

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201070 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04
A 61 K 31/395

(22) Bejelentés napja: 1988.08.09. (21) 4138/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(87.18980) 1987.08.11. GB

(40) Közzététel napja: 1989.05.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltalálók:

ASHTON Michael John, Chelmsford,
DRON Donald Ian, Upminster,
FENTON Garry, Brentwood,
LYTHGOE David John, Gidea Park,
NEWTON Christopher Gregory, Chelmsford,
RIDDELL David, Billericay, Essex,
(GB)

(73) Szabadalmaz:

May and Baker Limited,
Dagenham, Essex, (GB)

(54) ELJÁRÁS PIRROLO-IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új pirrolo[2,1-a]izokinolin-származékok - a képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

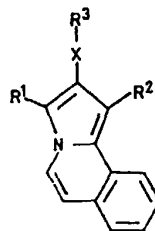
X jelentése etilén- vagy vinilén-csoport, és

R³ jelentése vagy egy (II) általános képletű csoport, ahol Y karbonil- vagy hidroxi-metilén-csoportot, R⁵ pedig hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy egy (III) képletű lak-tongyűrű -

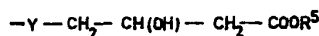
valamint ha R⁵ jelentése hidrogénatom, gyógyszerészetileg elfogadható bázisokkal alkotott sóik, továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket egy (IV) általános képletű vegyület redukciójával, majd egy megfelelő (I) általános képletű vegyület hidrolízisével, vagy oxidációjával, vagy ciklizálásával állítják elő.

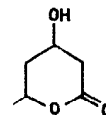
Az (I) általános képletű vegyületek az ateroszklerózis kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek.



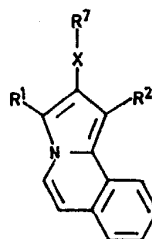
(I)



(II)



(III)



(IV)

A leírás terjedelme: 18 oldal, 5 rajz, 30 ábra

HU 201070 B

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új pirrolo[2,1-a]izokinolin-származékok - a képletben

R^1 és R^2 jelentése, amely lehet azonos, de előnyösen különböző, 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, X jelentése etilén- vagy vinilén-, előnyösen E-konfigurációjú vinilén-csoport; R^3 jelentése vagy egy (II) általános képletű csoport, ahol Y karbonil- vagy hidroxil-metilén-csoportot, R^5 pedig hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy egy (III) képletű laktongyűrű -

valamint ha R^5 jelentése hidrogénatom, bázissal alkotott gyógyszerészeti elfogadható sóik, például alkálifém-, alkáliföldfém-, ammónium- vagy aminokkal képzett sóik, továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Amikor jelen leírásban az (I) általános képletű vegyületekre történik utalás, akkor, ahol az a megfogalmazás szerint lehetséges, azok bázissal képzett gyógyszerészeti elfogadható sóit is értjük alatta.

Amint az a szakemberek előtt teljesen nyilvánvaló, az (I) általános képletű vegyületek különböző izomerekként, például diasztereomerek formájában létezhetnek, és jelen találmány magában foglalja valamennyi izomert, illetve azok keverékeit. Mindazonáltal, ha az (I) általános képletben R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent és Y jelentése hidroxil-metilén-csoport, az eritro-vegyületek előnyösek, továbbá ha R^3 egy (III) képletű csoportot jelent, akkor a kedvezményezett molekulában a hidroxilcsoport a laktongyűrű másik szubsztituenséhez viszonyítva transz-állású.

Kedvező esetben a (III) képletű laktongyűrű (4R,6S)-konfigurációjú.

Az (I) általános képletű vegyületek mellett, hogy értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, némelyik közülük más gyógyászati hasznosítható vegyületek, például egy másik (I) általános képletű vegyület előállításának köztitereiként használható, amint az a jelen leírásban később még tárgyalásra kerül.

