고; R₁, R₅, R₆, R₇ 또는 R₈이 치환 또는 미치환된 벤질옥시이거나 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로겐 또는 C1-C6알콕시이고; 여기서, R₁₄는 H, 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬이고; R₁₅, R₁₆는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미

치환된 C2-C6알킬닐로부터 선택되거나, 혹은 이들은 질소원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페라지닐, 모폴리닐을 형성하고, R₁₅ 또는 R₁₆이 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알킬닐일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이고;

R₁와 R₂는 치환되거나 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성할 수 있고, 상기 치환된 치환기는 할로젠이거나, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐 또는 C2-C6알킬닐이며; 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고;

R₅, R₆, R₇, R₈중의 임의의 인접되는 두개의 치환기는 치환되거나 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성할 수 있고, 상기 치환된 치환기는 할로젠, 또는 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐 또는 C2-C6알킬닐이고; 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며; 그리고

일반식(I)화합물 중의 키랄탄소원자의 형태는 R형 또는 S형인 것을 특징으로 하는 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬 또는 할로젠으로 치환 또는 미치환된 벤질옥시이고; R₂는 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로젠이며; R₃는 H이거나, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬이고; R₄는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시이며; R₅는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시 또는 할로젠이고; R₆은 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이며; R₇은 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 히드록시 또는 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이고; R₈는 H, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬 또는 할로젠이며;

또는, R₁와 R₂는 C1-C6알킬로 치환 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성할 수 있고, 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하며;

R₆와 R₇는 플루오로, 클로로 또는 브로모로 치환 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성하고, 상기 헤테로고리기는 N, O 및 S 중의 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

R₁는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬 또는 벤질옥시이고; R₂는 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 할로젠이며; R₃는 H 또는 C1-C6알킬이고; R₄는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시이며; R₅는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시 또는 할로젠이고; R₆는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이며; R₇는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 히드록시, 또는 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이고; R₈는 H, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, C1-C6알콕시, C1-C6알킬 또는 할로젠이며; 상기 할로젠은 F, Br 또는 Cl이고;

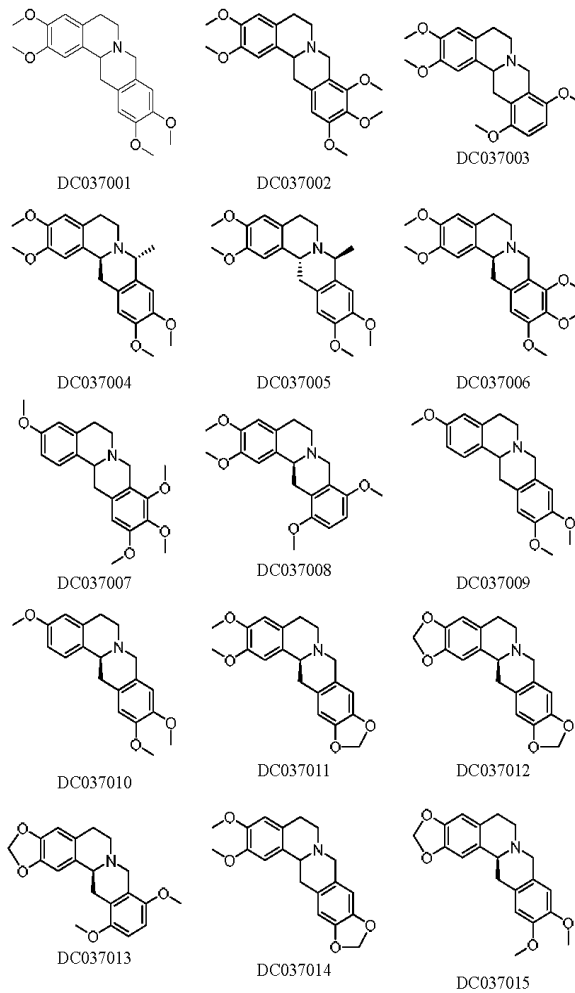
R₁와 R₂는 C1-C6알킬로 치환 또는 미치환된 5원 또는 6원 헤테로고리이고, 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하며;

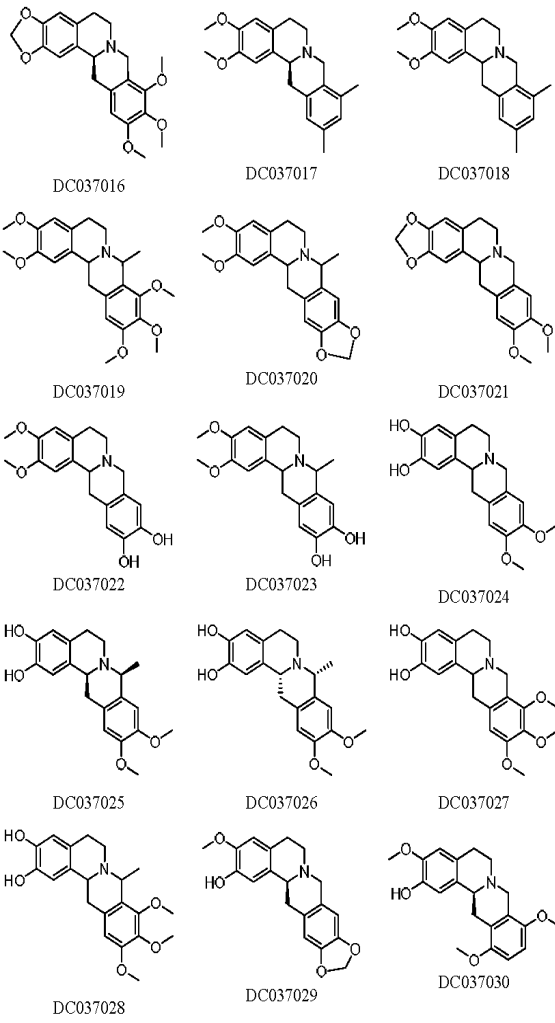
R₆와 R₇는 플루오로, 클로로 또는 브로모로 치환 또는 미치환된 5원 또는 6원 헤테로고리이고, 상기 헤테로고리는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물.

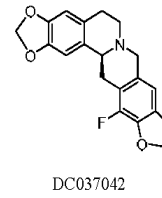
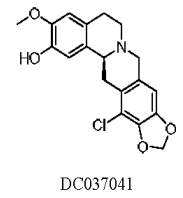
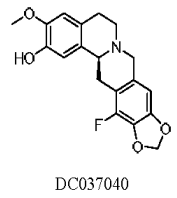
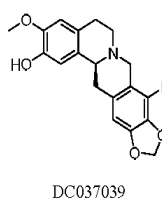
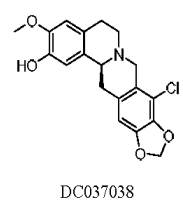
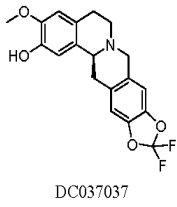
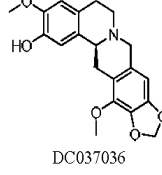
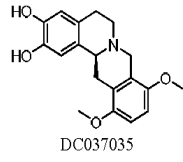
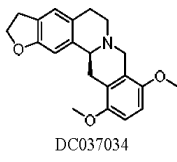
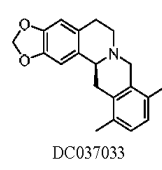
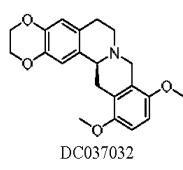
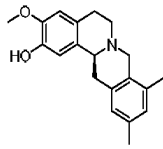
청구항 4

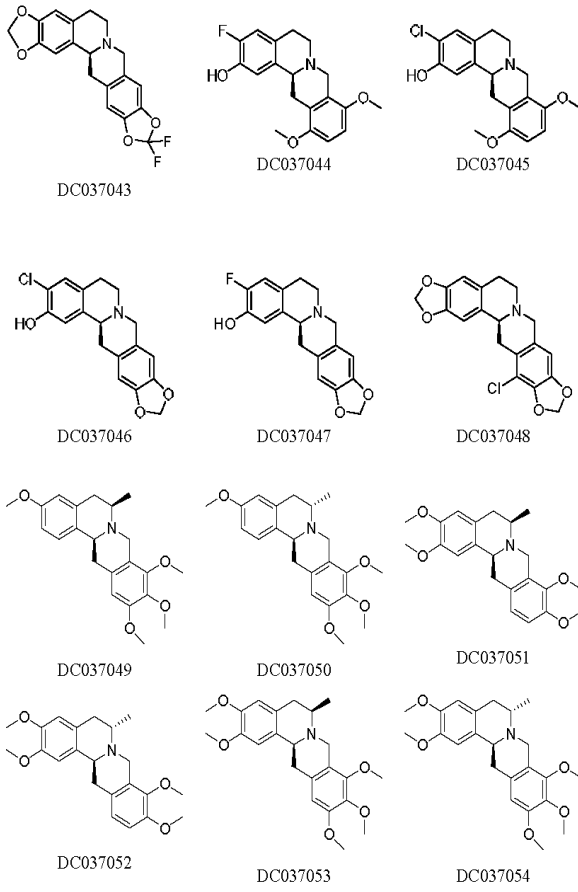
제3항에 있어서,

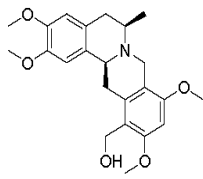
상기 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체는 이하 구체적 인 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물:



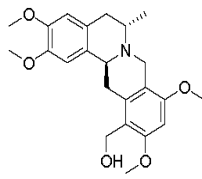




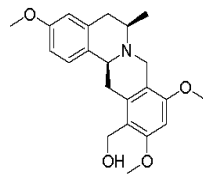




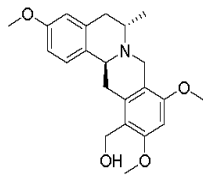
DC037055



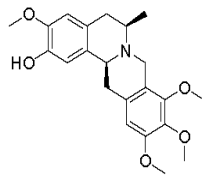
DC037056



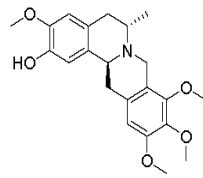
DC037057



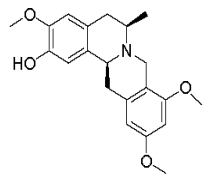
DC037058



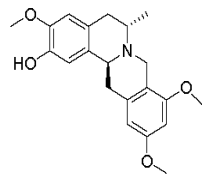
DC037059



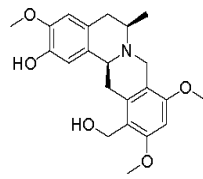
DC037060



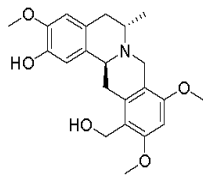
DC037061



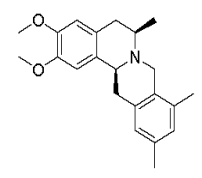
DC037062



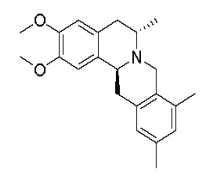
DC037063



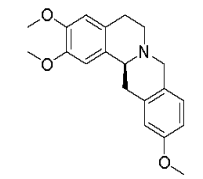
DC037064



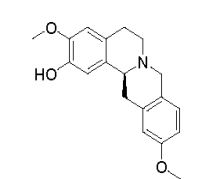
DC037065



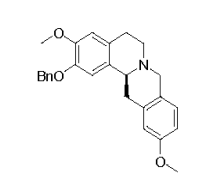
DC037066



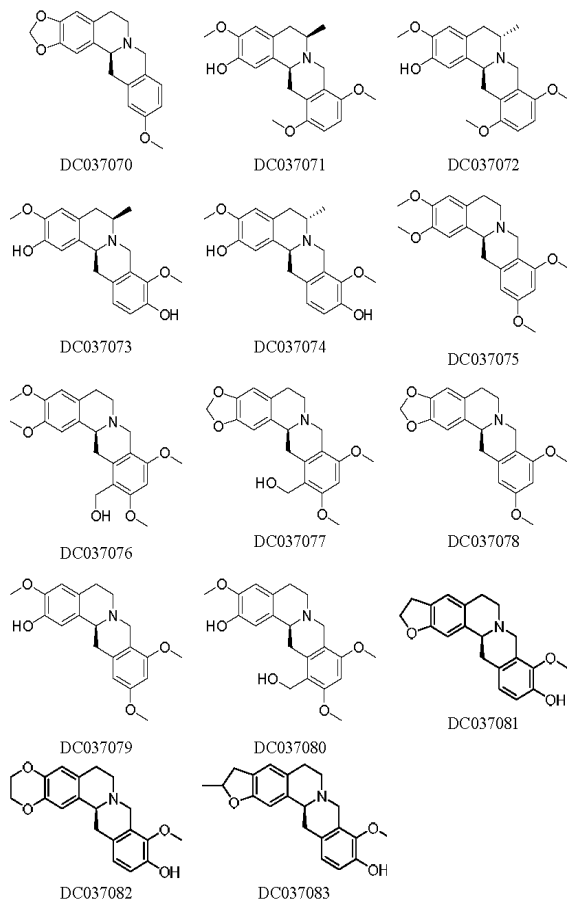
DC037067



DC037068



DC037069



청구항 5

도파민 수용체 및 5-히드록시트립타민 수용체와 관련된 신경계통질환을 치료하는 약물을 제조함에 있어서의 제1항에 따른 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나린화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물의 용도.

청구항 6

제5항에 있어서,

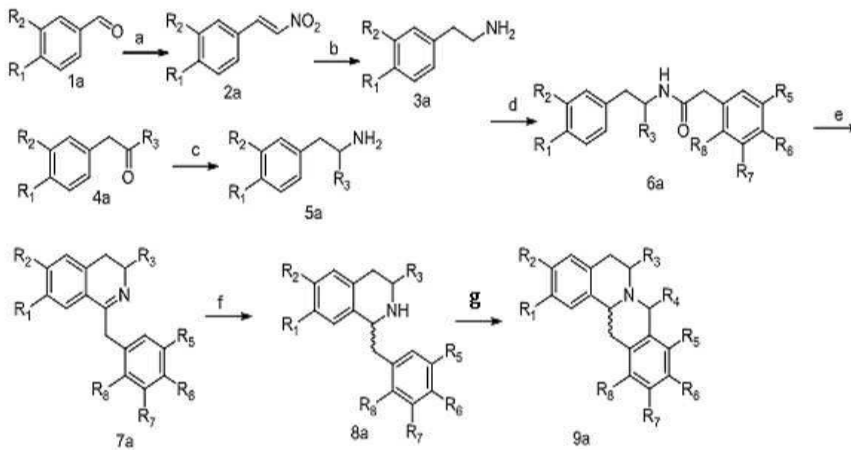
상기 신경계통질환은 파킨슨병, 정신분열증, 약물중독성 또는 편두통인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 7

R1-R4와 R8의 정의는 상기와 같은 바, R5와 R6가 각각 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 치환 또는 미치환된 벤질옥시이고, R7가 히드로젠일 경우, 또는 R5가 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 치환 또는 미치환된 벤질옥시이고, R6가 히드록시, R7가 히드로젠일 경우, 반응루트2에 따라 상기 화합물을

제조하고; 나머지 화합물은 반응루트1에 따라 제조하되; 여기서, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이고,

반응루트1:



시약과 반응조건: a 초산(acetic acid), 니트로메탄(nitromethane), 초산 암모늄(ammonium acetate), 80℃; b 수소화 알루미늄리튬(Lithium aluminum hydride), 무수 테트라히드로푸란(anhydrous tetrahydrofuran), 환류; c 포름산 암모늄(ammonium formate), 무수 메탄올(anhydrous methanol), 팔라듐 카본(Palladium Carbon), 수소 기체, 실온; d 1-에틸-3(3-디메틸프로필아민)카르보디이미드(1-ethyl-3(3-dimethylpropylamine)carbodiimide), 무수 디클로로메탄(anhydrous dichloromethane), 트리에틸아민(Triethylamine), 실온; e 질소기체 보호, 포스 포러스 옥시 트리클로라이드(Phosphorus oxytrichloride), 아세토니트릴(acetonitrile), 환류; f 촉매 Noyori, N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethyl formamide), 트리에틸아민/포름산 또는 수소화 붕소나트륨(sodium borohydride); g 알데히드(aldehyde), 산성조건;

화합물2a의 제조: 10 mmol의 기질을 적당량의 빙초산에 용해시키고, 1.2-2.0당량의 초산 암모늄을 첨가하며, 실온에서, 상기 혼합물에 5-10당량의 니트로메탄을 첨가하고, 80℃의 유조(oil bath)에 옮겨 10시간 반응시키며, 반응액을 실온에 옮겨 냉각시키면, 대량의 고체가 석출되는데 이를 여과하여 2a를 얻고;

화합물3a의 제조: 20mmol의 수소화 알루미늄리튬을 적당량의 무수 테트라히드로푸란에 현탁시키고, 냉수조에 방치시킨 후, 무수 테트라히드로푸란의 불포화 니트로화합물(2a)용액을 천천히 적가하되, 적가완료후, 반응액을 유조에 옮겨 3시간 환류시키고, 실온까지 냉각시킨 후, 일정량의 물을 천천히 첨가하고 여과하여 맑은 용액을 얻어, 무수황산나트륨(Anhydrous Sodium Sulfate)으로 건조, 증발건조시켜 오일형태의 화합물3a을 얻고;

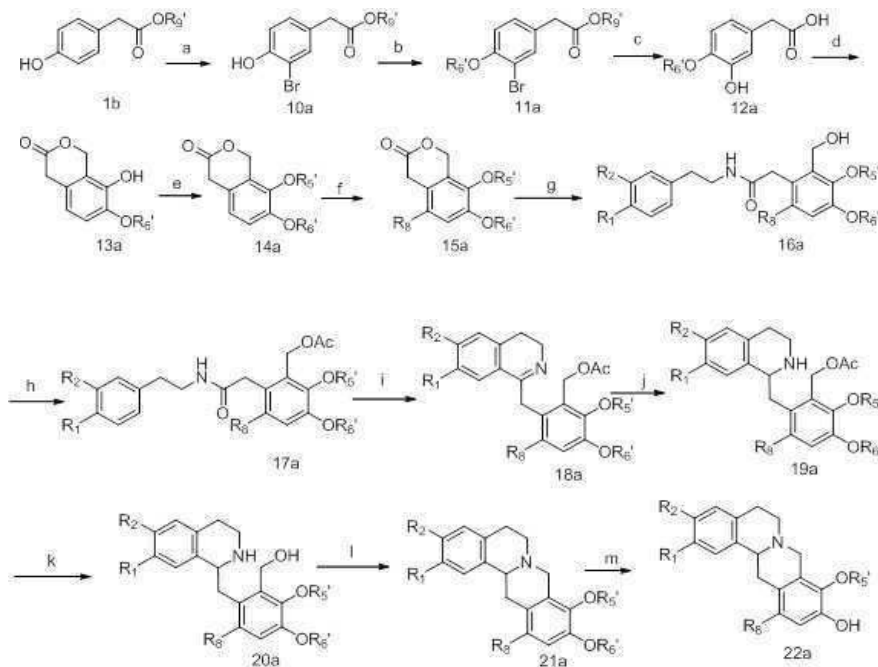
화합물5a의 제조: 10 mmol의 기질(4a)을 적당량의 무수 메탄올에 용해시키고, 1.5-3.0당량의 포름산 암모늄을 첨가하되, 교반하는 정황하에 10%팔라듐 카본을 첨가하는 동시에 수소기체를 기입하고, 실온에서 반응하여 밤을 지낸 후, 팔라듐 카본을 여과하고, 용액을 증발건조시켜 오일형태의 물질5a를 얻으며;