Az (I) általános képletű vegyületek csökkentik például a koleszterin és a kis sűrűségű zsírfelhárítók (LDL=low density lipoproteins) koncentrációját a vérben. Ennélfogva ezek a vegyületek felhasználhatók a hiperkoleszterinémia, a hiperlipoproteinémia és az ateroszklerózis, valamint a velük kapcsolatos betegségek megelőzésére és kezelésére. Ilyen betegségek például az angina, a szívinfarktus, az agyi érelzáródás, az artériás értágulat, a perifériás érbetegségek, a

visszatérő hasnyálmirigy-gyulladás, valamint a sárgás elszíneződésével járó zsirdaganat.

Az (I) általános képletű vegyületeknek különösen fontos körét alkotják azok, amelyek a következő feltételek közül egyet vagy többet kielégítenek:

- (I) az R^1 és R^2 szimbólumok valamelyike, előnyösen az R^2 jelentése halogénatommal, elsősorban fluoratommal, főleg 4-helyzetben helyettesített fenilcsoport, továbbá az R^1 és R^2 szimbólumok valamelyike, előnyösen az R^1 jelentése 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport, (II) Y jelentése hidroxil-metilén-csoport; (III) R^5 jelentése hidrogénatom, illetve metil- vagy etilcsoport.

Ezeknek a vegyületeknek a képletében a többi szimbólum az előzőekben megadott jelentésű, és főképpen a gyógyszerészeti elfogadható sóik, elsősorban az alkálifém-, például nátriumsók jelentősége kiemelkedő.

Ebbe a körbe tartoznak az alábbi vegyületek:

- A metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-5-enoát] eritro- és treo-diasztereomereinek 3:2 arányú elegye;
B nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] eritro- és treo-diasztereomereinek 2:1 arányú elegye;
35 C etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] eritro- és treo-diasztereomereinek elegye;
D etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidrox-5-oxo-hept-6-enoát];
E (E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidrox-5-oxo-6-hepténsav;
45 F 7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hepténsav;
G 6-[2-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-etil]-4-hidrox-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on 1:2 arányú cisz- és transz-izomer elegye a laktongyűrű izomeriáját tekintve;
50 H etil-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-5-enoát];
55 I nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát];
J etil-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát];
60 K nátrium-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát];
L etil-[(E)-7-(3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-di-

M	hidroxi-hept-6-enoát] eritro- és treo-diasztereomerjeinek 3:2 arányú elegye; nátrium-[(E)-7-[3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát] eritro- és treo-	5	E	20.0	90
				6.7	71
				2.2	50
N	-diasztereomerjeinek 3:2 arányú elegye; etil-[(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát];		G	20.0	44
				6.7	38
NA	etil-[eritro-(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát];	10	H	20.0	70
				6.66	54
				2.22	33
				0.74	22
NB	etil-[treo-(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát];			0.24	26
O	nátrium-[(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát];	15	I	20.0	85
				6.66	68
				2.22	46
				0.74	35
OA	nátrium-[eritro-(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát];	20		0.25	39
				0.082	44
OB	nátrium-[treo-(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát];		K	6.66	95
				2.22	86
				0.74	68
P	etil-[(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát]; és	25		0.24	46
				0.082	33
				0.0274	27
Q	nátrium-[(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát].	30	M	20.0	98
				6.66	96
				2.22	90
				0.74	78
				0.22	65
				0.2	74
	A B-vel jelzett vegyület, és különösen az eritro-izomer rendkívüli jelentőségű.	35		0.066	69
				0.022	63
				0.0074	46
				0.0025	33
	Az (I) általános képletű vegyületek a vizsgálatok során, mint a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktáz kompetitív inhibitorai hatásosnak bizonyultak, következésképpen ezek a vegyületek gátolják a koleszterin bioszintézisét is.	40	N	2.22	95
				0.74	87
				0.25	74
				0.082	61
				0.0274	55
	A találmány szerinti vegyületeknek in vitro kísérletekben, például a patkánymáj mikroszomális HMG-CoA reduktáz működését gátló hatását vizsgálva, az 1. táblázatban látható eredményeket kaptuk.	45		0.0091	44
	A táblázatban a vizsgálati anyagok koncentrációja µg/ml egységekben van megadva.	50	O	20.0	99
				6.66	97
				2.22	92
				0.74	81
				0.24	69
			OA	2.22	95
				0.74	87
				0.24	74
				0.082	63
				0.0274	51
				0.0091	43
		60	OB	0.00304	37
		65		2.22	70
				0.74	53
				0.25	38
				0.082	29
				0.0274	21

1. táblázat

Vegyület	Koncentráció	%-os gátlás	
B	20.0	98	55
	6.4	91	
	2.0	81	
	1.6	72	
	0.4	44	
	0.2	43	
	0.1	28	60
	0.025	16	
			65

Q	6.66	89
	2.22	70
	0.74	45
	0.24	22
	0.082	8

In vivo vizsgálataink során a B jelű vegyületet patkányoknak orálisan adva, a koleszterin bioszintézisére gyakorolt gátló hatás a 2. táblázatban megadott mértékű volt.

2. táblázat

Dózis [mg/kg]	%-os gátlás
10.0	91
3.33	77
1.11	67

Az (I) általános képletű vegyületeket és azok szintézisének közttermékeit ismert eljárások alkalmazásával, vagy azok adaptálásával állíthatjuk elő, a következőkben bemutatásra kerülő példákban és hivatkozási példákban leírtakhoz hasonlóan.

A kémiai átalakításokat esetenként inert atmoszférában végezhetjük.

A találmány értelmében például egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^3 jelentése egy (II) általános képletű csoport, ahol Y hidroximetilén-csoportot, R^5 pedig 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R^1 , R^2 , valamint X a korábban meghatározott jelentésűek, úgy állítunk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , és X az előzőekben megadottaknak megfelelő jelentésűek, R^7 pedig egy (V) általános képletű csoportot szimbolizál, ahol R^8 jelentése tetszőlegesen szubsztituált, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, redukálunk. A redukciót nátrium-(tetrahidridoborát)-tal, előnyösen rövid szénláncú alkoholokban, például metanolban, a szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten, például 0°C-on, vagy ahhoz közeli hőmérsékleten végezhetjük.

Egy további ismertetve a találmány szerinti eljárásnak, miszerint az (I) általános képletű vegyületek köréből azokat, amelyek képletében R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, és R^5 jelentése hidrogénatom - R^1 , R^2 , X és Y az előzőekben meghatározott jelentésűek -, valamint azok sóit, a megfelelő (I) általános képletű vegyületek - ahol R^5 tetszőlegesen helyettesített, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoportot jelent - általánosan ismert módon végrehajtott hidrolízisével végezzük; például vizes oldatban valamely alkalmas bázissal, így például valamilyen alkálifém-hidroxiddal reagáltatjuk, majd a keletkező sóból, ez esetben alkálifémsóból sava-

nyitással, például ecetsavval szabadítjuk fel az alapvegyületnek tekinthető karbonsavat.