화합물6a의 제조: 실온에서, 기질3a 또는 5a와 R5, R6, R7, R8로 치환된 페닐아세트산(phenylacetic acid)을 1-에틸-3(3-디메틸프로필아민)카르보디이미드 또는 트리에틸아민, 무수 디클로로메탄 조건하에서 축합반응시키고, 크로마토그래피에 의해 산물을 정제시키거나 에틸 알코올로 재결정시켜 화합물6a를 얻고;

화합물7a의 제조: 질소기체 보호환경에서, 기질6a은 포스포러스 옥시 트리클로라이드의 작용하에서, 아세토니트릴을 용매로 하여 환류함으로써, 화합물7a을 얻으며;

화합물8a의 제조: 수소화 붕소나트륨으로 화합물7a를 환원시켜 라세미체화합물8a를 얻거나 또는 키랄환원시약, 즉 촉매 Noyori, N,N-디메틸포름아미드, 트리에틸아민/포름산을 사용하여 비대칭환원을 통해 단일형태의 화합물 8a을 얻고;

화합물9a의 제조: 중간체 화합물8a와 알데히드는 산성조건에서 반응하여, 화합물9a을 얻으며;



여기서, R₉'는 C1-C6알킬이고, R₅'는 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 벤질이며, R₆'는 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 벤질인 바, 여기서, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이고;

반응시약과 조건: a 실온, 초산, 액체브롬; b 알킬화시약/벤질화시약, 용매, 유기염기/무기염기; c 동 또는 동이온을 포함하는 촉매, 염기성조건, 물, 반응온도90℃-150℃, pH치1-3; d 페닐붕산(Phenylboronic acid), 톨루엔(toluene), 파라포름알데히드(Paraformaldehyde), 물; e 용매, 알킬화시약/벤질화시약, 유기염기/무기염기; f 니트로화 시약; g 적어도 하나의 전자공여 치환기를 포함하는 페닐에틸아민(phenylethylamine), 에틸알코올(ethyl alcohol), 환류; h 용매, 아세틸화 시약, 무기염기/유기염기; i 용매, 축합제; j 수소화 붕소나트륨, 시아노 수소화 붕소나트륨(sodium cyanoborohydride) 또는 아세톡시 수소화 붕소나트륨(sodium acetoxyborohydride)/촉매Noyori, N,N-디메틸벤즈아미드(N,N-dimethylbenzamide), 트리에틸아민, 포름산; k 용매, 무기염기; l 용매, 할로젠화 시약, 유기염기/무기염기; m 환류, 농염산, 에틸알코올/BC13, 디클로로메탄(dichloromethane);

화합물10a의 제조: 화합물1b와 액체브롬을 실온조건에서 반응시키되, 반응은 1~2시간내에 완성되어, 산물10a를 얻고;

화합물11a의 제조: 용매에서, 화합물10a와 알킬화시약 또는 벤질화시약은, 유기염기/무기염기의 작용하에서 화합물11a를 얻고; 상기 용매는 메탄올(methanol), 에틸알코올, 아세톤(acetone), N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드(Dimethyl sulfoxide), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 디클로로메탄, 클로로포름(Chloroform), 디옥산(dioxane)으로부터 선택되며; 상기 알킬화시약은 디메틸설포이트(Dimethylsulfate), 요오드화메탄(iodomethane), 디아조메탄(diazomethane), 트리플루오로메탄 설포네이트(trifluoromethanesulfonate)이고; 상기 벤질화시약은 알콕시, 알킬, 니트로(nitro), 할로젠으로 치환된 벤질클로라이드(benzyl chloride) 또는 벤질브로마이드(Benzyl bromide)이며; 상기 무기염기는 수산화나트륨(sodium hydroxide), 수산화칼륨(potassium hydroxide), 수산화세슘(cesium hydroxide), 수산화바륨(Barium Hydroxide), 수소화칼륨(Potassium Hydride), 수소화나트륨(Sodium Hydride), 나트륨 t-부톡사이드 (Sodium t-butoxide), 칼륨 t-부톡사이드(Potassium t-butoxide), 탄산칼륨(potassium carbonate), 탄산나트륨(Sodium carbonate) 및 탄산칼슘(calcium carbonate)으로부터 선택되고, 상기 유기염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민(Diisopropylethylamine), 피리딘(pyridine), N,N-디메틸아닐린(N,N-dimethylaniline), N,N-디메틸피리딘(N,N-dimethyl pyridine)으로부터 선택되며;

화합물12a의 제조: 상기 반응에 사용되는 촉매는 황산동(Copper sulfate), 산화동(Copper oxide), 동분말, 염화동(copper chloride), 브롬화동(copper bromide), 요오드화동(Copper iodide), 탄산동(copper carbonate), 질산동(copper nitrate), 수산화동(copper hydroxide) 등 중의 한가지 또는 두가지이고; 반응은 수산화나트륨,

수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화칼슘(calcium hydroxide), 수산화바륨 또는 수산화제4암모늄(quaternary ammonium hydroxide)과 같은 염기성조건하에서 진행되며; 반응은 반드시 마이크로파 보조조건에서 완성될 필요가 없고, 반응온도는 90°C~150°C이며; 반응 후 반응혼합물의 pH치를 1-3까지 조절하면 화합물12a를 얻을 수 있고;

화합물13a의 제조: 2.0-3.0당량의 페닐붕산, 톨루엔을 1시간 환류시키고, 파라포름알데히드, 톨루엔을 100°C에서 46시간 반응시켜, 용매를 증발건조시키고, 수용액에서 2시간 반응시키며, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하며, 용매를 증발건조하고, 에틸에테르(ethyl ether)에서 3시간 교반한 후, 여과하여 화합물13a를 얻으며;

화합물14a의 제조: 용매에서, 화합물13a와 알킬화시약, 아세틸화 시약, 또는 벤질화시약을 유기염기/무기염기의 작용하에서 반응시켜 화합물14a를 얻고; 상기 용매는 메탄올, 에틸알코올, 아세톤, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름 및 디옥산으로부터 선택되며; 상기 알킬화시약은 디메틸설포이트, 요오드화메탄, 디아조메탄, 트리플루오로메탄 설포네이트이고; 상기 아세틸화 시약은 염화아세틸(Acetyl Chloride), 무수초산(acetic anhydride), 염화벤조일(benzoyl chloride), 트리플루오로 아세트산 무수물 (Trifluoroacetic anhydride)이며; 상기 벤질화시약은 알콕시, 알킬, 니트로, 할로젠으로 치환된 벤질클로라이드 또는 벤질브로마이드이고; 상기 무기염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화바륨, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 나트륨 t-부톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼슘으로부터 선택되며, 상기 유기염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 및 N,N-디메틸피리딘으로부터 선택되고;

화합물15a의 제조: 화합물14a는 니트로화 시약의 작용하에서 질화산물15a를 얻고; 반응온도는 0~25°C이며, 반응시간은 10분~12시간이고; 상기 니트로화 시약은 농황산과 질산의 혼합물, 질산, 질산나트륨과 농황산의 혼합물, 질산칼륨과 농황산의 혼합물, 아질산나트륨(sodium nitrite)과 농황산의 혼합물 또는 초산과 농질산의 혼합물이며;

화합물16a의 제조: 10mmol의 15a 및 동일한 당량의 적어도 하나의 전자공여 치환기를 포함하는 페닐에틸아민을 적당량의 에틸알코올에 첨가하여, 환류시키고 밤을 지내며, 에틸알코올을 증발건조시키고, 조산물(crude product)을 재결정용매에서 재결정시키며; 상기 재결정용매는 에틸아세테이트(ethyl acetate), n-헥산(n-hexane), 벤젠(benzene), 톨루엔, 석유에테르(Petroleum ether), 에틸알코올, 이소프로판올(Isopropanol), 메탄올, 클로로포름, 디메틸벤젠(dimethylbenzene)으로부터 선택된 한가지 또는 두가지이고;

화합물17a의 제조: 6 mmol 화합물16a을 20 mL의 용매에 용해시키고 9 mmol의 유기염기/무기염기를 첨가하여, 0°C에서 9 mmol의 아세틸화 시약을 천천히 첨가하고, 실온에 옮겨 1시간 계속하여 반응시키고, 물을 첨가하며, 디클로로메탄으로 세번 추출하고, 포화식염수로 디클로로메탄층을 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시켜, 17a을 얻고; 상기 아세틸화 시약은 무수초산, 염화아세틸, 트리플루오로 아세트산 무수물, 트리클로로 아세트산 무수물(Trichloroacetic anhydride), 메틸클로로포르메이트(Methyl chloroformate), 에틸클로로포르메이트(ethyl chloroformate)이며; 상기 유기염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸피리딘이고; 상기 무기염기는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨(Sodium Bicarbonate), 탄산수소칼륨(Potassium bicarbonate), 수산화나트륨, 수산화칼륨이며;

화합물18a의 제조: 5 mmol의 화합물17a을 용매에 용해시키고, 환류될 때까지 가열하며, 반응액에 30 mmol의 촉합제를 첨가하고, 박층크로마토그래피(TLC, Thin Layer Chromatography)에 의해 반응완료를 검출하고, 대부분 용매를 증발시키며, 포화탄산수소나트륨으로 반응액을 중화시키고, 디클로로메탄으로 세번 추출하며, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시켜, 정제를 거치지 않고 직접 다음 반응을 진행하되, 여기서, 상기 용매는 무수 아세트니트릴, 무수톨루엔, 벤젠이고, 상기 촉합제는 옥시염화인(Phosphorus oxychloride), 옥시브롬화인(Phosphorous oxybromide), 오산화이인(diphosphorus pentoxide)이며;

화합물19a의 제조: 상기와 같이 반응하여 얻은 (imine)화합물18a에 있어서, 무수N,N-디메틸포름아미드를 용매로 하고, Noyori촉매를 사용하여, 트리에틸아민과 포름산조건하에서, 비대칭환원을 진행하여 키랄성 아민19a을 얻고; 반응은 실온에서 진행하되, 시간은 7시간~12시간이고, 반응완료후 포화탄산수소나트륨 수용액으로 반응액을 중화시키며, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하거나 또는 수소화 붕소나트륨, 시아노 수소화 붕소나트륨 또는 아세톡시 수소화 붕소나트륨을 사용하여 비키랄환원을 진행하고;

화합물20a의 제조: 3 mmol의 화합물19a을 용매에 용해시키고, 상기 용액에 무기염기를 첨가하여, 실온에서 3시

간 반응하고, 물을 천천히 첨가하면, 고체가 석출되는데, 이를 여과 및 건조하여 목표물20a를 얻되, 상기 무기염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘 또는 탄산칼륨이고, 상기 용매는 에틸알코올, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드 중의 하나와 물의 혼합물이며;

화합물21a의 제조: 용매에서, 화합물20a와 할로젠화 시약을 염기성 조건하에서 할로젠화반응을 진행시킨 후, 고리단합(Ring-Closure)을 실현하여 산물21a를 얻되, 여기서, 상기 할로젠화 시약은 염화티오닐(Thionyl chloride), 티오닐브로마이드(Thionyl bromide), 삼염화인(phosphorus trichloride), 삼브롬화인(phosphorus tribromide), 오염화인(phosphorus pentachloride), 오브롬화인(phosphorus pentabromide)이고, 상기 용매는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 에틸에테르, 클로로포름이며, 상기 염기성 조건은 유기염기 또는 무기염기인바, 여기서 상기 유기염기는 트리에틸아민, 피리딘, 디이소프로필에틸아민이고, 상기 무기염기는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼슘, 암모니아수(ammonia water)이며;

화합물22a의 제조: 화합물21a를 에틸알코올에 용해시키고 농염산을 첨가하여 환류하거나 또는 BC13, 디클로로메탄을 사용하여 저온에서 환류하여, R6' 보호기를 탈리하도록 함으로써 화합물22a를 얻는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 반응루트2에 있어서:

화합물11a의 제조에서, 상기 용매는 아세톤, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드이고, 상기 유기염기는 벤질클로라이드, 벤질브로마이드, 요오드화메탄, 디메틸설페이트 및 탄산칼륨이며;

화합물12a의 제조에서, 상기 촉매는 황산동, 산화동 또는 동분말 중의 한가지 또는 두가지의 조합이고, 상기 염기성 조건은 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화세슘이며;

화합물14a의 제조에서, 상기 용매는 아세톤, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드이고, 상기 알킬화시약은 요오드화메탄, 디메틸설페이트이며, 상기 아세틸화 시약은, 염화아세틸, 무수초산이고, 상기 무기염기는 탄산칼륨이며;

화합물15a의 제조에서, 상기 니트로화 시약은 초산과 농질산의 혼합물이고;

화합물16a의 제조에서, 상기 재결정용매는 톨루엔, 디메틸벤젠, 에틸알코올이며;

화합물17a의 제조에서, 상기 아세틸화 시약은 무수초산, 염화아세틸이고, 상기 유기염기는 트리에틸아민, 피리딘, 디이소프로필에틸아민이며, 상기 용매는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 에틸에테르, 톨루엔이고;

화합물18a의 제조에서, 상기 촉합제는 포스포러스 옥시 트리클로라이드이고, 상기 용매는 무수 아세트니트릴이며;

화합물20a의 제조에서, 상기 무기염기는 수산화나트륨이고, 상기 용매는 에틸알코올 또는 메탄올과 물의 혼합물이며;

화합물22a의 제조에서, 에틸알코올, 농염산으로 R6' 보호기를 탈리하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약물화학과 화학치료분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 구조가 새로운 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물(I) 및 그 유도체, 이의 제조방법, 약물조성물, 그리고 도파민 수용체와 5-히트록시트립타민 수용체와 관련된 신경계통질환, 특히는 파킨슨병, 정신분열증, 약물중독성, 편두통 등 신경계통질환을 치료하는 약물을 제조함에 있어서의 상기 약물조성물의 응용에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 신경계통질환은 현대사회에서 유행되는 질환 중의 하나지만, 많은 유형의 신경계통질환은 임상적으로 효율적인 해결을 얻지 못하였는 바, 특히는 정신분열증과 파킨슨병 등과 같은 정신과질환에 대한 치료는 아직도 만족스런 결과를 얻기에 부족하다. 근년래 연구에 따르면, 정신분열증은 대뇌피질 전전두엽(mPFC)의 D1수용체 기능이 불정상인 되어, 복측피개부(VTA) 및 중격핵(NAC)의 D2수용체 활성이 증가되게 한다. 과학자들은 동물과 환자의 작업기억조작실험과 대뇌피질 전전두엽 기능을 반영하는 단기실험 및 임상시험연구를 거쳐, D1수용체 불활성이 정신분열증의 음성증상과 관련된다는 것을 증명하였는 바, D2수용체 활성이 과도하게 높으면 양성증상을 초래하는 요소로 된다. 이러한 가설에 따르면, 일종의 약물이 효율적으로 D1수용체 활성을 작동하는 동시에 D2수용체 활성을 길항할 수 있다면, 이는 정신분열증의 치료에 양호한 전망이 될 수 있다.

[0003] 파킨슨병은 대뇌속 흑질 도파민성 신경세포의 결실을 주요특점으로 하는 만성진행성 변성질환이고, L-도파(L-dopa)는 오랫동안 줄곧 파킨슨병을 치료하는 “파킨슨 표준”이었지만, 이의 장기적인 적용은 이상운동증, 치료 효과 저하 및 “온-오프” 현상 등과 같은 “L-도파 장기사용 증후군”으로 불리우는 치료와 관련된 합병증의 고 발생률이 정상적으로 수반되기에, 질환의 진행을 지연시킬 수 없다.

[0004] DA수용체 작용약은 파킨슨병에 대한 여러가지 대체치료법 중의 하나로서, 주요하게는 이를 L-도파와 배합하여 이미 운동장애가 생긴 파킨슨병 환자에게 적용한다. DA수용체 작용약이 L-도파보다 우수한 메커니즘은 하기와 같다. 파킨슨병 후기가 되면, 흑질선조체 도파민성 신경계통의 도파민 탈카르복실화효소 활성이 소모되기에, 외인성 L-도파를 탈카르복실화에 의해 도파민(DA)으로 전이시킬 수 없게되는 바, 이때, 많은 량의 L-도파제제를 적용해도 효과가 없다. DA수용체 작용약의 작용은 DA합성과 무관하고, 도파민 탈카르복실화효소의 활성에 의존하지 않으며, 이의 분자구조는 DA와 유사하고, 직접 선조체 시냅스후막DA수용체에 작용하되, 주요하게는 D1수용체에 작용하고, 일부분은 D2수용체에 작용하므로, DA수용체 작동약을 병합사용하면 파킨슨병의 운동증상을 진일보로 개선할 수 있다. 이러한 이론에 기반해보면, 선택성이 있는 D1수용체 작동제를 개발하면, 파킨슨병의 치료에 양호한 작용이 있는 약물을 제공할 수 있고, 또한 현재 각종 큰 회사마다 선택성이 있는 D1수용체 선택성 작동제를 개발해 냈으며, 많은 회사에서 임상실험을 진행하고 있지만, 많은 후보약물의 선택성이 높지 않고, 부작용도 비교적 명확하기에, 선택성이 높고, 부작용이 작은 D1수용체 선택성 작용제를 개발해내면 기필코 거대한 우세를 갖게 되어 파킨슨병의 치료에 광범위한 치료공간을 제공하게 될 것이다.

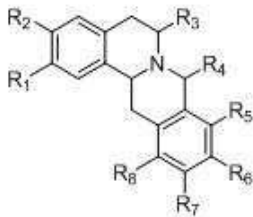
[0005] 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물은 공동화 화학적 모핵을 갖고, 내부에 비스이소퀴놀린(bisisoquinoline)구조를 포함하며, 이의 C2, 3, 9, 10부위에는 OCH₃ 이 있거나 또는 OH로 치환되고, 한방약인 연호색(Corydalis yanhusuo)과 함박이숙(Stephania) 식물에서 분리해낸 일종의 알칼로이드(alkaloid)이다. 이러한 알칼로이드는 광범위한 생물활성이 있는 바, 항염작용, 항균작용, 항백혈병작용 및 항암작용 등이 있다. 김국장(金國章)원사 등 유명인사들은 헥사히드로디벤조[a,g]퀴놀리진 알칼로이드의 약리작용에 대해 체계적인 연구를 진행하였고, L-테트라히드로팔마틴(L-tetrahydropalmatine)이 양호한 진통작용을 갖고, 진정, 안정 및 최면작용이 있으나, D-테트라히드로팔마틴은 명확한 진통작용이 없다는 것을 입증하였다. 또한L-테트라히드로팔마틴 및 기타 헥사히드로디벤조[a,g]퀴놀리진 알칼로이드의 작용타겟이 도파민 수용체라는 것도 입증하였다. 김국장은 또한 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물(THPBs)스테폴리딘(1-SPD, 1-stepholidine)이 D1작동활성과 D2길항활성의 이중작용을 갖는 제1선도물이라고 최초로 보도한 바가 있다(Jin GZ, TiPS, 2002, 23-24). 임상시험에 따르면, 이는 음성증상 및 양성증상에 모두 양호한 치료효과를 갖는 다는 것을 표명하였고, 비전형적인 안정제특성을 갖는 다고 확정되었기에, 신형의 항정신분열증의 약물로 개발될 가능성이 있다. 여기서, 심경산(沈敬山), 양옥사(楊玉社) 등 분들은 항정신분열증 작용을 갖는 L-클로로솔레린(L-Chlorosoulerine)과 1-SPD유도체의 합성방법 및 그 용도에 대해 공개하였는 바, 특히는 L-클로로솔레린의 메탄설폰레이트(methanesulfonate)가 양호한 수용성 및 안정성을 갖는 다는 내용에 대해 공개하였다(WO2008/014661, CN03151464, CN1900076). 그러나, 이러한 구조 개조범위는 비교적 좁고 대부분 화합물이 D2수용체에 대한 활성도 약하며, 많은 화합물은 5-HT 활성을 가지지 않고, 용해성이 낮으며, 생물학적 이용률이 비교적 낮고; 아울러, 이러한 화합물에 있어서, D1수용체는 D2수용체에 대해 일정한 선택성을 나타내기에, 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물을 계속하여 개조하는 것은 아주 의의가 있다. 특히 더욱 좋은 D2활성을 갖는 화합물을 개발하거나, 또는 더욱 좋은 선택성을 갖는 D1수용체 작동제를 개발하면, 파킨슨병의 치료에 유익한 도움을 제공할 것이다.

[0006] 본 발명은 구조가 새로운 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물의 합성 및 그 용도를 제공하였는 바, 이러한 구조의 화합물 중의 일부분은 D1가 D2에 대해 양호한 선택성을 갖는 다는 것을 나타내고, 많은 화합물은 동시에 5-HT 활성을 가지며; 이밖의 일부 화합물은 양호한 D1작동 및 D2길항 이중약리활성을 가지고, 용해성이 좋기에, 신경계통질환, 특히는 도파민 수용체 및 5-히드록시트립타민 수용체와 관련된 신경계통질환을 치료하는 약물을 제조하는 분야에 적용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 일반식(I)로 표시되는 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물을 제공하기 위한 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 일반식(I)화합물의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 일반식(I)화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물을 포함하는 약물조성물을 제공하기 위한 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은 도파민 수용체 및 5-히드록시트립타민 수용체와 관련된 질환을 치료하는 약물을 제조함에 있어서의 상기 일반식(I)화합물의 응용을 제공하기 위한 것이다.
- [0011] 상기 목적에 기반해보면, 본 발명은 일반식(I)에 표시된 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 그리고 이의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염, 결정수화물 및 용매화합물에 관한 것이다.



(I)

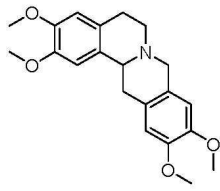
- [0012]
- [0013] 여기서, R2는 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로젠, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐, 치환 또는 미치환된 C3-C6시클로알킬, 치환 또는 미치환된 C1-C6알카노일, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질, 아미노산 또는 N-보호된 아미노산, -(CO)R9이고;
- [0014] R2가 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐 또는 치환 또는 미치환된 C3-C6시클로알킬일 경우, 상기 치환된 치환기는 할로젠 또는 COOR10일 수 있으며;
- [0015] R2가 치환 또는 미치환된 C1-C6알카노일, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠, C1-C6알콕시로부터 선택된 것이고;
- [0016] 여기서, R9는 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴이거나 또는 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 티에닐, 푸릴, 피롤리딘닐, 피리딜로부터 선택된 헤테로아릴이고;
- [0017] R9가 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알키닐일 경우, 상기 치환된 치환기는 카르복실, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴이거나 또는 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 티에닐, 푸릴, 피롤리딘닐, 피리딜로부터 선택된 헤테로아릴이고;
- [0018] R9가 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이며;
- [0019] R10는 H, C6-C20알킬, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐 또는 C2-C6알키닐이고;
- [0020] R2가 아미노산 또는 N-보호된 아미노산일 경우, 상기 아미노산은 D형, L형 또는 라세미체일 수 있으며;
- [0021] R3, R4는 각각 독립적으로 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, C2-C6알케닐, C2-C6알키닐, 할로젠, COOR11, CONR12R13이고, 여기서 R11는 H, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐, C2-C6알키닐, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질이고;

- [0022] R11가 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, 치환 또는 미치환된 벤질일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이고;
- [0023] R11가 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬일 경우, 상기 치환된 치환기는 할로젠이며; R12, R13는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬로부터 선택되거나, 혹은 이들은 질소원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페라지닐, 모폴리닐을 형성하고, R12 또는 R13이 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬일 경우, 상기 치환된 치환기는 할로젠이고;
- [0024] R1, R5, R6, R7, R8는 각각 독립적으로 히드로젠, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로젠, C3-C6시클로알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐옥시, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C3-C6알킬닐옥시, 치환 또는 미치환된 벤질옥시, 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴, R14COO-, R15R16N-이고; R1, R5, R6, R7또는 R8이 치환 또는 미치환된 벤질옥시이거나 치환 또는 미치환된 C6-C20아릴일 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이고; 여기서, R14는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬이고; R15, R16는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알킬로부터 선택되거나, 혹은 이들은 질소원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페라지닐, 모폴리닐을 형성하고, R15 또는 R16이 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 C2-C6알케닐, 치환 또는 미치환된 C2-C6알킬이 경우, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시이고;
- [0025] R1와 R2는 치환되거나 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성할 수 있고, 상기 치환된 치환기는 할로젠이거나, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐 또는 C2-C6알킬이며; 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고;
- [0026] R5, R6, R7, R8중의 임의의 인접되는 두개의 치환기는 치환되거나 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성할 수 있고, 상기 치환된 치환기는 할로젠, 또는 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, C2-C6알케닐 또는 C2-C6알킬이고; 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고; 그리고 일반식(I)화합물 중의 키랄탄소원자의 형태는 R형 또는 S형이다.
- [0027] 바람직하게는, 여기서, R1는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬 또는 할로젠으로 치환 또는 미치환된 벤질옥시이고; R2는 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로젠이며; R3는 H 이거나, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬이고; R4는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시이며; R5는 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시 또는 할로젠이고; R6은 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이며; R7은 H, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 히드록시 또는 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이고; R8는 H, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬 또는 할로젠이며;
- [0028] 또는, R1와 R2는 C1-C6알킬로 치환 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성할 수 있고, 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하며;
- [0029] R6와 R7는 플루오로, 클로로 또는 브로모로 치환 또는 미치환된 5-7원 헤테로고리를 함께 형성하고, 상기 헤테로고리기는 N, O 및 S 중의 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함한다.
- [0030] 더욱 바람직하게는, R1는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬 또는 벤질옥시이고; R2는 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 할로젠이며; R3는 H 또는 C1-C6알킬이고; R4는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시이며; R5는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시 또는 할로젠이고; R6는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이며; R7는 H, C1-C6알킬, C1-C6알콕시, 히드록시, 또는 히드록시로 치환된 C1-C6알킬이고; R8는 H, 히드록시, 히드록시로 치환된 C1-C6알킬, C1-C6알콕시, C1-C6알킬 또는 할로젠이며; 상기 할로젠은 F, Br 또는 Cl이고;
- [0031] R1와 R2는 C1-C6알킬로 치환 또는 미치환된 5원 또는 6원 헤테로고리이고, 상기 헤테로고리는 N, O, S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하며;
- [0032] R6와 R7는 플루오로, 클로로 또는 브로모로 치환 또는 미치환된 5원 또는 6원 헤테로고리이고, 상기 헤테로고리

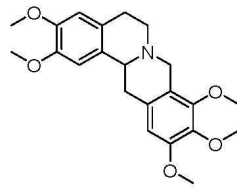
는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함한다.

[0033]

가장 바람직하게는, 본 발명의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체는 이하 화합물로부터 선택된다.



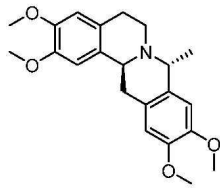
DC037001



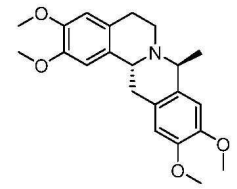
DC037002



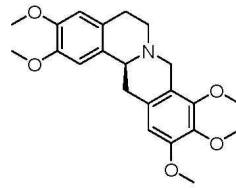
DC037003



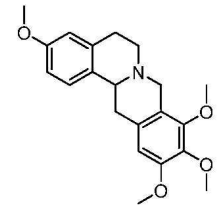
DC037004



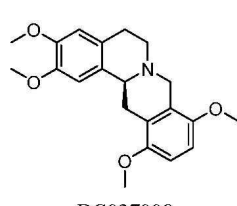
DC037005



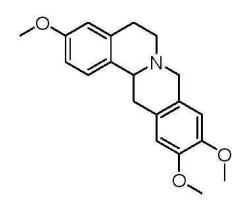
DC037006



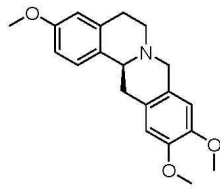
DC037007



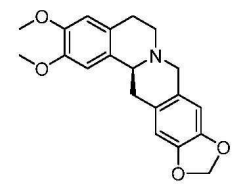
DC037008



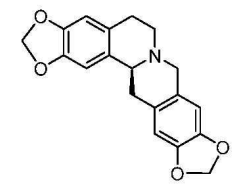
DC037009



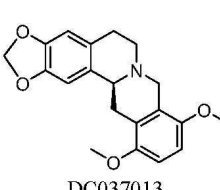
DC037010



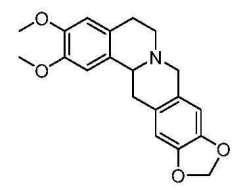
DC037011



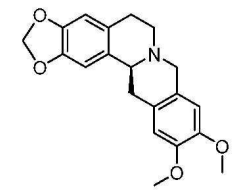
DC037012



DC037013

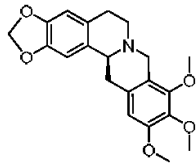


DC037014

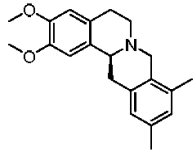


DC037015

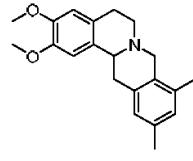
[0034]



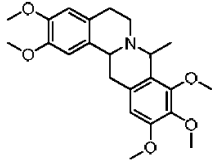
DC037016



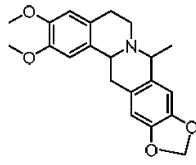
DC037017



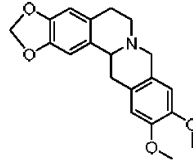
DC037018



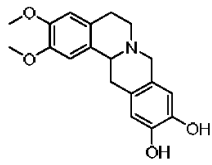
DC037019



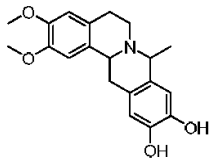
DC037020



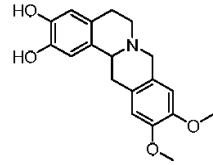
DC037021



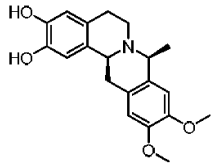
DC037022



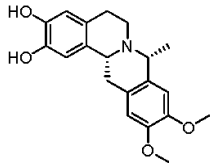
DC037023



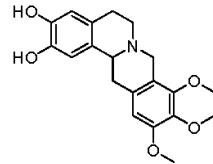
DC037024



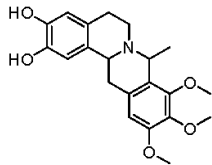
DC037025



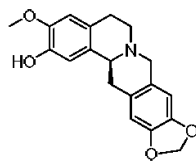
DC037026



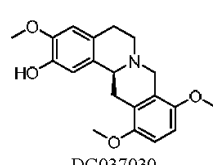
DC037027



DC037028

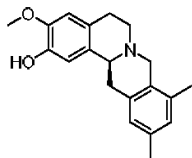


DC037029

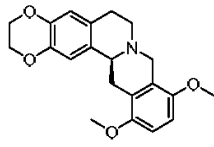


DC037030

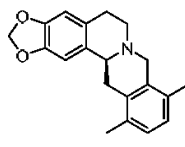
[0035]



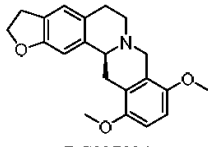
DC037031



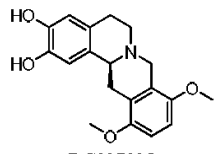
DC037032



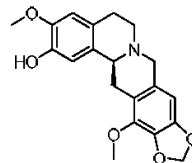
DC037033



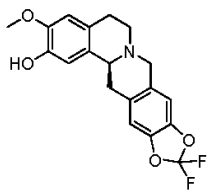
DC037034



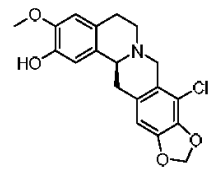
DC037035



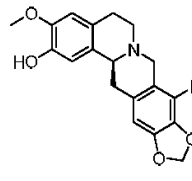
DC037036



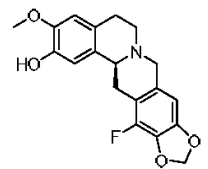
DC037037



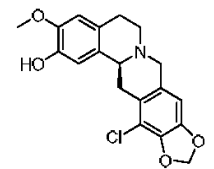
DC037038



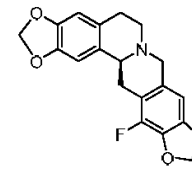
DC037039



DC037040

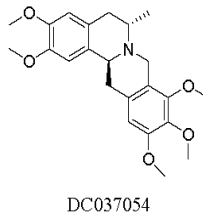
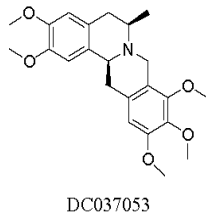
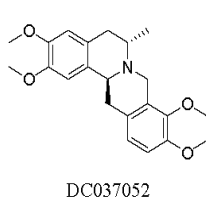
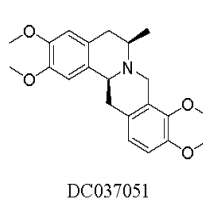
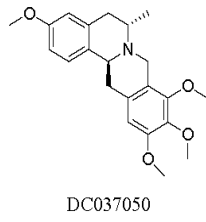
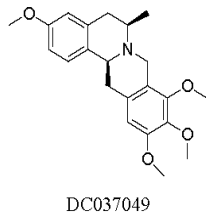
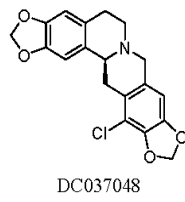
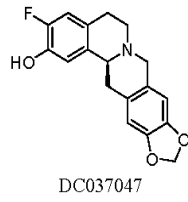
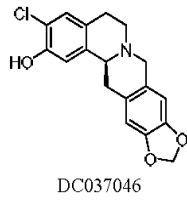
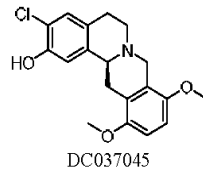
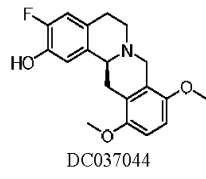
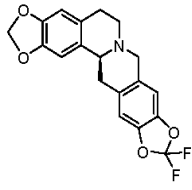


DC037041

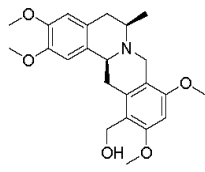


DC037042

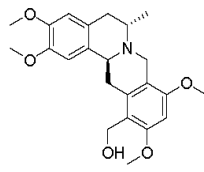
[0036]



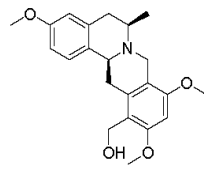
[0037]



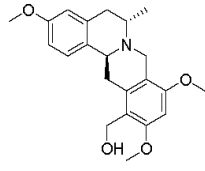
DC037055



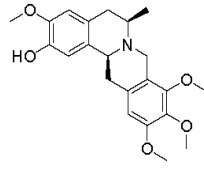
DC037056



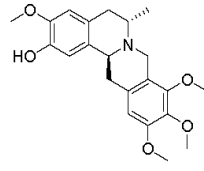
DC037057



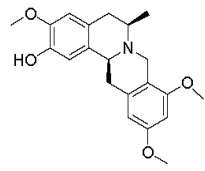
DC037058



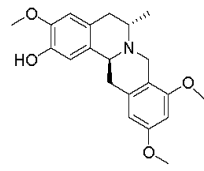
DC037059



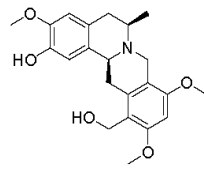
DC037060



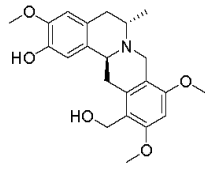
DC037061



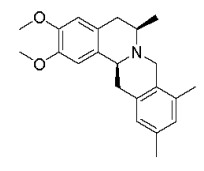
DC037062



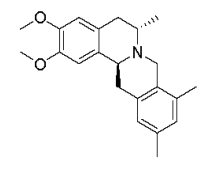
DC037063



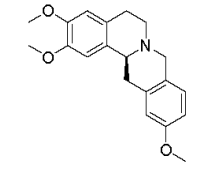
DC037064



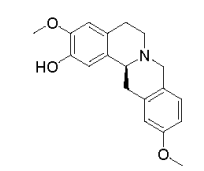
DC037065



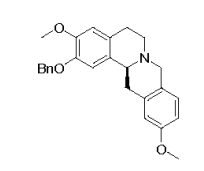
DC037066



DC037067

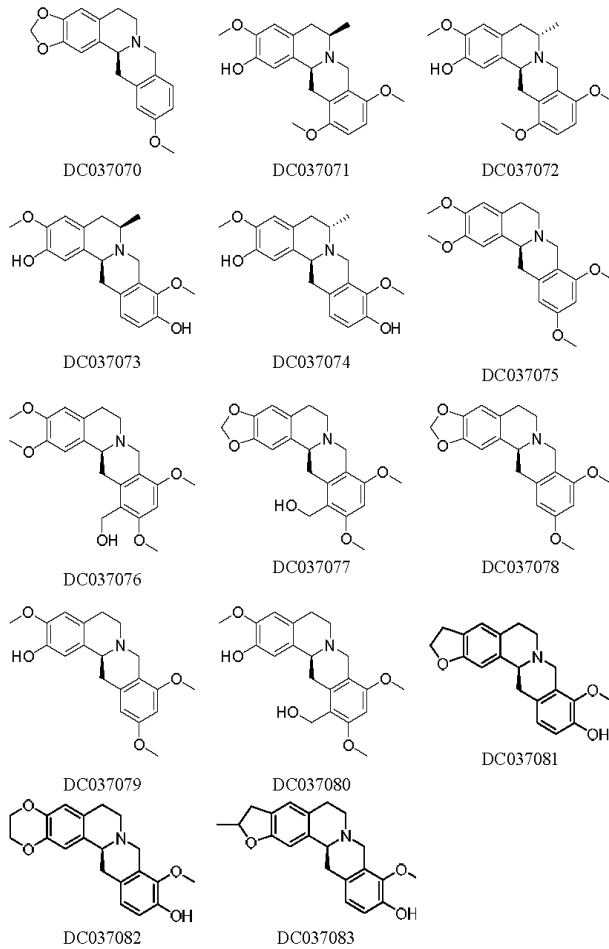


DC037068



DC037069

[0038]



[0039]

[0040]

상기 “약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염”은 일반식(I)로 표시되는 화합물이 염산, 브롬화수소산(hydrobromic acid), 요오드화수소산(Hydriodic acid), 불화수소산(hydrofluoric acid), 황산, 질산또는 인산 등과 같은 무기산과 형성된 염, 포름산, 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 옥살산(Oxalic acid), 프로판디산(propanedioic acid), 말레산(maleic acid), 주석산(tartaric acid), 사과산(malic acid), 푸마르산(fumaric acid), 메탄설폰산(methanesulfonic acid), 구연산(citric acid), 에탄설폰산(ethanesulfonic acid), 벤젠설폰산(benzenesulfonic acid), 구연산, 젖산(lactic acid), 아스파르트산(aspartic acid) 또는 글루탐산(polyglutamic acid) 등과 같은 유기산과 형성된 염이거나, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 또는 암모니아수 등과 같은 염기와 형성된 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 또는 암모늄염이다.