A találmány szerinti eljárás egy további jellemző elemét képezi egy olyan (I) általános képletű vegyület előállítása, amelynek képletében R^3 jelentése egy (II) általános képletű csoport, ahol Y karbonilcsoportot, R^5 pedig legfeljebb 6 szénatomos, adott esetben helyettesített alkilcsoportot jelent, és az R^1 , R^2 , valamint X szimbólumok az előzőekben megadott jelentésűek, amikor is úgy járunk el, hogy egy megfelelő prekursor, amelynek képletében Y jelentése hidroximetilén-csoport, oxidálunk. Az oxidációt aktivált mangán-dioxiddal, előnyösen szobahőmérsékleten, vagy akörüli hőmérsékleten végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek közül azokat, amelyek képletében R^3 egy (III) képletű laktongyűrűt szimbolizál, és R^1 , R^2 , valamint X a fentiekben meghatározott jelentésűek, úgy állítjuk elő - ez is egy további lényeges eleme a találmány szerinti eljárásnak -, hogy egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése egy (II) általános képletű csoport, Y jelentése hidroximetilén-csoport és R^5 jelentése hidrogénatom, ciklizálunk. Előfordulhat spontán gyűrűképződés, mindazonáltal kedvezőbb a reakciót melegben, a kiindulási anyag hevítésével végezni. Kézenfekvő megoldás, ha a hevítést valamilyen oldószerben, például toluolban, annak forráspontjáig terjedő hőmérséklet-tartományban valósítjuk meg. Adott esetben a reakciót savnyomok, például ecetsav jelenlétében hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületekből ismert módon állíthatunk elő gyógyszereszetileg elfogadható sokat, például úgy, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent és R^5 jelentése hidrogénatom, egy alkalmas bázissal, például valamilyen alkálifém-hidroxiddal vagy -karbonáttal, valamilyen alkáliföldfém-oxiddal, ammóniával vagy valamilyen aminnal, megfelelő oldószerben, amely előnyösen víz lehet az alkálifém- vagy alkáliföldfémsók esetében és víz vagy izopropil-alkohol lehet aminosók esetén, reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek - a képletben R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, és R^5 jelentése hidrogénatom - sói önmagukban hasznosíthatóak, mint farmakológiai értékes vegyületek, de ugyancsak hasznosak lehetnek az eredeti, (I) általános képletű savak tisztítása során, amikor is például kiaknázzhatjuk az eredeti sav és a só oldhatóságának különbségét, akár vízben, akár szerves oldószerben, ilyen módon egy a szakemberek körében általánosan ismert technikai fogást alkalmazva. Az eredeti, (I) általános képletű savak visszanyerését a sókból ismert eljárásokkal végezhetjük, például ásványi savval, így híg sósavval, vagy

valamilyen szerves savval, például ecetsavval.

Amint az a szakterület művelői számára teljesen nyilvánvaló, az (I) általános képletű vegyületek izolálását, beleértve a már korábban tárgyalt izomerek elválasztását is, ismert eljárások alkalmazásával vagy ilyenek adaptálásával végezhetjük. így például a diasztereomereket elválaszthatjuk kromatográfiás módszerekkel, amikor megfelelő adszorbens alkalmazásával, az oldatból vagy gőzfázisból történő szelektív adszorpció jelenségét használjuk. Az enantiomerek elválasztása során eljárhatunk úgy is, hogy az (I) általános képletű vegyületből - a képletben R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent és R^5 jelentése hidrogénatom - valamilyen optikailag aktív bázissal sőt kepezünk, a kapott diasztereomer párokat például frakcionált kristályosítással, alkalmas oldószerben szétválasztjuk, és külön-külön visszaalakítjuk a sókat a megfelelő enantiomer savakká.

A (IV) általános képletű vegyületeket ismert eljárásokkal, vagy ilyenek adaptálásával állíthatjuk elő; például ilyen eljárásokat ismertetünk a későbbiekben a hivatkozási példák között. Az ismert eljárások meghatározása alatt jelen leírásban azt értjük, hogy azokat korábban már alkalmazták, vagy a szakirodalomban megtalálhatóak.

Így például egy (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X etilén csoportot jelent, és R^1 , R^2 , valamint R^7 jelentése a már korábban megadott, előállíthatunk katalitikus redukcióval egy olyan megfelelő kiindulási vegyületből, amelynek képletében X jelentése vinilén csoport. A reakciókörülmények hasonlatosak a korábban már ismertett katalitikus redukció körülményeihez, amelyet olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása során tárgyaltunk, amelyek képletében X jelentése etilén csoport.

A (IV) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^7 és X az előzőekben megadott jelentésűek, egy (VI) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , R^7 és X jelentése a fenti - és egy dianion, amelyet egy (VII) általános képletű vegyületből - a képletben R^8 jelentése a korábban megadottal azonos - valamely erős bázis, például nátrium-hidrid és/vagy butil-lítium 2 ekvivalensnyi mennyiségével, alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban, -50 és 0 °C közötti hőmérsékleten, in situ hozunk létre, reakciójával állíthatjuk elő.