[0041]

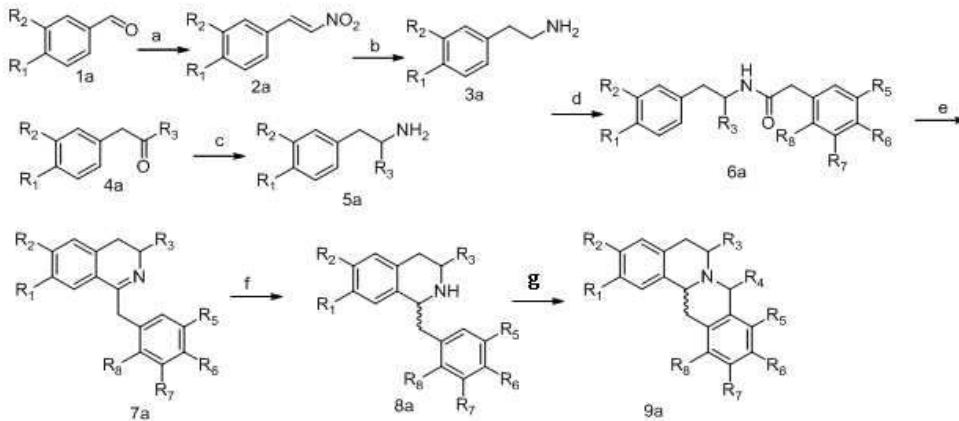
본 발명에서는 일반식(I)화합물 및 그 중간체의 제조방법에 대해서도 제공하였는 바, 본 발명에 사용된 원료 및 시약은 특별한 설명이 없이 모두 상업적으로 구매가능하다.

[0042]

여기서, R1-R4와 R8의 정의는 상기와 같은 바, R5와 R6가 각각 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 치환 또는 미치환된 벤질옥시(상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시임)이고, R7가 히드로젠일 경우, 또는 R5가 할로젠으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알콕시, 치환 또는 미치환된 벤질옥시(상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로젠 또는 C1-C6알콕시임)이고, R6가 히드록시, R7가 히드로젠일 경우, 반응루트2에 따라 일반식(I)화합물(대응되는 구체적인 화합물은 DC037051, DC037052, DC037073, DC037074, DC037081, DC037082

및 DC037083임)을 제조하고; 나머지 일반식(I)화합물은 반응루트1에 따라 제조된다.

[0043] 반응루트1:



[0044]

[0045] 시약과 반응조건: a 초산, 니트로메탄, 초산 암모늄, 80℃; b 수소화 알루미늄리튬, 무수 테트라히드로푸란, 환류; c 포름산 암모늄, 무수 메탄올, 팔라듐 카본, 수소기체, 실온; d 1-에틸-3(3-디메틸프로필아민)카르보다이미드, 무수 디클로로메탄, 트리에틸아민, 실온; e 질소기체 보호, 포스포러스 옥시 트리클로라이드, 아세트니트릴, 환류; f 촉매(Noyori), N,N-디메틸포름아미드, 트리에틸아민/포름산 또는 수소화 붕소나트륨; g 알데히드, 산성조건;

[0046] 반응루트1에 따른 제조방법은 구체적으로 하기와 같다.

[0047] 화합물2a의 제조: 10 mmol의 기질(1a, 알파 에이사 회사에서 구매됨)을 적당량의 빙초산에 용해시키고, 1.2-2.0 당량의 초산 암모늄을 첨가하며, 실온에서, 상기 혼합물에 5-10당량의 니트로메탄을 첨가하고, 80℃의 유조(oil bath)에 옮겨 10시간 반응시키며, 반응액을 실온에 옮겨 냉각시키면, 대량의 고체가 석출되는데 이를 여과하여 2a를 얻었다.

[0048] 화합물3a의 제조: 20mmol의 수소화 알루미늄리튬을 적당량의 무수 테트라히드로푸란에 현탁시키고, 냉수조에 방치시킨 후, 무수 테트라히드로푸란의 불포화 니트로화합물(2a)용액을 천천히 적가하되, 적가완료후, 반응액을 유조에 옮겨 3시간 환류시키고, 실온까지 냉각시킨 후, 일정량의 물을 천천히 첨가하고 여과하여 맑은 용액을 얻어, 무수황산나트륨으로 건조, 증발건조시켜 오일형태의 화합물3a을 얻었다.

[0049] 화합물5a의 제조: 10 mmol의 기질(4a, 시그마알드리치회사에서 구매됨)을 적당량의 무수 메탄올에 용해시키고, 1.5-3.0당량의 포름산 암모늄을 첨가하되, 교반하는 정황하에 10%팔라듐 카본을 첨가하는 동시에 수소기체를 기입하고, 실온에서 반응하여 밤을 지낸 후, 팔라듐 카본을 여과하고, 용액을 증발건조시켜 오일형태의 물질5a를 얻었다.

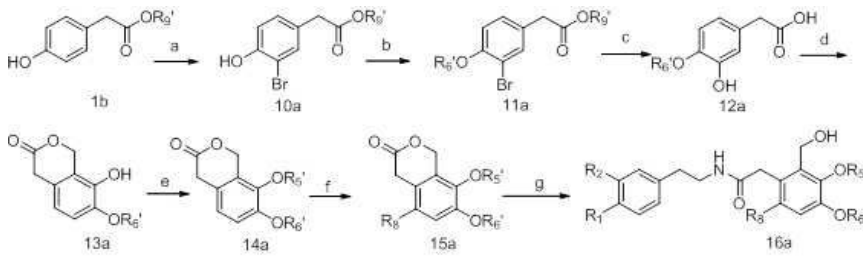
[0050] 화합물6a의 제조: 실온에서, 기질3a 또는 5a와 R5, R6, R7, R8로 치환된 페닐아세트산을 1-에틸-3(3-디메틸프로필아민)카르보다이미드 또는 트리에틸아민, 무수 디클로로메탄 조건하에서 축합반응시키고, 크로마토그래피에 의해 산물을 정제시키거나 에틸 알코올로 재결정시켜 화합물6a를 얻었는 바, 수율이 비교적 높다.

[0051] 화합물7a의 제조: 질소기체 보호환경에서, 기질6a은 포스포러스 옥시 트리클로라이드의 작용하에서, 아세트니트릴을 용매로 하여 환류함으로써, 화합물7a을 얻었는 바 수율이 비교적 높고, 진일보로 되는 정제를 거칠 필요가 없으므로 조작이 간단하고 반응이 신속하다.

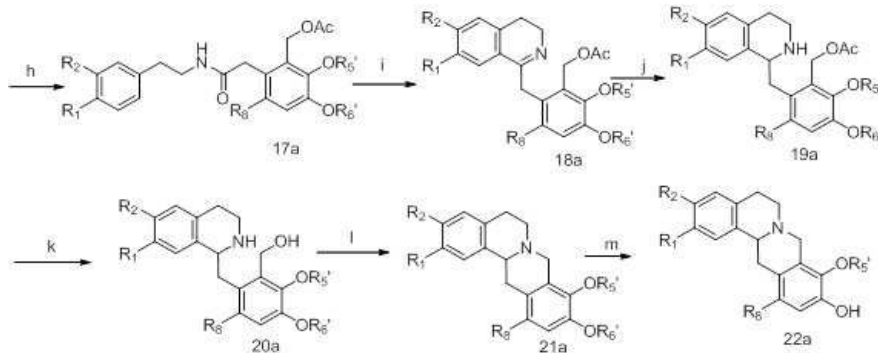
[0052] 화합물8a의 제조: 수요에 따라, 수소화 붕소나트륨으로 화합물7a를 환원시켜 라세미체화합물8a를 얻거나 또는 키랄환원시약, 즉 촉매(Noyori, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4916-4917), N,N-디메틸포름아미드, 트리에틸아민/포름산을 사용하여 비대칭환원을 통해 단일형태의 화합물8a를 얻었다.

[0053] 화합물9a의 제조: 중간체 화합물8a와 알데히드는 산성조건에서 반응하여, 화합물9a, 수율 및 만족스런 대응선택성을 얻었다.

[0054] 반응루트2:



[0055]



[0056]

[0057] 여기서, R₉' 는 C1-C6알킬이고, R₅' 는 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 벤질이며, R₆' 는 할로겐으로 치환 또는 미치환된 C1-C6알킬, 치환 또는 미치환된 벤질인 바, 여기서, 상기 치환된 치환기는 C1-C6알킬, 할로겐 또는 C1-C6알콕시이다.

[0058] 반응시약과 조건: a 실온, 초산, 액체브롬; b 알킬화시약/벤질화시약, 용매, 유기염기/무기염기; c 동 또는 동이온을 포함하는 촉매, 염기성조건, 물, 반응온도90℃-150℃, pH치1-3; d 페닐붕산, 톨루엔, 파라포름알데히드, 물; e 용매, 알킬화시약/벤질화시약, 유기염기/무기염기; f 니트로화 시약; g 적어도 하나의 전자공여 치환기를 포함하는 페닐에틸아민, 에틸알코올, 환류; h 용매, 아세틸화 시약, 무기염기/유기염기; i 용매, 축합제; j 수소화 붕소나트륨, 시아노 수소화 붕소나트륨 또는 아세톡시 수소화 붕소나트륨/촉매Noyori, N,N-디메틸벤즈아미드, 트리에틸아민, 포름산; k 용매, 무기염기; l 용매, 할로겐화 시약, 유기염기/무기염기; m 환류, 농염산, 에틸알코올/BC13, 디클로로메탄.

[0059] 반응루트2에 따른 제조방법은 구체적으로 하기와 같다.

[0060] 화합물10a의 제조: 화합물1b(소원화학테크놀로지에서 구매됨)와 액체브롬을 실온조건에서 반응시키되, 반응은 1-2시간내에 완성되는 바, 산물은 초산에서 용해성이 비교적 차하고, 후처리가 간단하며, 비교적 간편하게 순환산물10a를 얻을 수 있다.

[0061] 화합물11a의 제조: 적합한 용매에서, 화합물10a와 알킬화시약(예를들면, 디메틸설페이트, 요오드화메탄, 디아조메탄, 트리플루오로메탄 설포네이트 또는 기타 알킬화시약 등) 또는 벤질화시약(예를 들면, 치환된 벤질클로라이드, 벤질브로마이드 및 기타 벤질화시약)은, 유기염기/무기염기의 작용하에서 화합물11a를 얻는다. 상기 용매는 메탄올, 에틸알코올, 아세톤, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설펙사이드, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름, 디옥산으로부터 선택되는 바, 여기서 아세톤, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드인 것이 바람직하다. 상기 무기염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화바륨, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 나트륨 t-부톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼슘으로부터 선택되고, 상기 유기염기는 트리에틸아민, 디소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸피리딘으로부터 선택되는 바, 여기서 벤질클로라이드, 벤질브로마이드, 요오드화메탄, 디메틸설페이트 및 탄산칼륨인 것이 바람직하다.

[0062] 화합물12a의 제조: 상기 반응에 사용되는 촉매는 비교적 저렴하여, 황산동, 산화동, 동분말, 염화동, 브롬화동, 요오드화동, 탄산동, 질산동, 수산화동 등 중의 한가지 또는 두가지일 수 있는 바, 황산동, 산화동 또는 동분말 중의 한가지 또는 두가지의 조합인 것이 바람직하며; 반응은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화칼슘, 수산화바륨 또는 수산화제4암모늄과 같은 염기성 조건에서 진행되는 바, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수

산화세슘인 것이 바람직하며; 반응은 반드시 마이크로파 보조조건에서 완성될 필요가 없고, 반응온도는 90℃~150℃이며; 상기 방법은 페놀성 히드록시(phenolic hydroxyl)를 제조하는 매우 효율적인 방법인 바, 반응 후 반응혼합물의 pH치를 1-3까지 조절하면 비교적 순한 화합물12a를 얻을 수 있고, 진일보로 되는 정제를 수요로 할 경우, 에틸아세테이트, n-헥산, 벤젠, 톨루엔, 석유에테르, 에틸알코올, 이소프로판올, 메탄올, 클로로포름, 디메틸벤젠 중의 한가지 또는 두가지 혼합용매를 사용하여 재결정을 진행할 수 있는 바, 여기서, 톨루엔, 디메틸벤젠, 벤젠을 사용하는 것이 바람직하다.

[0063] 화합물13a의 제조: 문헌(Richard J. Spangler, Brian G. Beckmann, Jong Ho Kim. J. org. chem., 1977, 42, 2989-2996. Mark Cushman, Frederick W. Dekow. J. org. chem., 1979, 44, 407-409.)을 참조하여 제조하되, 2.0-3.0당량의 페닐붕산, 톨루엔을 1시간 환류시키고, 파라포름알데히드, 톨루엔을 100℃에서 46시간 반응시켜, 용매를 증발건조시키고, 수용액에서 2시간 반응시키며, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하며, 용매를 증발건조하고, 에틸에테르(ethyl ether)에서 3시간 교반한 후, 여과하여 화합물13a를 얻었다.

[0064] 화합물14a의 제조: 적합한 용매에서, 화합물13a와 알킬화시약(예를들면, 디메틸설페이트, 요오드화메탄, 디아조메탄, 트리플루오로메탄 설포네이트 또는 기타 알킬화시약), 아세틸화 시약(예를들면, 염화아세틸, 무수초산, 염화벤조일, 트리플루오로 아세트산 무수물 등), 또는 벤질화시약(예를들면, 치환된 벤질클로라이드, 벤질브로마이드 및 기타 벤질화시약)을 유기염기/무기염기의 작용하에서 반응시켜 화합물14a를 얻었다. 상기 용매는 메탄올, 에틸알코올, 아세톤, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름 및 디옥산으로부터 선택되는 바, 여기서 아세톤, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드인 것이 바람직하다. 상기 무기염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화바륨, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 나트륨 t-부톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼슘으로부터 선택되며, 상기 유기염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 및 N,N-디메틸피리딘으로부터 선택되는 바, 여기서 벤질클로라이드, 벤질브로마이드, 요오드화메탄, 디메틸설페이트, 탄산칼륨, 염화아세틸, 무수초산인 것이 바람직하다.

[0065] 화합물15a의 제조: 화합물14a은 통상적인 니트로화 시약의 작용하에서 질화산물15a를 얻었다. 반응온도는 0~25℃이며, 반응시간은 10분~12시간이다. 상기 니트로화 시약은 농황산과 질산의 혼합물, 질산, 질산나트륨과 농황산의 혼합물, 질산칼륨과 농황산의 혼합물, 아질산나트륨(sodium nitrite)과 농황산의 혼합물 또는 초산과 농질산의 혼합물 등인 바, 초산과 농질산의 혼합물인 것이 바람직하고, 혼합비례는 특별히 제한되지 않는다.

[0066] 화합물16a의 제조: 문헌(Mark Cushman, Frederick W. Dekow. J. org. chem., 1979, 44, 407-409.)을 참조하여 제조한다. 10mmol의15a 및 동일한 당량의 아민을 적당한 양의 에틸알코올에 첨가하여, 환류시키고 밤을 지내며, 용매를 증발건조시키고, 조산물을 적당한 용매를 사용하여 재결정시킨다. 재결정용매는 에틸아세테이트, n-헥산, 벤젠, 톨루엔, 석유에테르, 에틸알코올, 이소프로판올, 메탄올, 클로로포름, 디메틸벤젠으로 부터 선택되는 한가지 또는 두가지인 바, 여기서, 톨루엔, 디메틸벤젠, 에틸알코올인 것이 바람직하다.

[0067] 화합물17a의 제조: 6 mmol 화합물16a을 20 mL의 적당한 용매에 용해시키고 9 mmol의 유기염기/무기염기를 첨가하여, 0℃에서 9 mmol의 아세틸화 시약을 천천히 첨가하고, 실온에 옮겨 1시간 계속하여 반응시키고, 물을 첨가하며, 디클로로메탄으로 세번 추출하고, 포화식염수로 디클로로메탄층을 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시켜, 17a을 얻어 정제를 거치지 않고 직접 다음반응을 진행한다. 상기 아세틸화 시약은 무수초산, 염화아세틸, 트리플루오로 아세트산 무수물, 트리클로로 아세트산 무수물, 메틸클로로포르메이트, 에틸클로로포르메이트 등일 수 있고, 상기 유기염기는, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸피리딘 등일 수 있으며, 상기 무기염기는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등일 수 있다. 여기서, 상기 아세틸화 시약은 무수초산, 염화아세틸인 것이 바람직하고, 상기 유기염기는 트리에틸아민, 피리딘, 디이소프로필에틸아민인 것이 바람직하며, 상기 용매는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 에틸에테르, 톨루엔 등인 것이 바람직하다.

[0068] 화합물18a의 제조: 5 mmol 화합물17a을 적당한 양의 적합한 용매에 용해시키고, 환류될 때까지 가열하며, 반응액에 30 mmol의 축합제를 첨가하고, 박층크로마토그래피(TLC, Thin Layer Chromatography)에 의해 반응완료를 검출한다. 대부분 용매를 증발시키고, 포화탄산수소나트륨으로 반응액을 중화시키며, 디클로로메탄으로 세번 추출하고, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시켜, 정제를 거치지 않고 직접 다음 반응을 진행한다. 여기서, 적합한 용매는 무수 아세트니트릴, 무수톨루엔, 벤젠 등이고, 상기 축합제는 옥시염화인, 옥시브롬화인, 오산화이인 등인 바, 여기서, 상기 축합제는 포스포러스 옥시 트리클로라이드인 것이 바람직하고, 상기 용매는 무수 아세트니트릴인 것이 바람직하다.

- [0069] 화합물19a의 제조: 상기와 같이 반응하여 얻은 이민(imine)화합물18a에 있어서, 무수N,N-디메틸포름아미드를 용매로 하고, Noyori촉매를 사용하여, 트리에틸아민과 포름산조건하에서, 비대칭환원을 진행하여 키랄성 아민19a을 얻었다. 반응은 실온에서 진행하되, 시간은 7시간~12시간이고, 반응완료후 포화탄산수소나트륨 수용액으로 반응액을 중화시키며, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하거나 또는 수소화 붕소나트륨, 시아노 수소화 붕소나트륨 또는 아세톡시 수소화 붕소나트륨을 사용하여 비키랄환원을 진행한다.
- [0070] 화합물20a의 제조: 3 mmol의 화합물19a을 적합한 용매에 용해시키고, 상기 용액에 적당량의 무기염기를 첨가하여, 실온에서 3시간 반응하고, 적당량의 물을 천천히 첨가하면, 고체가 석출되는데, 이를 여과, 건조하여 목표물20a를 얻되, 상기 무기염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘 또는 탄산칼륨 등일 수 있는 바, 여기서 수산화나트륨인 것이 바람직하고, 상기 용매는 에틸알코올, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드 중의 하나와 물의 혼합물일 수 있는 바, 여기서 에틸알코올 또는 메탄올과 물의 혼합물인 것이 바람직하다.
- [0071] 화합물21a의 제조: 적합한 용매에서, 화합물20a와 할로젠화 시약을 염기성 조건하에서 할로젠화반응을 진행시킨 후, 고리단합을 실현하여 산물21a를 얻되, 여기서, 상기 할로젠화 시약은 염화티오닐, 티오닐브로마이드, 삼염화인, 삼브롬화인, 오염화인, 오브롬화인 등이고, 상기 용매는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 에틸에테르, 클로로포름 등이며, 상기 염기는 유기염기 또는 무기염기인 바, 여기서 상기 유기염기는 트리에틸아민, 피리딘, 디이소프로필에틸아민인 것이 바람직하고, 상기 무기염기는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼슘, 암모니아수 등인 것이 바람직하다.
- [0072] 화합물22a의 제조: 화합물21a를 에틸알코올에 용해시키고 농염산을 첨가하여 환류하거나 또는 BC13, 디클로로메탄을 사용하여 저온에서 환류하여, R6' 보호기를 탈리하도록 함으로써 화합물22a를 얻었다. 여기서, 에틸알코올, 농염산으로 R6' 보호기를 탈리하는 것이 바람직하다.
- [0073] 이밖에, 본 발명자는 실험을 통해 일반식(I)화합물이 양호한 D1수용체 선택성 및 5-HT수용체 활성을 갖는 것을 발견하였기에, 본 발명의 화합물은 도파민 수용체 및 5-HT수용체와 관련된 실험모델 도구약을 제조할 수 있거나 도파민 수용체 및 5-HT수용체와 관련된 질환을 치료 및 예방하는 약물을 제조할 수 있다.
- [0074] 본 발명은 약물조성물에 대해서도 제공하였는 바, 이는 치료적 유효량의 일반식(I)화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 그 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 약학적으로 허용가능한 한가지 또는 여러가지 담체를 포함한다. 상기 약물조성물은 부취제, 향미제 등 통상적인 첨가제를 더 포함할 수 있다.
- [0075] 본 발명에 의해 제공된 약물조성물은 중량비가 1-99%인 일반식(I)화합물을 활성성분으로 포함하는 것이 바람직하고, 바람직하게는 일반식(I)화합물은 활성성분으로서 약물조성물 총중량의 65%~99%이고, 나머지 부분은 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 통상적인 첨가제이다.
- [0076] 본 발명에 의해 제공된 화합물과 약물조성물은 정제, 캡슐, 분제, 시럽, 용액, 현탁액 및 연무제 등과 같은 여러가지일 수 있고, 또한 적절한 고체 또는 액체의 담체거나 희석액중에 존재할 수 있고 주사 또는 정맥주사를 위한 소독기구에 존재할 수도 있다.
- [0077] 본 발명의 약물조성물의 각종 제형은 약학분야의 통상적인 제조방법에 따라 제조될 수 있다. 그 제제배합의 단위측정량에는 0.05-200mg의 일반식(I)화합물이 포함되는 바, 바람직하게는, 제제배합의 단위측정량에는 0.1mg-100mg의 일반식(I)화합물이 포함된다.
- [0078] 본 발명의 화합물과 약물조성물은 사람과 동물을 포함하는 포유동물에 임상적으로 사용될 수 있고, 입, 코, 피부, 폐 또는 위장관 등 경로를 통해 투여될 수 있다. 가장 바람직한 투여경로는 경구투여이다. 가장 바람직한 1일 복용량은 0.01-200 mg/kg체중으로, 1회 복용하거나, 0.01-100 mg/kg체중으로, 나눠서 복용한다. 어떠한 복용방법을 사용하든지 막론하고, 개인적인 최적복용량은 구체적인 치료방안에 의해 결정해야 한다. 통상적으로 소량으로부터 시작하여 가장 적합한 복용량이 될 때까지 복용량을 점차적으로 증가한다.

발명의 효과

- [0079] 본 발명의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물은 독성이 비교적 약하고, 용해성이 우수하다.
- [0080] 본 발명의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물 및 그 유도체의 제조방법은 반응조건이 온화하고, 원료가 쉽게 구할 수 있도록 풍부하며, 취급 및 후처리가 간단하고, 대응선택성이 우수한 등 우점이 있다.

[0081] 본 발명의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물 및 그 유도체는 도파민 수용체 및 5-히드록시트립타민 수용체의 상이한 아형사이에서 우수한 선택성을 갖는다.

[0082] 따라서, 본 발명의 화합물은 신경계통과 관련된, 특히는 도파민 수용체D1, D2 및 5-히드록시트립타민 수용체5-HT1A, 5-HT2A와 관련된 질환을 치료하는 약물을 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0083] 도1은 화합물이 D2수용체에 대한 기능실험을 부분적으로 테스트한 곡선도이다.

도2a-2c는 위장관류와 정맥주사방식을 통해 랫트에 DC037063를 투여한 후의 혈장농도-시간곡선도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084] 하기의 실시예에서 진일보로 본 발명에 대해 예시적으로 설명한다. 이러한 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 어떠한 방식으로 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 실시예 중의 모든 파라미터 및 나머지 설명에 있어서, 별도의 설명을 제외하고, 모두 질량을 설명의거로 한다.

[0085] 실시예1:S(-)-2-히드록시-3,9,12-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3,9,12-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037030)(반응루트1에 따라 제조)

[0086] 1.1

[0087] 3-메톡시-4-벤질옥시-ω-니트로스티렌(3-methoxy-4-benzyloxy-ω-nitrostyrene)의 제조(화합물2)

[0088] 문헌(org. Lett., 2008, 8(8), 1525-1528)을 참조하여 제조한다. 바닐린알데히드(vanillic aldehyde)(알파 에이사 회사에서 구매됨)로부터 시작하되, 우선, 벤질로 이의 히드록시를 보호한 후, 보호된 바닐린알데히드와 니트로메탄을 초산 암모늄 및 초산조건하에서 환류시켜 목표산물을 얻었다. 두 단계 수율: 75%; 용융점: 117-118 °C. 1H NMR (CDC13): 1H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 7.95 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.10 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H) ; ESI-MS m/z 251 [M+H] +.

[0089] 1.2

[0090] 3-메톡시-4-벤질옥시페닐에틸아민(3-methoxy-4-benzyloxy phenylamine)의 제조(화합물3)

[0091] 질소기체 보호상태에서, 수소화 알루미늄리튬(6.0 g)을 무수 테트라히드로푸란(50mL)에 현탁시키고, 화합물 2(22.5 g)를 30mL의 무수 테트라히드로푸란에 용해시켜 상기 현탁액에 천천히 적가시키되, 적가완료 후, 반응액을 유조에 옮기어 3시간 환류시키고, 반응완료후, 실온까지 냉각시키며, 과량의 수소화 알루미늄리튬과 동일한 당량의 물을 첨가하여 퀘칭하고, 침전을 여과하며, 여액을 건조하고, 증발건조시킨다. 수율: 85%. 1H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 8.20 (br, 2 H), 7.46-7.33 (m, 5 H), 6.99 (d, J = 8.4, 1 H), 6.92 (d, J = 1.5, 1 H), 6.75 (dd, J = 8.4, J = 1.5, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (t, 2 H), 2.85 (m, 2 H); ESI-MS m/z 258 [M+H] +.

[0092] 1.3

[0093] N-(3'-메톡시-4'-벤질옥시페닐에틸)-2,5-디메톡시페닐아세트아미드(N-(3'-methoxy-4'-benzyloxy phenylethyl)-2,5-dimethoxy phenylacetamide)의 제조(화합물6)

[0094] 2,5-디메톡시페닐아세트산(392 mg, 시그마알드리치에서 구매됨)을 무수 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 여기서 각각 화합물3(514 mg), EDCI(573 mg) 및 트리에틸아민(433 μL)을 첨가하여, 질소기체 보호조건하에서 반응하되, 밤을 지새며 반응한다. 반응완료후, 1 N의 회염산으로 반응액을 세척한 다음, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 유기상을 한번 세척하고, 최종적으로 포화식염수로 한번 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시키며, 크로마토그래피를 통하여, 산물6을 얻었다. 1H NMR (CDC13): δ 7.46-7.26 (m, 5H), 6.80-6.51 (m, 5H), 6.49 (d, J = 2.1, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65(s, 2H), 3.47-3.36(m, 2H), 3.64-3.59(m, 2H); ESI-MS m/z 436 [M+H] +.

- [0095] 1.4
- [0096] 1-(2',5'-디메톡시)벤질-6-메톡시-7-벤질옥시-3,4-디히드로이소퀴놀린(1-(2',5'-dimethoxy)benzyl-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydroisoquinoline)의 제조(화합물7)
- [0097] 질소기체로 보호된 환경에서, 화합물6(435 mg)을 15mL의 무수아세트니트릴에 용해시키고, 상기 용액에 POC13(546 μL)을 첨가하여, 반응혼합액을 30min 환류, 냉각시키고, 반응액을 농축시켜, 오일형태의 액체를 얻어, 이를 디클로로메탄에 용해시키고, 포화탄산수소나트륨으로 중화시켜, 세번 추출하고, 식염수로 유기상을 한번 세척하고, 건조, 증발건조시킨다. 1H NMR (CDC13): δ 7.48-7.32 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.80-6.68(m, 4H), 6.6 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.70-3.60 (m, 5H), 2.65-2.60(m, 2H); ESI-MS m/z 418 [M+H] +.
- [0098] 1.5
- [0099] 1-(2',5'-디메톡시)벤질-6-메톡시-7-벤질옥시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(1-(2',5'-dimethoxy)benzyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)의 제조(화합물8)
- [0100] 새로 제조된 화합물7(418 mg)을 디메틸포름아미드(DMF, dimethyl formamide)(5 mL)에 용해시키고, 여기에 각각 1%의 (R,R)-Noyori촉매, 트리에틸아민과 포름산혼합용액을 첨가하여, 실온에서 교반, 밤을 지낸다. 반응완료후, 포화탄산수소나트륨 용액으로 반응액을 중화시키고, 에틸아세테이트로 세번 추출하며, 식염수로 유기상을 한번 세척하고, 건조, 농축시킨다. 정제를 거치지 않고 직접 다음 반응을 진행한다; ESI-MS m/z 420 [M+H] +.
- [0101] 1.6
- [0102] S-(-)-2-벤질옥시-3,9,12-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S-(-)-2-benzyloxy-3,9,12-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(화합물9)
- [0103] 화합물8(419 mg)과 포름알데히드(formaldehyde) 수용액, 포름산을 혼합, 교반하여, 90℃에서 2시간 반응시킨다. 반응완료후 대부분 액체를 증발시키고, 포화탄산수소나트륨으로 잔여액을 중화시킨 뒤, 에틸아세테이트(ethyl acetate)로 세번 추출하고, 포화식염수로 유기상을 한번 세척하고, 건조, 증발건조하며, 크로마토그래피로 정제한다; 1H NMR (CDC13): δ 7.44-7.34 (m, 5H), 6.73 (s 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.52-3.30(m, 3H), 3.21-3.12(m, 2H), 2.66-2.50(m, 3H); ESI-MS m/z 432 [M+H] +.
- [0104] S-(-)-2-히드록시-3,9,12-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S-(-)-2-hydroxy-3,9,12-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037030)의 제조
- [0105] 화합물8(300mg)을 5 mL의 에틸알코올에 용해시키고, 교반하는 정황하에 농염산7 mL를 첨가하여, 90℃에서 1.5시간 반응한 후, 반응이 완전히 진행되면, 실온까지 냉각시키고, 대부분 염산을 증발시키고, 암모니아수로 잔여액을 중화시키며, 디클로로메탄으로 수상을 여러번 추출하되, 수상에 산물이 나타나지 않을 때까지 추출하며, 포화식염수로 디클로로메탄층을 세척하고, 건조, 증발건조시켜, 크로마토그래피로 정제시킨다. 1H NMR (CDC13): δ 6.90(s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.67-2.49(m, 3H); ESI-MS m/z 342 [M+H] +.
- [0106] 실시예2:(±)-2,3,10,11-테트라메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3,10,11-tetramethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037001)
- [0107] 제조방법은 실시예1과 같다. 1H NMR (CDC13): δ 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (s,1H), 3.93 (m,1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s,3H), 3.85 (s,3H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.28-3.12 (m,3H), 2.89-2.63(m, 3H); ESI-MS m/z 356 [M+H] +.
- [0108] 실시예3: 실시예2:(±)-2,3,9,10,11-펜타메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3,9,10,11-pentamethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037002)
- [0109] 제조방법은 실시예1과 같다. 1H NMR (CDC13): δ 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.66-2.61(m, 2H); ESI-MS m/z 386 [M+H] +.
- [0110] 실시예4:(±)-2,3,9,12-테트라메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3,9,12-

tetramethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037003)

- [0111] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.52-3.37 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.69-2.62(m, 3H); ESI-MS m/z 356 [M+H] +.
- [0112] 실시예5: (8S,14S)-2,3,10,11-테트라메톡시-8-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((8S,14S)-2,3,10,11-tetramethoxy-8-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037004)
- [0113] 1-(3, 4-디메톡시)벤질-6, 7-디메톡시-1, 2, 3,4-디히드로이소퀴놀린686 mg과 아세트알데히드 (acetaldehyde)(10 mL) 및 포름산(15 mL)을 90℃에서 2시간 반응시킨 것 이외에, 실시예1에 따른 제조방법에 의해 화합물DC037004을 제조한다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.89-2.68(m, 2H); ESI-MS m/z 370 [M+H] +.
- [0114] 실시예6: (8R,14S)-2,3,10,11-테트라메톡시-8-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((8R,14S)-2,3,10,11-tetramethoxy-8-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037005).
- [0115] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.89-2.68(m, 2H); ESI-MS m/z 370 [M+H] +.
- [0116] 실시예7:S(-)-2,3,9,10,11-펜타메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3,9,10,11-pentamethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037006)
- [0117] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.66-2.61(m, 2H); ESI-MS m/z 386 [M+H] +.
- [0118] 실시예8:(±)-3,9,10,11-테트라메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-3,9,10,11-tetramethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037007)
- [0119] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.16 (d, J = 8.4, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.32-3.13 (m, 3H), 2.85-2.63(m, 3H); ESI-MS m/z 356 [M+H] +.
- [0120] 실시예9:S(-)-2,3,9,12-테트라메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3,9,12-tetramethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037008)
- [0121] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.09 (d, J = 8.4, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.52-3.37 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.69-2.62(m, 3H); ESI-MS m/z 356 [M+H] +.
- [0122] 실시예10:(±)-3,10,11-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-3,10,11-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037009)
- [0123] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.16 (d, J = 8.4, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.32-3.13 (m, 3H), 2.85-2.63(m, 3H); ESI-MS m/z 326 [M+H] +.
- [0124] 실시예11:S(-)-3,10,11-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-3,10,11-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037010)
- [0125] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.18 (d, J = 9.0, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 3H), 2.86-2.62(m, 3H); ESI-MS m/z 326 [M+H] +.
- [0126] 실시예12:S(-)-2,3-디메톡시-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037011)
- [0127] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.72 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H),

5.90(s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 3H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.

- [0128] 실시예13:S(-)-2,3,10,11-디메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3,10,11-dimethylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037012)
- [0129] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.72 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.91(s, 2H), 5.90(s, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.83-2.59 (m, 3H); ESI-MS m/z 324 [M+H] +.
- [0130] 실시예14:S(-)-2,3-메틸렌디옥시-9,12-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-methylenedioxy-9,12-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037013)
- [0131] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.81 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.91(s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 3H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.
- [0132] 실시예15:(±)-2,3-디메톡시-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037014)
- [0133] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.73 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.91(s, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.66-2.57(m, 2H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.
- [0134] 실시예16:S(-)-2,3-메틸렌디옥시-10,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-methylenedioxy-10,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037015)
- [0135] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.72 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.90(s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.66-2.57(m, 2H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.
- [0136] 실시예17:S(-)-2,3-메틸렌디옥시-9,10,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-methylenedioxy-9,10,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037016)
- [0137] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.72 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.90(s, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.24-3.07 (m, 3H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.66-2.54(m, 2H); ESI-MS m/z 370 [M+H] +.
- [0138] 실시예18:S(-)-2,3-디메톡시-9,11-디메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-dimethoxy-9,11-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037017)
- [0139] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.51-3.38 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.69-2.54(m, 3H), 2.36(s, 3H), 2.34(s, 3H); ESI-MS m/z 308 [M+H] +.
- [0140] 실시예19:(±)-2,3-디메톡시-9,11-디메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dimethoxy-9,11-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037018)
- [0141] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.51-3.38 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.69-2.54(m, 3H), 2.36(s, 3H), 2.34(s, 3H); ESI-MS m/z 324 [M+H] +.
- [0142] 실시예20:(8S,14S)-2,3,9,10,11-펜타메톡시-8-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((8S,14S)-2,3,9,10,11-pentamethoxy-8-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037019)
- [0143] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.89-2.68(m, 2H); ESI-MS m/z 400 [M+H] +.
- [0144] 실시예21:(8S,14S)-2,3-디메톡시-8-메틸-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((8S,14S)-2,3-dimethoxy-8-methyl-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]

quinolizine)(DC037020)