A (VI) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^2 , és X az előzőekben megadott jelentésűek - egy (VIII) általános képletű vegyület - a képletben R^1 , R^2 , és X jelentése a fenti - oxidációjával állíthatjuk elő. Az oxidáció kivitelezésének körülményei hasonlóak ahhoz, amelyet már korábban, az (I) általános képletű vegyületek - a képletben Y jelentése karbonilcsoport, amelynek kialakítá-

sa szintén oxidációval történik - előállítása kapcsán ismertettünk.

Egy (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , és X jelentése azonos az előzőekben megadottal - úgy állíthatunk elő, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , és X jelentése a fenti, R^9 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent - valamilyen módon, például diizobutil-alumínium-hidriddel, alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban, -30 és +30 °C közötti hőmérsékleten redukálunk.

A (IX) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 , R^2 , és R^9 az előzőekben már megadott jelentésűek, valamely (X) általános képletű vegyületből - a képletben R^1 , R^2 jelentése a fenti - Wittig-reakcióval, vagy annak valamely változatával állíthatjuk elő, például úgy, hogy valamely trialkil(foszfónil-acetát)-ból egy erős bázis, például nátrium-hidrid hatására in situ keletkező anionnal reagáltatjuk alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban, -20 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Egy olyan (IX) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X etilén csoportot jelent - R^1 , R^2 , és R^9 jelentése a fenti - a megfelelő (IX) általános képletű vegyület - ahol X jelentése vinilén csoport - katalitikus redukciójával állíthatunk elő, az (I) általános képletű vegyületek előállításának tárgyalása során - azokról a vegyületekről van szó, ahol X jelentése etilén csoport - már ismertetthez hasonló reakciókörülmények között.

A (X) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 a korábban megadott jelentésűek - előállíthatók egy olyan (XI) általános képletű vegyületből, amelynek képletében R^1 , R^2 és R^4 jelentése a fenti, és R^{10} 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, végighaladva azokon az előzőekben már tárgyalt reakciólépéseken, amelyeken keresztül egy (VI) általános képletű vegyületet állíthatunk elő egy (IX) általános képletű vegyületből.

A (XI) általános képletű vegyületeket - képletben R^1 , R^2 , és R^{10} az előzőekben meghatározott jelentésűek - egy megfelelő (XII) általános képletű vegyületből - ahol R^1 jelentése a fenti - állíthatjuk elő, ha azt egy (XIII) általános képletű vegyülettel - ahol R^2 és R^{10} jelentése a fenti - alkalmas oldószerben, például acetonitrilben vagy 1,3-dimetilimidazolin-2-onban, 10-től 100 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban reagáltatjuk.

Egy (XII) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 jelentése a fenti - úgy állíthatunk elő, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és R^4 a korábban meghatározottal azonos jelentésűek - ecetsavban, 30 és 80 °C közötti hőmérsékleten, hidrogén-(tetrafluoroborát)-tal reagáltatunk.

A (XIV) általános képletű vegyületeket ismert eljárásokkal, vagy ilyenek adaptálásával állíthatjuk elő. Ilyen eljárásokat közöltek

például Popp és Soto [J. Chem. Soc. (1963) 1760].

A (XI) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^2 , és R^{10} az előzőekben meghatározott jelentésűek - egy másik szintézisváltozat szerint, egy (XV) általános képletű acetál - a képletben R^1 , R^2 , és R^{10} jelentése a fenti, R^{11} pedig 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent - savkatalizált hidrolízisével és ciklizálásával állíthatjuk elő, amelyet például tömény kénsav és vízmentes tömény ecetsav elegyében, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten végezhetünk. Az eljárás egy másik lehetséges változata, ha azt lépésenként, az acetálnak megfelelő aldehiden keresztül valósítjuk meg.

A (XV) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^2 , R^{10} és R^{11} az előzőekben megadott jelentésűek - úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , és R^{10} jelentése a fenti - és egy (XVIIa) általános képletű vegyületet - ahol R^{11} jelentése a fenti, Z^1 pedig halogénatomot szimbolizál - alkalmas bázis, például nátrium-hidroxid, és adott esetben valamilyen fázistranszfer-katalizátor, például trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin jelenlétében, alkalmas oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk.

Egy másik lehetséges eljárás a (XV) általános képletű vegyületek - R^1 , R^2 , R^{10} és R^{11} az előzőekben megadott jelentésűek - előállítására, ha egy (XVIII) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , és R^{10} jelentése a fenti - 50-től 170 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban, adott esetben ecetsav jelenlétében, egy (XVIIb) általános képletű vegyülettel - ahol R^{11} jelentése a fenti - reagáltatunk.

A (XVIII) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 , és R^{10} az előzőekben meghatározott jelentésűek - előállítása úgy történhet, hogy egy (XIX) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , és R^{10} jelentése a fenti - és egy (XX) képletű vegyületet - valamilyen szerves bázis, például trietil-amin, és megfelelő katalizátor, például 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-tiazolium-jodid jelenlétében, alkalmas oldószerben, például etanolban, 40 és 80 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk.

Egy (XIX) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 és R^{10} a korábbi definíciókkal azonos jelentésű - valamely (XXI) általános képletű vegyületből - ahol R^1 és R^{10} jelentése a fenti - állíthatunk elő úgy, hogy azt egy (XXII) általános képletű aldehiddel - R^2 jelentése az előzőekben megadottal azonos -, megfelelő katalizátor, például piperidinium-acetát jelenlétében, alkalmas oldószerben, például toluolban, előnyösen visszacepegő hűtő alatt forralva és a vizet azeotrop desztillációval eltávolítva, kondenzáljuk.

Egy további változata a (XV) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 , R^4 , R^{10} és R^{11} az előzőekben megadott jelentésű - előállításának, amikor egy (XXIII) általános képletű vegyületet - ahol R^2 és R^{10} definíciója a korábbival azonos - ecetsav-hidridben, valamilyen bázis, például trietil-amin jelenlétében, 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, egy (XIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^2 és R^{10} jelentése a fenti - reagáltatunk.

A (XXIII) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , és R^{11} az előzőekben meghatározott jelentésű - előállíthatjuk a (XXIV) általános képletű vegyületek - ahol R^1 , és R^{11} jelentése a fenti, R^{12} pedig 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent - hidrolízisével, amelynek egy ismert kiviteli módja, hogy az észtert vizes metanolban nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk, majd a reakcióelegyet, például sósavval megsavanyítjuk.

A (XXIV) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^{11} és R^{12} jelentése a már korábban megadottal azonos - egy (XXV) általános képletű vegyület - ahol R^{11} és R^{12} jelentése a fenti - és egy (XXVI) általános képletű vegyület - a képletben R^2 jelentése a korábban megadott, Z^2 pedig halogénatomot szimbolizál - alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, előnyösen valamilyen bázis, például trietil-amin jelenlétében kivitelezett reakciójával állíthatjuk elő.

A (XXV) általános képletű vegyületeket - a képletben R^{11} és R^{12} jelentése az előzőekben megadottal azonos - úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXVII) általános képletű vegyületet - a képletben R^{12} jelentése a fenti, Z^3 pedig halogénatomot jelent - egy (XVIIb) általános képletű vegyülettel - R^{11} jelentése a leírás előző részében megadottal azonos - reagáltatunk, arra alkalmas oldószerben, például acetonitrilben, valamilyen bázis, például trietil-amin jelenlétében, 10 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