- [0145] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.66 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.91(s, 2H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.15-2.79 (m, 7H), 1.45(d, J = 7.2, 3H); ESI-MS m/z 354 [M+H] +.
- [0146] 실시예22: (±)-2,3-메틸렌디옥시-10,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-methylenedioxy-10,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037021)
- [0147] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.73 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.92(s, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.69-3.54(m, 2H), 3.23-3.08(m, 3H), 2.86-2.77(m, 1H), 2.67-2.56(m, 2H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.
- [0148] 실시예23: (±)-2,3-디메톡시-10,11-디히드록시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dimethoxy-10,11-dihydroxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037022)
- [0149] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.70 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.92(s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.40-3.37(m, 1H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.01-2.70(m, 1H), 2.67-2.56(m, 2H); ESI-MS m/z 328 [M+H] +.
- [0150] 실시예24: (±)-2,3-디메톡시-8-메틸-10,11-디히드록시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dimethoxy-8-methyl-10,11-dihydroxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037023)
- [0151] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.89(s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.09-2.62(m, 6H), 1.34(d, J = 6.6, 2H); ESI-MS m/z 342 [M+H] +.
- [0152] 실시예25: (±)-2,3-디히드록시-10,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dihydroxy-10,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037024)
- [0153] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.69-2.62(m, 3H); ESI-MS m/z 328 [M+H] +.
- [0154] 실시예26: (8S,14S)-2,3-디히드록시-8-메틸-10,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((8S,14S)-2,3-dihydroxy-8-methyl-10,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037025)
- [0155] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.55(s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.93-2.86(m, 2H), 1.62(d, J = 6.8, 2H); ESI-MS m/z 342 [M+H] +.
- [0156] 실시예27: (8R,14R)-2,3-디히드록시-8-메틸-10,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((8R,14R)-2,3-dihydroxy-8-methyl-10,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037026)
- [0157] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.55(s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.93-2.86(m, 2H), 1.62(d, J = 6.8, 2H); ESI-MS m/z 342 [M+H] +.
- [0158] 실시예28: (±)-2,3-디히드록시-9,10,11-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dihydroxy-9,10,11-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037027)
- [0159] 제조방법은 실시예5와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.95 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.69-2.62(m, 3H); ESI-MS m/z 328 [M+H] +.
- [0160] 실시예29: (±)-2,3-디히드록시-8-메틸-9,10,11-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((±)-2,3-dihydroxy-8-methyl-9,10,11-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037028)

- [0161] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.50(s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61-4.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.18-2.84(m, 5H), 1.52(d, J = 6.0, 2H); ESI-MS m/z 342 [M+H] +.
- [0162] 실시예30:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-10,12-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-10,12-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037029)
- [0163] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.81(s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.90(s, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.23-3.09(m, 3H), 2.83-2.55(m, 3H); ESI-MS m/z 326 [M+H] +.
- [0164] 실시예31:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-9,11-디메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-9,11-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037031)
- [0165] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.83(s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.07-4.00(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.26-3.18(m, 2H), 2.93-2.89(m, 1H), 2.70-2.63(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.20(s, 3H); ESI-MS m/z 310 [M+H] +.
- [0166] 실시예32: 2,3-디메틸렌디옥시-9,12-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(2,3-dimethylenedioxy-9,12-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037032)
- [0167] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.94(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4, 1H), 6.65 (d, J = 8.4, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.54-3.47(m, 2H), 3.31-3.20(m, 3H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.65-2.56(m, 2H); ESI-MS m/z 354 [M+H] +.
- [0168] 실시예33:S(-)-2,3-메틸렌디옥시-9,12-디메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-methylenedioxy-9,12-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037033)
- [0169] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.91 (d, J = 8.4, 1H), 6.87 (d, J = 8.4, 1H), 6.65(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.90(s, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.34(s 3H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.
- [0170] 실시예34:S(-)-9,12-디메톡시-2,3,5,8,13,13a-헥사히드로-8H-벤조[3,2,a,g]푸란퀴놀리진(S(-)-9,12-dimethoxy-2,3,5,8,13,13a-hexahydro-8H-benzo[3,2,a,g]furan quinolizine)(DC037034)
- [0171] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.11 (s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.65(d, J = 8.1, 1H), 6.58(d, J = 8.1, 1H), 4.31(m, 2H), 4.16-4.08(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.53-3.34(m, 2H), 3.20-3.02 (m, 4H), 2.79-2.50 (m, 4H); ESI-MS m/z 338 [M+H] +.
- [0172] 실시예35:S(-)-2,3-디히드록시-9,12-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-dihydroxy-9,12-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037035)
- [0173] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.04 (d, J = 8.4, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.69-2.62(m, 3H); ESI-MS m/z 328 [M+H] +.
- [0174] 실시예36:S(-)-2-디히드록시-3,12-디메톡시-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-dihydroxy-3,12-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037036)
- [0175] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.92(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.81(s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.54-3.48(m, 2H), 3.32-3.23(m, 3H), 2.83-2.77(m, 1H), 2.63-2.54(m, 2H); ESI-MS m/z 356 [M+H] +.
- [0176] 실시예37:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-(2',2'-디플루오로-10,11-메틸렌디옥시)-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-(2',2'-difluoro-10,11-methylenedioxy)-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037037)
- [0177] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.91(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.63 (s, 1H),

4.12-4.09 (m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.56-3.48(m, 2H), 3.34-3.24(m, 3H), 2.82-2.76(m, 1H), 2.64-2.55(m, 2H); ESI-MS m/z 362 [M+H]⁺.

- [0178] 실시예38:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-9-클로로-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-9-chloro-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037038)
- [0179] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.92(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.81(s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.54-3.48(m, 2H), 3.32-3.23(m, 3H), 2.83-2.77(m, 1H), 2.63-2.54(m, 2H); ESI-MS m/z 3602 [M+H]⁺.
- [0180] 실시예39:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-9-플루오로-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-9-fluoro-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037039)
- [0181] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.98(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.84(s, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.55-3.49(m, 2H), 3.34-3.22(m, 3H), 2.84-2.77(m, 1H), 2.63-2.52(m, 2H); ESI-MS m/z 344 [M+H]⁺.
- [0182] 실시예40:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-10,11-메틸렌디옥시-12-플루오로-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-10,11-methylenedioxy-12-fluoro-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037040)
- [0183] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 344 [M+H]⁺.
- [0184] 실시예41:S(-)-2-히드록시-3-메톡시-10,11-메틸렌디옥시-12-클로로-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-methoxy-10,11-methylenedioxy-12-chloro-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037041)
- [0185] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 360 [M+H]⁺.
- [0186] 실시예42:S(-)-2,3-메틸렌디옥시-10,11-메틸렌디옥시-12-플루오로-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-methylenedioxy-10,11-methylenedioxy-12-fluoro-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037042)
- [0187] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 342 [M+H]⁺.
- [0188] 실시예43:S(-)-2,3-메틸렌디옥시-(2',2'-디플루오로-10,11-메틸렌디옥시)-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-methylenedioxy-(2',2'-difluoro-10,11-methylenedioxy)-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037043)
- [0189] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 360 [M+H]⁺.
- [0190] 실시예44:S(-)-2-히드록시-3-플루오로-9,12-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-fluoro-9,12-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037044)
- [0191] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 330 [M+H]⁺.
- [0192] 실시예45:S(-)-2-히드록시-3-클로로-9,12-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-chloro-9,12-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037045)
- [0193] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 346 [M+H]⁺.
- [0194] 실시예46:S(-)-2-히드록시-3-클로로-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-chloro-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037046)
- [0195] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 330 [M+H]⁺.
- [0196] 실시예47:S(-)-2-히드록시-3-플루오로-10,11-메틸렌디옥시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2-hydroxy-3-fluoro-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037047)

- [0197] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 314 [M+H] +.
- [0198] 실시예48: S-(-)-2,3-메틸렌디옥시-10,11-메틸렌디옥시-12-클로로-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S-(-)-2,3-methylenedioxy-10,11-methylenedioxy-12-chloro-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037048)
- [0199] 제조방법은 실시예1과 같다. ESI-MS m/z 358 [M+H] +.
- [0200] 실시예49: (6R,14S)-3,9,10,11-테트라메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6R,14S)-3,9,10,11-tetramethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037049)
- [0201] 1.64g의 3-메톡시 프로피오펜논(3-methoxy propiophenone)을 40mL 무수 메탄올에 용해시키고, 여기에 0.924mg 초산 암모늄을 첨가하여, 팔라듐 카본 촉매조건에서 수소화를 실현하여 3-메톡시 암페타민(3-methoxy amphetamine)을 얻는 것 이외에, 실시예1에 따른 제조방법에 의해 화합물DC037049를 제조한다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.13-7.15(d, J =8.4,1H), 6.74-6.77(dd, J = 8.4, J = 2.4, 1H), 6.60-6.61(d, J =2.4,1H), 6.45(s, 1H), 4.39-4.43(d, J =15.2,1H), 3.89(s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.18-3.28(m, 2H), 2.83-2.87(m, 2H), 2.65-2.69(m, 2H),1.35-1.37(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 370 [M+H] +.
- [0202] 실시예50: (6S,14S)-3,9,10,11-테트라메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S,14S)-3,9,10,11-tetramethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037050)
- [0203] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.15-7.17(d, J =8.4,1H), 6.76-6.78(dd, J = 8.4, J = 2.4, 1H), 6.62-6.63(d, J =2.4, 1H), 6.47(s, 1H), 4.41-4.45(d, J =15.2,1H), 3.91(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.20-3.30(m, 2H), 2.85-2.89(m, 2H) ,2.67-2.71(m, 2H),1.37-1.39(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 370 [M+H] +.
- [0204] 실시예51: (6R,14S)-2,3,9,10-테트라메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6R,14S)-2,3,9,10-tetramethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037051)(반응루트2에 따라 제조)
- [0205] 1.74g의 2,3-디메톡시프로피오펜논을 40mL 무수 메탄올에 용해시키고, 여기에 0.96mg 초산 암모늄을 첨가하여, 팔라듐 카본촉매조건에서 수소화를 실현하여 2,3-디메톡시암페타민을 얻는 것 이외에, 하기의 실시예81에 따른 제조방법에 의해 화합물DC037051을 제조한다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.86-6.89(d, J =8.4,1H), 6.77-6.80(d, J =9,1H), 6.72(s, 1H), 6.58(s,1H), 4.52-4.57(d, J =15.9,1H), 3.88(s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.24-3.33(m, 2H), 2.79-2.95(m, 2H) ,2.61-2.65(m, 2H),1.38-1.40(d, J = 6.8, 3H); ESI-MS m/z 370 [M+H] +.
- [0206] 실시예52: (6S,14S)-2,3,9,10-테트라메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S,14S)-2,3,9,10-tetramethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037052)(반응루트2에 따라 제조)
- [0207] 제조방법은 실시예81과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.85-6.88(d, J =9,1H), 6.77-6.80(d, J =8.4,1H), 6.71(s, 1H), 6.58(s,1H), 4.52-4.57(d, J =15.9,1H), 3.88(s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.24-3.33(m, 2H), 2.79-2.95(m, 2H) ,2.61-2.65(m, 2H),1.38-1.40(d, J = 6.8, 3H); ESI-MS m/z 370[M+H] +.
- [0208] 실시예53: (6R,14S)-2,3,9,10,11-펜타메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6R,14S)-2,3,9,10,11-pentamethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037053)
- [0209] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.71(s, 1H), 6.58(s,1H), 6.48(s, 1H), 6.58(s,1H), 4.41-4.46(d, J =15,1H), 3.89(s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.20-3.29(m, 2H), 2.79-2.90(m, 2H),2.61-2.66(m, 2H),1.37-1.39(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 400[M+H] +.
- [0210] 실시예54: (6S,14S)-2,3,9,10,11-펜타메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S,14S)-2,3,9,10,11-pentamethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037054)
- [0211] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.71(s, 1H), 6.59(s,1H), 6.48(s, 1H), 6.58(s,1H), 4.41-

4.46(d, J =15, 1H), 3.90(s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.19-3.27(m, 2H), 2.79-2.91(m, 2H), 2.61-2.66(m, 2H), 1.37-1.39(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 400 [M+H]⁺.

[0212] 실시예55: (6R, 14S)-2,3,9,11-테트라메톡시-6-메틸-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6R, 14S)-2,3,9,11-tetramethoxy-6-methyl-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037055)

[0213] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.91(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.58-4.70(m, 2H), 4.32-4.37(d, J =15, 1H), 3.87(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.50-3.54(m, 1H), 3.06-3.11(m, 1H), 2.70-2.82(m, 2H), 2.59-2.65(m, 2H), 1.30-1.33(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 400 [M+H]⁺.

[0214] 실시예56: (6S, 14S)-2,3,9,11-테트라메톡시-6-메틸-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6S, 14S)-2,3,9,11-tetramethoxy-6-methyl-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037056)

[0215] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.92(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.50(s, 1H), 4.58-4.70(m, 2H), 4.31-4.36(d, J =15, 1H), 3.86(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.50-3.53(m, 1H), 3.06-3.11(m, 1H), 2.70-2.82(m, 2H), 2.59-2.65(m, 2H), 1.30-1.33(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 400 [M+H]⁺.

[0216] 실시예57: (6R, 14S)-3,9,11-트리메톡시-6-메틸-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6R, 14S)-3,9,11-trimethoxy-6-methyl-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037057)

[0217] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.20-7.23(d, J =8.7, 1H), 6.75-6.79(dd, J = 8.7, J = 2.4, 1H), 6.61-6.62(d, J = 2.4, 1H), 6.34(s, 1H), 4.64-4.74(m, 2H), 4.37-4.42(d, J =15, 1H), 3.85(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.50-3.51(m, 1H), 3.13-3.18(m, 1H), 2.89-2.90(m, 2H), 2.67-2.70(m, 2H), 1.38-1.40(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 370[M+H]⁺.

[0218] 실시예58: (6S, 14S)-3,9,11-트리메톡시-6-메틸-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6S, 14S)-3,9,11-trimethoxy-6-methyl-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037058)

[0219] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.20-7.23(d, J =8.7, 1H), 6.76-6.80(dd, J = 8.7, J = 2.4, 1H), 6.60(d, J = 2.4, 1H), 6.34(s, 1H), 4.63-4.74(m, 2H), 4.37-4.42(d, J = 15, 1H), 3.85(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.50-3.51(m, 1H), 3.13-3.18(m, 1H), 2.89-2.90(m, 2H), 2.66-2.70(m, 2H), 1.38-1.40(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 370 [M+H]⁺.

[0220] 실시예59: (6R, 14S)-2-히드록시-3,9,10,11-테트라메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6R, 14S)-2-hydroxy-3,9,10,11-tetramethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037059)

[0221] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.91(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.40-4.45(d, J =15, 1H), 3.93(s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82(s, 6H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.18-3.23(m, 2H), 2.82-2.91(m, 2H), 2.66-2.70(m, 2H), 1.37-1.39(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 386 [M+H]⁺.

[0222] 실시예60: (6S, 14S)-2-히드록시-3,9,10,11-테트라메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6S, 14S)-2-hydroxy-3,9,10,11-tetramethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037060)

[0223] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.90(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.40-4.45(d, J =15, 1H), 3.92(s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83(s, 6H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.18-3.24(m, 2H), 2.83-2.91(m, 2H), 2.66-2.70(m, 2H), 1.38-1.40(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 386 [M+H]⁺.

[0224] 실시예61: (6R, 14S)-2-히드록시-3,9,11-트리메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a, g]퀴놀리진((6R, 14S)-2-hydroxy-3,9,11-trimethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)

quinolizine)(DC037061)

- [0225] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.97(s, 1H), 6.75(s,1H), 6.66(s,1H), 6.36(s, 1H), 4.37-4.42(d, J =15,1H), 3.87(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.53-3.59(m, 1H), 3.43-3.50(m, 1H), 3.08-3.12(m, 1H), 2.73-2.81(m, 2H), 2.62-2.68(m, 2H), 1.36-1.38(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 356 [M+H]⁺.
- [0226] 실시예62: (6S, 14S)-2-히드록시-3,9,11-트리메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S, 14S)-2-hydroxy-3,9,11-trimethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037062)
- [0227] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.98(s, 1H), 6.77(s,1H), 6.65(s,1H), 6.36(s, 1H), 4.39-4.44(d, J =15,1H), 3.87(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.53-3.58(m, 1H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.06-3.11(m, 1H), 2.73-2.80(m, 2H), 2.62-2.68(m, 2H), 1.36-1.38(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 356 [M+H]⁺.
- [0228] 실시예63: (6R, 14S)-2-히드록시-3,9,11-트리메톡시-6-메틸-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6R, 14S)-2-hydroxy-3,9,11-trimethoxy-6-methyl-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037063)
- [0229] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.97(s, 1H), 6.66(s,1H), 6.36(s, 1H), 4.57-4.76(m, 2H) , 4.37-4.42(d, J =15, 1H), 3.86(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.42-3.49(m, 1H), 3.10-3.15(m, 1H), 2.77-2.88(m, 2H), 2.64-2.71(m, 2H), 1.35-1.37(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 386[M+H]⁺.
- [0230] 실시예64: (6S, 14S)-2-히드록시-3,9,11-트리메톡시-6-메틸-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S, 14S)-2-hydroxy-3,9,11-trimethoxy-6-methyl-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037064)
- [0231] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.99(s, 1H), 6.67(s,1H), 6.36(s, 1H), 4.58-4.76(m, 2H), 4.37-4.42(d, J =15, 1H), 3.87(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.44-3.49(m, 1H), 3.10-3.14(m, 1H), 2.77-2.88(m, 2H), 2.65-2.71(m, 2H), 1.37-1.39(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 386 [M+H]⁺.
- [0232] 실시예65: (6R, 14S)-2,3-디메톡시-6,9,11-트리메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6R, 14S)-2,3-methoxy-6,9,11-trimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037065)
- [0233] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.85(s, 1H), 6.83(s,1H), 6.73(s, 1H), 6.58(s, 1H) , 3.99-4.14(m, 1H), 3.88(s,3H), 3.86 (s, 3H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.25-3.28(m, 2H), 2.82-2.96(m, 2H), 2.62-2.71(m, 2H), 2.28(s, 6H), 1.37-1.39 (d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 340 [M+H]⁺.
- [0234] 실시예66: (6S, 14S)-2,3-디메톡시-6,9,11-트리메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S, 14S)-2,3-dimethoxy-6,9,11-trimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037066)
- [0235] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.84(s, 1H), 6.83(s,1H), 6.72(s, 1H), 6.58(s, 1H) , 4.01-4.15(m, 1H), 3.88(s,3H), 3.86 (s, 3H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.24-3.28(m, 2H), 2.82-2.95(m, 2H), 2.61-2.70(m, 2H), 2.27(s, 6H), 1.37-1.39 (d, J =6, 3H); ESI-MS m/z 340 [M+H]⁺.
- [0236] 실시예69: (S)-2,3,11-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2,3,11-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037067)
- [0237] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.99-7.02(d, J =9,1H), 6.75(s,2H), 6.72(s, 1H), 6.62(s, 1H) , 4.01-4.13(m, 1H), 3.91(s,3H), 3.88 (s, 3H), 3.79(s, 3H),3.56-3.68 (m, 2H), 3.28-3.35(m, 1H), 3.12-3.19(m, 2H), 2.80-2.94(m, 1H), 2.62-2.70(m, 2H); ESI-MS m/z 326 [M+H]⁺.
- [0238] 실시예68: (S)-2-히드록시-3,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2-hydroxy-3,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037068)
- [0239] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.97-7.00(d, J =9,1H), 6.85(s,1H), 6.69-6.74(m, 2H), 6.60(s, 1H) , 4.00-4.12(m, 1H), 3.87(s,3H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.69(m,2H), 3.26-3.32(m, 1H), 3.10-3.16(m, 2H), 2.84-2.93(m, 1H), 2.63-2.69(m, 2H); ESI-MS m/z 312 [M+H]⁺.
- [0240] 실시예69: (S)-2-벤질옥시-3,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2-benzyloxy-3,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037069)

- [0241] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 7.46-7.47(m, 2H), 7.39-7.40(m, 2H), 7.31-7.33(m, 1H), 6.97-7.00(d, J =9,1H), 6.76(s,1H), 6.70-6.74(m, 1H), 6.64-6.66(m, 2H), 5.15(s,2H), 3.94-3.99(m, 1H), 3.88(s,3H), 3.79 (s, 3H), 3.62-3.66(m,1H), 3.50-3.54(m, 1H), 3.11-3.16(m, 2H), 2.77-2.81(m, 1H), 2.60-2.69(m, 2H); ESI-MS m/z 402 [M+H]⁺.
- [0242] 실시예70: (S)-2,3-메틸렌디옥시-11-메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2,3-methylenedioxy-11-methoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037070)
- [0243] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.98-7.01(d, J =9,1H), 6.69-6.74(m, 3H), 6.59(s, 1H), 5.92(s,2H), 3.94-3.99(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56-3.68(m,2H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.09-3.16(m, 2H), 2.83-2.92(m, 1H), 2.60-2.67(m, 2H); ESI-MS m/z 310 [M+H]⁺.
- [0244] 실시예71: (6R,14S)-2-히드록시-3,9,12-트리메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6R,14S)-2-hydroxy-3,9,12-trimethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037071)
- [0245] 제조방법은 실시예49와 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.89(s, 1H), 6.64(s,2H), 6.55(s,1H), 4.44-4.48(m,1H), 3.86(s,3H), 3.79 (s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.52-3.60(m, 1H), 3.38-3.42(m, 1H), 3.14-3.22(m, 1H), 2.78-2.86(m, 1H), 2.58-2.66(m, 3H), 1.36-1.38(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 356[M+H]⁺.
- [0246] 실시예72: (6S,14S)-2-히드록시-3,9,12-트리메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S,14S)-2-hydroxy-3,9,12-trimethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037072)
- [0247] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.88(s, 1H), 6.64(s,2H), 6.54(s,1H), 4.43-4.47(m,1H), 3.86(s,3H), 3.80 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.53-3.60(m, 1H), 3.38-3.43(m, 1H), 3.15-3.24(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.58-2.67(m, 3H), 1.36-1.38(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 356[M+H]⁺.
- [0248] 실시예73: (6S,14R)-2,10-디히드록시-3,9-디메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((6S,14R)-2,10-dihydroxy-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037073)(반응루트2에 따라 제조)
- [0249] 1.74g의 2, 3-디메톡시프로피오페논을 40mL 무수 메탄올에 용해시키고, 여기에 0.96mg 초산 암모늄을 첨가하여, 팔라듐 카본촉매조건에서 수소화를 실현하여 2, 3-디메톡시암페타민을 얻는 것 이외에, 실시예81의 제조방법에 따라 화합물(DC037073)을 제조한다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.80-6.82(m, 3H), 6.56(s,1H), 5.30-5.50(m,2H), 4.49-4.56(m,1H), 3.87(s,3H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.62(m, 1H), 3.24-3.35(m, 2H), 3.15-3.24(m, 1H), 2.77-2.88(m, 2H), 2.60-2.66(m, 2H), 1.36-1.38(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 342[M+H]⁺.
- [0250] 실시예74: (6S,14S)-2,10-디히드록시-3,9-디메톡시-6-메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(DC037074)((6S,14S)-2,10-dihydroxy-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine(DC037074))(반응루트2에 따라 제조)
- [0251] 제조방법은 실시예81과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.80-6.82(m, 3H), 6.56(s,1H), 5.28-5.49(m,2H), 4.50-4.56(m,1H), 3.86(s,3H), 3.81 (s, 3H), 3.56-3.61(m, 1H), 3.24-3.34(m, 2H), 3.16-3.24(m, 1H), 2.76-2.85(m, 2H), 2.58-2.64(m, 2H), 1.36-1.38(d, J = 6, 3H); ESI-MS m/z 342[M+H]⁺.
- [0252] 실시예75: (S)-2,3,9,11-테트라메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2,3,9,11-tetramethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037075)
- [0253] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.72(s, 1H), 6.60(s,1H), 6.30(s, 2H), 4.07-4.12(d, J =15,1H), 3.87(s,3H), 3.85(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.35-3.40(m, 3H), 3.15-3.28(m, 2H), 2.63-2.67(m, 2H); ESI-MS m/z 356 [M+H]⁺.
- [0254] 실시예76: (S)-2,3,9,11-테트라메톡시-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2,3,9,11-tetramethoxy-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037076)
- [0255] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.77(s, 1H), 6.60(s,1H), 6.35(s, 1H), 4.60-4.76(m, 2H), 4.08-4.13(d, J =15,1H), 3.88(s,3H), 3.85(s, 6H), 3.81(s, 3H), 3.51-3.55(m, 2H), 3.35-3.46(m, 2H),

3.12-3.17(m, 2H), 2.60-2.67(m, 2H); ESI-MS m/z 386 [M+H]⁺.

- [0256] 실시예77: (S)-2,3-메틸렌디옥시-9,11-디메톡시-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2,3-methylenedioxy-9,11-dimethoxy-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037077)
- [0257] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.78(s, 1H), 6.58(s,1H), 6.35(s, 1H), 5.88(s, 2H),4.60-4.76(m, 2H), 4.09-4.14(d, J =15,1H), 3.87(s,3H), 3.84(s, 3H), 3.47-3.55(m, 2H), 3.35-3.43(m, 2H), 3.11-3.18(m, 2H), 2.58-2.67(m, 2H); ESI-MS m/z 370 [M+H]⁺.
- [0258] 실시예78: (S)-2,3-메틸렌디옥시-9,11-디메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2,3-methylenedioxy-9,11-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037078)
- [0259] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.73(s, 1H), 6.59(s,1H), 6.30(s, 2H), 5.90(s, 2H), 4.07-4.12(d, J =15,1H), 3.82(s,3H), 3.79(s, 3H), 3.52-3.56(m, 1H), 3.35-3.40(m, 1H), 3.06-3.24(m, 3H), 2.80-2.89(m, 1H), 2.57-2.68(m, 2H); ESI-MS m/z 340 [M+H]⁺.
- [0260] 실시예79: (S)-2-히드록시-3,9,11-트리메톡시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2-hydroxy-3,9,11-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g] quinolizine)(DC037079)
- [0261] 제조방법은 실시예1과 같다. ¹H NMR (CDC13): δ 6.81(s, 1H), 6.59(s,1H), 6.29(s,2H), 4.07-4.12(d, J =15,1H), 3.87(s,3H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.36-3.42(m, 1H), 3.06-3.26(m, 3H), 2.79-2.89(m, 1H), 2.58-2.69(m, 2H); ESI-MS m/z 342 [M+H]⁺.
- [0262] 실시예80: (S)-2-히드록시-3,9,11-트리메톡시-12-히드록시메틸-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진((S)-2-hydroxy-3,9,11-trimethoxy-12-hydroxymethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037080)
- [0263] 제조방법은 실시예1과 같다.
- [0264] 실시예81: S(-)-9-메톡시-10-히드록시-2,3,5,8,13,13a-헥사히드로-8H-벤조[3,2,a,g]푸란퀴놀리진(S(-)-9-methoxy-10-hydroxy-2,3,5,8,13,13a-hexahydro-8H-benzo[3,2,a,g]furan quinolizine)(DC037081)(반응루트2에 따라 제조)
- [0265] 2.1 3-브로모-4-히드록시 메틸페닐 아세테이트(3-bromo-4-hydroxymethylphenyl acetate)의 제조(화합물10)
- [0266] 3-히드록시-메틸페닐아세테이트(16.6g, 소원화학 테크놀로지에서 구매됨)를 빙초산(100mL)에 용해시키고, 상기 용액에 액체브롬이 포함된 빙초산용액(16g이 50mL빙초산에 있음)을 적가하여, 2시간 반응하고, 여과하여 산물을 얻었다.
- [0267] ¹H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.54 (s, 2 H).
- [0268] 2.2 3-브로모-4-벤질옥시메틸페닐아세테이트(3-bromo-4-benzyloxy methylphenyl acetate)의 제조(화합물11)
- [0269] 화합물10(12.3g)을 100mL아세톤에 용해시키고, 7.6g탄산칼륨을 첨가 및 교반하고 8.6g벤질브로마이드를 첨가하여, 2시간 환류시켜 반응하고, 고체를 여과하며, 액체를 증발건조시켜, 산물11을 얻었다.
- [0270] ¹H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 7.51-7.33 (m, 6 H), 7.15 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.55 (s, 2 H).
- [0271] 2.3 3-히드록시-벤질옥시페닐아세테이트산의 제조(화합물12)
- [0272] 기질11(3.4g), 6mL물, 1.5g KOH및 150mg Cu분말과 150mg산화동을 마이크로파 반응관내에 첨가하여, 실온에서 반 시간 교반하고, 초음파 탈기를 진행하며, 140℃에서 50분 동안 마이크로파반응을 진행하고, 불용해물을 여과하며, 농염산으로 용액의 pH를 1~3까지 조절하고, 조산물을 여과하며, 산물은 톨루엔 재결정을 거쳐 화합물12를 얻었다.
- [0273] ¹H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 7.43-7.38 (m, 5 H), 6.90 (s, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H).
- [0274] 2.4 화합물13의 제조

- [0275] 기질12 (3g), 페닐붕산(2.7g) 및 60mL 무수톨루엔을 반응병에 넣고, 반응혼합물을 110℃ 유조에 넣고 2시간 반응시킨 후, 반응혼합액을 밀봉관에 넣고, 동시에 3g 파라포름알데히드 및 적당량의 분자체(molecular sieve)를 첨가하여, 100℃에서 46시간 계속 반응시킨다. 반응완료후, 단결에 분자체를 여과하고, 톨루엔을 증발건조시켜, 미황색 고체를 얻고, 여기에 50mL 물을 넣고, 100℃의 유소에서 2시간 계속하여 반응시킨다. 냉각하고, 디클로로메탄으로 추출하되, 수상에 산물이 나타나지 않을 때까지 추출한다. 무수황산나트륨으로 디클로로메탄상을 건조하고, 증발건조시켜 미황색 고체를 얻어, 적당량의 무수에틸에테르를 넣고, 실온에서 3시간 교반하고, 여과하여 백색고체인 화합물13을 얻었다.
- [0276] 문헌(Richard J. Spangler, Brian G. Beckmann, Jong Ho Kim. J. org. chem., 1977, 42, 2989-2996. Mark Cushman, Frederick W. Dekow. J. org. chem., 1979, 44, 407-409.)을 참조하여 제조한다.
- [0277] 2.5 화합물14의 제조
- [0278] 화합물13(2.7 g)을 아세톤(50 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(6.2 g) 및 요오드화메탄(15.5 g)을 첨가하여, 반응혼합물을 2시간 환류시키고, 불용해물을 여과하며, 용매를 증발건조시키고, 크로마토그래피를 통해 산물14를 얻었다.
- [0279] ¹H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 7.45-7.34 (m, 5 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H).
- [0280] 2.6 화합물15의 제조
- [0281] 화합물14(2.84 g)를 빙초산에 용해시키고, 여기에 농질산을 함유한 빙초산용액(630 mg이 6mL 빙초산에 있음)을 천천히 첨가하여, 2시간 반응하고, 크로마토그래피를 통해 산물15를 얻었다.
- [0282] 2.7 화합물16의 제조
- [0283] 화합물15(658 mg)와 2-[5-(2,3-디히드로벤조푸릴)]-에틸아민(516 mg)을 7 mL의 무수에틸알코올에 용해시키고, 반응혼합물을 환류시켜 밤을 지내고, 냉각시키면 고체가 석출되는데 이를 여과하여 산물16을 얻었다.
- [0284] ¹H NMR (CDC13, 300 MHz): δ 7.48 - 7.32 (m, 5 H), 6.93 (d, J = 8.4, 1 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 1.8, 1H), 6.54 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.26 (t, 2 H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 2 H), 3.46-3.40 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.97 (t, 2 H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2 H).
- [0285] 2.8 화합물17의 제조
- [0286] 화합물16(930 mg)을 무수 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 동시에 무수피리딘(0.24 mL) 및 촉매량의 디메틸아미노피리딘(DMAP, dimethyl aminopyridine)을 첨가하여, 냉수조에서, 염화아세틸이 함유된 디클로로메탄용액을 천천히 첨가하되, 첨가완료후, 실온에 옮겨 1시간 계속하여 반응시키고, 적당량의 물을 넣으며, 디클로로메탄으로 세번 추출하고, 포화식염수로 디클로로메탄층을 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시켜, 산물17을 얻었는 바, 정제를 거치지 않고 다음반응을 진행한다.
- [0287] ¹H NMR (CDC13, 400 MHz): δ 7.44 - 7.32 (m, 5 H), 6.92 (d, J = 8.4, 1 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 1.6, 1H), 6.53 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.26 (t, 2 H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 2 H), 3.44-3.39 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.96 (s, 2 H), 2.67-2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.92(s 3H).
- [0288] 2.9 화합물18의 제조
- [0289] 화합물17(760mg)을 무수아세트니트릴(15 mL)에 용해시키고, 여기에 포스포러스 옥시 트리클로라이드(1.1 mL)를 첨가하여, 30 min 환류시키고, 실온까지 냉각시키며, 대부분 용매 및 포스포러스 옥시 트리클로라이드를 증발시키고, 포화탄산수소나트륨용액으로 중화시키며, 디클로로메탄으로 세번 추출하고, 대부분 용매를 증발시키며, 포화탄산수소나트륨으로 반응액을 중화시키고, 디클로로메탄으로 세번 추출하며, 황산나트륨으로 건조하고, 증발건조시켜, 정제를 거치지 않고 직접 다음 반응을 진행한다.
- [0290] ¹H NMR (CDC13, 400 MHz): δ 7.43 - 7.31 (m, 5 H), 6.96 (s, 1 H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.77(s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.68(s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.01-3.98 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2H), 2.97 (t, 2 H), 3.09-3.06(t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.00(s, 3H).

- [0291] 2.10 화합물19의 제조
- [0292] 화합물18(489 mg)과 R형의 Noyori 촉매(7 mg)를 DMF(5 mL)에 용해시키고, 반응혼합액에 트리에틸아민과 포름산혼합액(v/v = 5:2)을 첨가하여, 실온에서 밤을 지새며 반응하고, 포화탄산수소나트륨 수용액으로 염기성이 될 때까지 반응액을 중화시키며, 에틸아세테이트로 상기 혼합물을 추출하고, 포화식염수로 에테르상을 한번 세척하며, 건조, 증발건조시켜 산물19를 얻었다.
- [0293] ¹H NMR (CDC13, 400 MHz): δ 7.43 - 7.31 (m, 5 H), 7.01 (d, J = 8.4, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.66(s, 1H), 6.59 (s, 1 H), 5.30 (m, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.26 (t, 2 H), 4.02-3.99 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.22-3.16(m, 2 H), 2.95 (t, 2H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.74-2.71(m, 2H), 2.01(s, 3H).
- [0294] 2.11 화합물20의 제조
- [0295] 화합물19(491 mg)를 에틸알코올(4.5 mL)에 용해시키고, 여기에 물(1.5 mL) 및 수산화나트륨(80 mg)을 첨가하여, 상기 용액을 실온에서 3시간 반응시키면, 고체가 석출되는데 이를 여과하여 목표산물20을 얻었다.
- [0296] 2.12 화합물21의 제조
- [0297] 화합물20(447 mg)을 무수 디클로로메탄에 용해시키고, 질소기체 보호조건에서, 냉수조에서 냉각된 용액에 염화티오닐(0.53 mL)을 천천히 첨가하되, 첨가완료후, 실온에 옮겨, 2시간 반응시킨 후, 반응액에 포화탄산수소나트륨 용액을 천천히 첨가하되, 염기성을 나타낼 때까지 첨가하고, 계속하여 실온에서 2시간 반응시킨다. 디클로로메탄층을 분리해내고, 수상을 계속하여 디클로로메탄으로 세번 추출하며, 에테르상을 포화염화나트륨용액으로 한번 세척하고, 황산나트륨으로 건조, 증발건조시켜, 크로마토그래피를 통해 산물21을 얻었다.
- [0298] ¹H NMR (CDC13, 400 MHz): δ 7.47 - 7.31 (m, 5 H), 6.83 (d, J = 8.1, 1 H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.75(s, 1H), 6.64 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.27 (t, 2 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.54-3.45(m, 2 H), 3.21-3.06(m, 3H), 2.76-2.59(m, 5H).
- [0299] 2.13 S(-)-9-메톡시-10-히드록시-2,3,5,8,13,13a-헥사히드로-8H-벤조[3,2,a,g]푸란퀴놀리진(S(-)-9-methoxy-10-hydroxy-2,3,5,8,13,13a-hexahydro-8H-benzo[3,2,a,g]furan quinolizine)의 제조
- [0300] 화합물21(431mg)을 에틸알코올에 넣고, 농염산을 천천히 첨가하여, 상기 혼합물을 1.5시간 환류시키고, 실온까지 냉각시켜, 대부분 염산을 증발시키고, 잔여물을 암모니아수로 중화하되, 염기성을 나타낼 때까지 중화하고, 디클로로메탄으로 수상에 산물이 잔여되지 않을 때까지 수상을 추출하고, 크로마토그래피를 통해 산물을 얻었다.
- [0301] ¹H NMR (CDC13): δ 6.83(m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.26 (t, 2 H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.30-3.24(m, 3H), 2.97 (t, 2 H), 2.93-2.71(m, 3H); ESI-MS m/z 324 [M+H] +.
- [0302] 실시예82:S(-)-2,3-디메틸렌디옥시-9-메톡시-10-히드록시-5,8,13,13a-테트라히드로-6H-디벤조[a,g]퀴놀리진(S(-)-2,3-dimethylenedioxy-9-methoxy-10-hydroxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine)(DC037082)
- [0303] 제조방법은 실시예81과 같다.
- [0304] ¹H NMR (CDC13): δ 6.87(m, 2H), 6.76(s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.31-3.25(m, 3H), 2.97 (t, 2 H), 2.92-2.70(m, 3H); ESI-MS m/z 340 [M+H] +.
- [0305] 실시예83:S(-)-2'-메틸-9,메톡시-10-히드록시-2,3,5,8,13,13a-헥사히드로-8H-벤조[3,2,a,g]푸란퀴놀리진(S(-)-2'-methyl-9, methoxy-10-hydroxy-2,3,5,8,13,13a-hexahydro-8H-benzo[3,2,a,g]furan quinolizine)(DC037083)
- [0306] 제조방법은 실시예81과 같다.
- [0307] ¹H NMR (CDC13): δ 6.82(m, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.24 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.30-3.24(m, 3H), 2.97 (t, 2 H), 2.93-2.71(m, 3H); ESI-MS m/z 338 [M+H] +.
- [0308] 약리학 실험
- [0309] 가, 본 발명은 또한 일반식 I 의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물 및 그 유도체가 도파민D1, 도파민D2, 5-HT1A, 5-HT2A수용체 친화력에 대한 약리학 실험을 진행하였다. 약리학 실험에 소요되는 실험재료는 특수한 설명

이외에 모두 상업적으로 구매가능하다.

- [0310] (가) 일반식 I 의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물 및 그 유도체가 도파민D1, D2, 5-HT1A, 5-HT2A수용체에 대한 친화력 측정:
- [0311] 1, 실험방법:
- [0312] 상이한 농도(10⁻⁵ M-10⁻¹¹ M)의 본발명의 화합물과, 상응한 동위원소 수용체 리간드 및 수용체 단백질을 반응관에 넣고, 30℃의 수조에서 60min 부화시킨 후, 냉장고에 넣어 반응을 중지시킨다. 미공 필터(millipore) 세포샘플 수집기에서, GF/C유리섬유 여과지로 여과 및 건조한 후, 0.5mL 시험관에 넣고, 500 μL 액체 섬광용액을 첨가하여, 방사세기를 계산 및 측정한다.
- [0313] 2, 실험재료:
- [0314] (1)수용체 구축 및 세포배양재료: 대장균E. coli. DH5 α 균주; 곤충바이러스 전이벡터pVL1393파라미드; BaculoGold선형화 바큘로바이러스DNA, ParMingen회사에서 구매; mkD1RcDNA; rD2R cDNA; 각종 제한엔도뉴클레아제, TaqDNA중합효소, T4연결효소 등, LB배지; 곤충세포배지TNM-FH.
- [0315] (2)수용체 결합 실험재료:
- [0316] 도파민D1수용체에 있어서: 동위원소 수용체 리간드 [3H]SCH23390(85.0Ci/mmol)(D1-selective, Amersham회사에서 구매), HEK-293세포에 의해 발현된 D1수용체 단백질;
- [0317] 도파민D2수용체에 있어서: 동위원소 수용체 리간드 [3H]Spiperone(77.0Ci/mmol)(D2-selective, Amersham회사에서 구매); HEK-293세포에 의해 발현된 D2수용체 단백질;
- [0318] 5-HT1A수용체에 있어서: 동위원소 수용체 리간드 [3H] 8-OH-DPAT; HEK-293세포에 의해 발현된 5-HT1A수용체 단백질;
- [0319] 5-HT2A수용체에 있어서: 동위원소 수용체 리간드 [3H]- Ketanserin; HEK-293세포에 의해 발현된 5-HT2A수용체 단백질;
- [0320] 상기 수용체 단백질은 우선 모두 디메틸설폭시드(DMSO, Dimethyl sulfoxide)에 의해 용해된 후, 2차증류수로 상응농도까지 희석한다(10⁻⁵ M-10⁻¹¹ M).
- [0321] (+)부타크라몰(butacramol)을 RBI회사에서 구매하고, GF/C유리섬유여과지는 Whatman회사에서 구매하며, 액체 섬광용액(도파민D1, D2수용체)/지용성 섬광용액(5-HT1A, 5-HT2A수용체), Beckman LS-6500형 다기능 액체섬광계수기.
- [0322] 3, 실험결과는 표1과 표3에 표시된 바와 같다.
- [0323] (나)일반식 I 의 헥사히드로디벤조[a,g]퀴나진화합물 및 그 유도체가 도파민D2수용체 저지특성에 대한 측정:
- [0324] 1, 실험방법: 각 약물을 100 μM IBMX가 함유된 무혈청F12배양액에 용해시키고, 37℃에서 예비부화하여 D2수용체의 CHO세포를 10min동안 안정적으로 발현한 후, 동시에 10 μM Forskoline과 10 μM Dopamine을 첨가하여 10min 반응하고, 100 μL예비냉각된1M HClO4를 첨가하여, 4℃에서 1시간 반응을 중지하고, 20 μL 2M K2CO3를 첨가하여 반응을 중화시키고, 3000 rpm 에서 15 min 원심분리하고, KClO4침전을 제거하며, 일정량의 상층액을 취하여 cAMP검출을 진행한다. 양성대조약은 스피페론(Spiperone)과 퀴피롤(Quinpirole)이다.
- [0325] 2, 실험재료(補充주요시약과 기기의 래원 보충)
- [0326] 3, 실험결과는 표2 및 도1에 도시된 바와 같다.

[0327] 표1: 부분적 대표화합물이 도파민D1, D2수용체 친화력에 대한 측정결과

화합물번호	D ₁ 수용체			D ₂ 수용체		
	억제율(%)	Ki(nM)	IC ₅₀ (nM)	억제율(%)	Ki(nM)	IC ₅₀ (nM)
DC037001	58.95	ND	ND	14.7	ND	ND
DC037002	77.95	ND	ND	27.05	ND	ND
DC037003	98.0	246.86	370.30	75.75	ND	ND
DC037006	91.75	320.11	648.23	48.0	ND	ND
DC037007	87.65	1003.72	2032.50	49.05	ND	ND
DC037008	101.0	50.07	101.39	92.8	334.38	1727.60
DC037009	-13.6	ND	ND	0.35	ND	ND
DC037010	66.8	ND	ND	51.5	ND	ND
DC037011	59.3	ND	ND	41.7	ND	ND
DC037012	95.8	147.91	299.52	89.3	239.90	1239.4
DC037013	103.4	23.65	47.90	85.6	485.43	2508.05
DC037014	58.2	ND	ND	25.8	ND	ND
DC037015	59.2	ND	ND	59.3	ND	ND
DC037016	95.5	376.83	763.07	66.2	ND	ND
DC037017	94.5	337.78	684.01	97.4	223.61	1155.30
DC037018	82.5	1440.62	2917.20	77.4	ND	ND
DC037019	10.3	ND	ND	65.3	ND	ND
DC037020	47.3	ND	ND	57.1	ND	ND
DC037021	56.5	ND	ND	44.5	ND	ND
DC037022	89.0	497.87	1008.16	10.6	ND	ND
DC037024	91.3	740.67	1499.85	76.2	ND	ND
DC037027	92.0	522.03	1057.10	64.7	ND	ND
DC037029	99.63	4.20	8.19	100.08	32.16	91.11
DC037030	99.89	3.70	7.22	74.27	ND	ND
DC037031	98.99	28.91	56.37	90.10	160.99	456.13
DC037032	99.21	25.25	49.23	28.67	ND	ND
DC037033	91.94	208.21	416.4	13.75	ND	ND
DC037034	95.30	248.04	483.67	17.36	ND	ND
DC037035	99.68	6.72	13.27	84.30	ND	ND

[0328]

DC037081	22.60	ND	ND	73.07	ND	ND
DC037082	99.32	7.51	14.65	63.94	ND	ND
DC037075	97.88	64.12	113.81	39.50	ND	ND
DC037077	97.33	182.41	323.79	41.75	ND	ND
DC037078	97.79	74.50	141.58	1.02	ND	ND
DC037079	99.99	5.18	9.85	76.21	ND	ND
SCH-23390	100	1.24	2.52	ND	ND	ND
스피페론	ND	ND	ND	100	0.50	2.56

ND 는 당해 테스트를 거치지 아니함을 표시.

[0329]

표2: 부분적 대표화합물이 도파민 D2 수용체의 저지작용특성에 대한

측정결과

화합물번호	D ₂ 수용체	
	길항 IC ₅₀	작동 IC ₅₀
DC037003	3.30μM	—
DC037008	4.03μM	—
DC037013	9.74μM	—
DC037017	16.19μM	—
DC037018	15.61μM	—
DC037024	0.591μM	—
스피페론	0.0014μM	—
퀸피롤	—	0.462μM

—: 작동활성을 구비하지 아니함을 표시.

표 3: 부분적 화합물이 5-히드록시트립타민(5-hydroxy tryptamine)5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} 수용체 친화력에 대한 측정결과

화합물번호	5-HT _{1A} 수용체			5-HT _{2A} 수용체		
	억제율(%)	Ki(nM)	IC ₅₀ (nM)	억제율(%)	Ki(nM)	IC ₅₀ (nM)
DC037013	86.93	ND	ND	41.32%	ND	ND
DC037029	60.97	ND	ND	49.91	ND	ND
DC037030	80.41	493.48	626.40	39.99	ND	ND
DC037034	83.77	497.43	631.40	26.46	ND	ND
DC037032	95.36	40.59	51.53	37.75	ND	ND
DC037075	90.77	730.02	922.44	54.04%	ND	ND
DC0370077	88.63	599.89	758.03	45.63%	ND	ND
5-HT	100	0.62	0.79	ND	ND	ND
스피페론	ND	ND	ND	100	2.94	5.67

[0330]

[0331]

ND는 당해 테스트를 거치지 아니함을 표시.

[0332]

이로부터 알 수 있는 바와 같이, 측정된 화합물이 도파민D1, D2수용체에 대해 매우 강한 친화력을 갖고 있는 바, 예를 들어 화합물DC037029, DC037030, DC037031, DC037032, DC037035, DC037079, DC037082와 같은 화합물이다. 이밖에, 본 발명의 일부화합물은 5-HT_{1A}에 대해 일정한 친화력을 나타낸다.

[0333]

나, 랫트체내 약물동력학시험 연구결과

[0334]

본시험에서는 화합물DC037029이 랫트체내에서의 약물동력학 성질에 대해 초보적으로 연구하였다. 랫트에게 각각 위장관류와 정맥투여방식으로 피험화합물을 투여한 후, 시점별로 전혈샘플을 채집하고, 혈장을 분리하여, 액체 크로마토그래피-직렬질량분석법에 의해 혈장속의 화합물의 농도를 측정하였다.

[0335]

(가) 투여방안

[0336]

건강한 SD랫트 6마리, 수컷, 체중200-220g, 랜덤으로 2조로 나누되, 조당 3마리씩 있게 하고, 각각 위장관류와 정맥주사방식으로 피험화합물을 투여하는 바, 구체적으로 표4에 나타난 바와 같다.

표 4: 투여방안

조별	동물수	화합물	투여경로	투여량(mg/kg)	투여체적(ml/kg)
1	3	DC037029	위장관류	20	10
2	3	DC037029	정맥	10	5.0

[0337]

[0338]

화합물은 10%DMSO/10%트윈/80% 생리식염수로 조제된다.

[0339]

시험전에 12 h 금식, 자유로 물을 마신다. 투여후 2 h에 통일적으로 금식한다. 채혈시점 및 샘플처리:

[0340]

위장관류 투여시간: 투여후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 및 24 h;

[0341]

정맥투여시간: 투여후 5 min, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0 및 24 h; 상기 설정시점에 랫트의 안구 뒤쪽 정맥총에서 정맥혈 0.3 ml를 취하여, 헤파린화 시험관에 넣어, 11000 rpm으로 5 min 원심분리하고, 혈장을 분리하여, 20°C의 냉장고에서 냉동시킨다.

[0342]

(나)약리동력학 결과

[0343]

랫트에게 각각 위장관류와 정맥주사방식으로 DC037029를 투여한 후, 혈장속의 약물농도는 표5와 표6에 나타난 바와 같고, 상응한 약물동력학 파라미터는 표7과 표8에 나타난 바와 같으며, 혈장농도-시간곡선은 도2a-2c에 도시된 바와 같다.

[0344]

위장관류방식으로 20 mg/kg DC037029를 투여한 후, 랫트체내 혈장 최고농도 도달시간Tmax은 0.67 ± 0.29 h이고, 최고농도Cmax는 453 ± 147 ng/ml이며, 혈장농도-시간곡선의 면적AUC0-t은 2867 ± 798 ng · h/ml이고, 제거반감기 t1/2는 3.26 ± 0.82 h이다.

[0345]

정맥주사방식으로 10 mg/kg DC037029를 투여한 후, AUC0-t는 4196 ± 141 ng · h/ml이고, t1/2는 5.44 ± 0.85 h이며, 혈장제거율CL은 2.38 ± 0.08 L/h/kg이고, 안정상태에서의 분포용적Vss은 3.49 ± 0.24 L/kg이며;

[0346] 랫트에게 위장관류방식으로 20 mg/kg DC037029를 투여한 후의 절대적 생물학적 이용률은 34.2%이다.

표 5 랫트에게 위장관류방식으로 20 mg/kg DC037029 를 투여한 후의 혈장농도(ng/mL)

동물번호	시간(h)									
	0.0	0.25	0.5	1.0	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	24.0
1	BLQ	416	494	455	326	207	236	80.3	41.3	1.26
2	BLQ	493	553	575	492	431	330	118	113	1.90
3	BLQ	268	289	230	218	231	233	169	91.9	9.67
평균치		392	445	420	345	289	266	122	82.2	4.28
표준편차		114	139	175	138	123	55	44	37.1	4.68

표 6 랫트에게 정맥주사방식으로 10 mg/kg DC037029 를 투여한 후의 혈장농도(ng/mL)

동물번호	시간(h)									
	0.083	0.25	0.5	1.0	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	24.0
4	4169	2766	1788	1047	527	294	83.7	21.1	9.26	1.61
5	3837	2874	1984	1365	596	243	77.2	21.7	7.41	1.41
6	4576	3010	2055	1211	590	228	65.0	19.2	7.31	2.26
평균치	4194	2883	1942	1207	571	255	75.3	20.7	8.00	1.76
표준편차	370	122	138	159	38	34	9.5	1.3	1.10	0.45

[0347]

표 7 랫트에게 위장관투여방식으로 20 mg/kg DC037029 를 투여한 후의 약물동력학적 파라미터

	T _{max}	C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	MRT	t _{1/2}	F
동물번호	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(ng·h/mL)	(h)	(h)	(%)
1	0.50	494	2260	2265	4.00	2.89	
2	1.00	575	3771	3779	4.67	2.70	
3	0.50	289	2570	2629	6.45	4.20	
평균치	0.67	453	2867	2891	5.04	3.26	34.2
표준편차	0.29	147	798	790	1.27	0.82	
CV(%)	43.3	32.6	27.8	27.3	25.1	25.1	

표 8 랫트에게 정맥주사방식으로 10 mg/kg DC037029 를 투여한 후의 약물동력학적 파라미터

	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	MRT	t _{1/2}	CLz	Vss
동물번호	(ng·h/mL)	(ng/mL)	(h)	(h)	(L/h/kg)	(L/kg)
4	4034	4046	1.53	5.01	2.47	3.78
5	4262	4272	1.42	4.88	2.34	3.33
6	4292	4313	1.46	6.42	2.32	3.38
평균치	4196	4210	1.47	5.44	2.38	3.49
표준편차	141	144	0.05	0.85	0.08	0.24
CV(%)	3.4	3.4	3.6	15.7	3.5	7.0

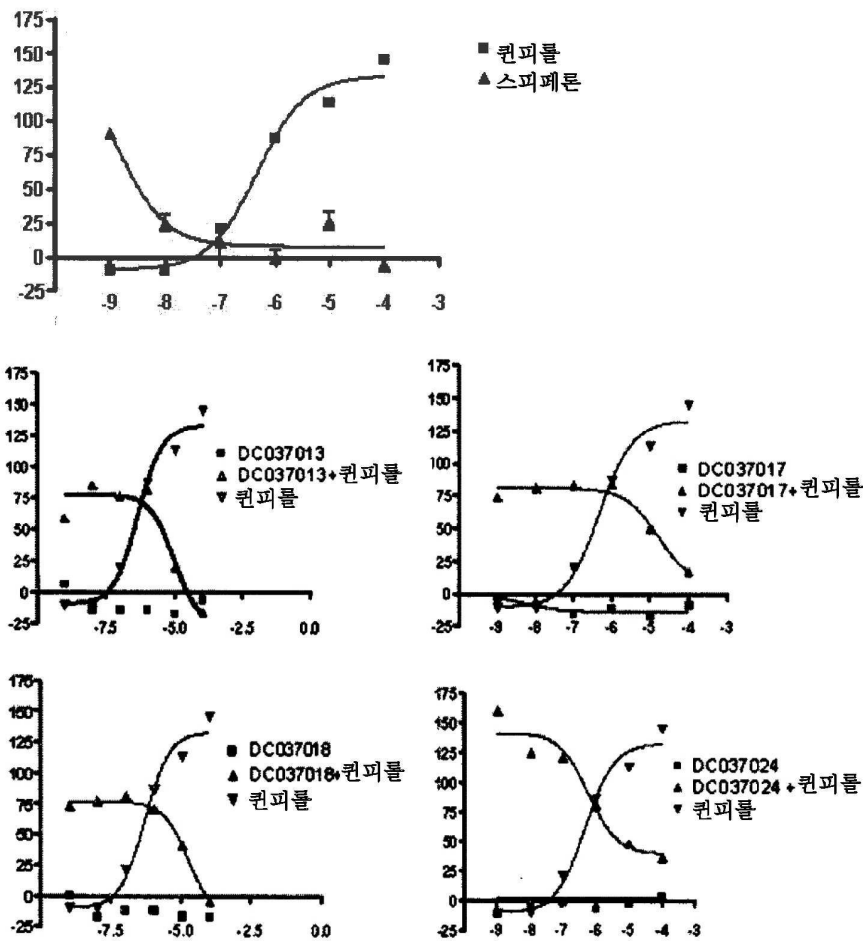
[0348]

[0349]

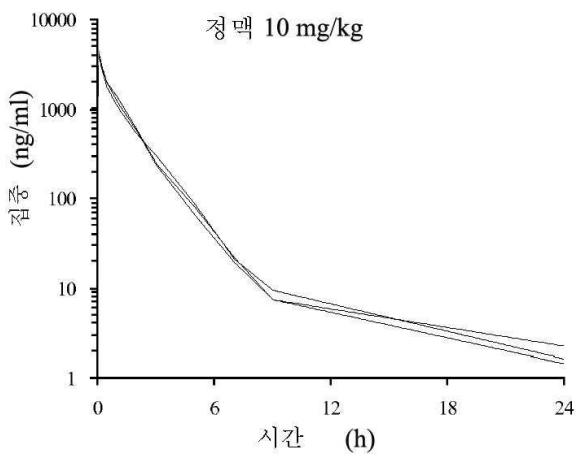
상기의 약물대사 동력학 실험결과에 따르면, 본 발명의 화합물은 1-SPD보다 더욱 우수한 대사성능을 갖는 바, 특히는 더욱 높은 생물학적 이용률 및 작용시간을 갖기에, 1-SPD를 경구투여할 경우 흡수되기 어렵고, 생물학적 이용률이 낮은 등 흠결을 양호하게 극복하였는 바, 특히는 경구투여 생물학적 이용률이 이의 전구약물보다 5배 (CN101037436, 당해 특허문헌 중의 1-SPD의 경구투여 생물학적 이용률은 6.83%임)에 가깝게 제고되었으므로, 더욱 양호한 약효성을 갖는 화합물을 제조하는데 유리하다.

도면

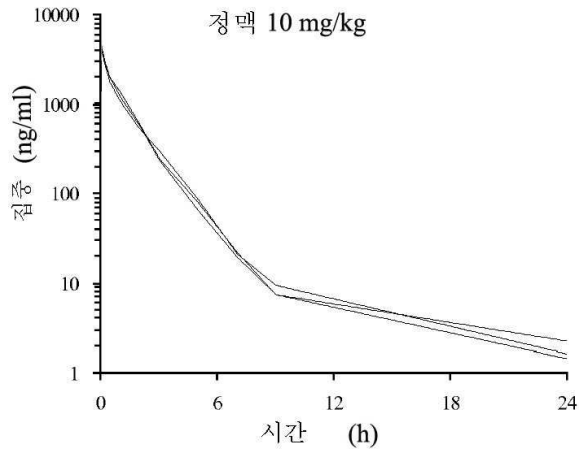
도면1



도면2a



도면2b



도면2c