További lehetőséget nyújt a (XV) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^{10} és R^{11} az előzőekben megadott jelentésűek, R^2 jelentése pedig tetszőlegesen helyettesített aril- vagy heteroaromás csoport - előállítására az az eljárás, amelynek értelmében egy (XXVIII) általános képletű vegyületet - a képletben R^{13} egy olyan tetszőlegesen szubsztituált aril- vagy heteroaromás csoportot jelent, amely az R^2 szimbólum jelentésével összhangban van - valamilyen Lewis-katalizátor, például cink-klorid jelenlétében, alkalmas oldószerben, például etanolban, egy (XVIIb) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{11} jelentése a fenti - és egy (XXIX) általános képletű vegyülettel - ahol R^1 és R^{10} az előzőekben megadott jelentésű - reagáltatunk. Mivel ennél az eljárásnál fennáll a lehetősége annak, hogy keverék termékek keletkezzenek, első sorban (XV) általános képletű vegyületek

előállítására használhatjuk, vagyis a (XXVIII) általános képletű vegyület előnyösen például benzoin.

A (VII), (XIII), (XVI), (XVIIa), (XVIIb), (XX), (XXI), (XXII), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), és (XXIX) általános képletű köztitermékek, ahol a különböző szimbólumok az előzőekben megadott jelentésűek, vagy ismertek, vagy ismert eljárásokkal, illetve ismert eljárások adaptációja révén állíthatjuk elő azokat.

A fentiekén kívül a találmány oltalmi körébe tartozik az eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek az (I) általános képletű vegyületek közül legalább egyet, illetve annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, valamilyen gyógyszerészetileg elfogadott vivő- vagy bevonóanyaggal együtt tartalmazzák. E téren figyelembe kell venni, hogy bár a klinikai gyakorlatban a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok parenterális beadása is lehetséges, előnyösebb, ha rektálisan, azaz végbélen keresztül, de még előnyösebb, ha orálisan, azaz szájon át alkalmazzzák azokat.

Orális beadásra alkalmas szilárd gyógyszerformák például a préselt tabletták, a pirulák, a porok és granulátumok. Ezek a készítmények egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak, amelyet, vagy amelyeket legalább egy inert hígítószerrel, például keményítővel, szacharózzal vagy laktózzal összekeverünk. Az inert hígítószereken kívül a készítmények tartalmazhatnak - amint az a gyakorlatban megszokott - más segédanyagokat is, például sikosító anyagot, mint amilyen a magnézium-sztearát.

A folyékony, orálisan alkalmazható gyógyszerformák körébe tartoznak a gyógyszerészetileg elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, amelyek a gyógyszerkészítéshez általánosan használt inert hígítószereket tartalmaznak. Az inert hígítószerek mellett az ilyen készítmények összetevői lehetnek különböző hatásjavító adalékok, például nedvesítő- és szuszpendálószerke, edesítő-, ízjavító- és illatanyagok, valamint konzerválószerke. A találmány értelmében orális alkalmazásra előállíthatunk kapszulákat, amelyek felszívódó anyagokból, például zselatinból készülnek, és egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak hígító-, illetve hordozóanyagokkal együtt, vagy azok nélkül.

A találmány értelmében előállíthatunk parenterálisan adható készítményeket is, ilyenek például a steril, vizes, víz és szerves oldószer elegyével készült, valamint tisztán szerves oldószeres oldatok, szuszpenziók és emulziók. A szerves oldó-, illetve szuszpendálószerke közül megemlíthetjük például a propilénglikolt, poli-etilénglikolt, növényi olajokat, így az olívaolajat, és az injekció készítésére alkalmas szerves észtereket, mint amilyen az etil-oleát. A gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak ezenkívül különböző hatásjavító emulgeáló- és diszpergálószerke-

ket. A készítmények csiramentesítését baktériumszűrőn történő szűréssel, sterilizáló anyagok hozzáadásával, besugárzással vagy hőkezeléssel végezhetjük. Ugyancsak előállíthatunk steril, szilárd gyógyszerformát, amelyet közvetlenül a felhasználás előtt steril vízben, vagy más steril, injekció készítéséhez alkalmas közegben oldunk fel.

A rektális alkalmazásra szánt készítmény lehet például végbélkúp, amely egy vagy több (I) általános képletű vegyületet - beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat is - tartalmaz, és amelyet általánosan ismert eljárások szerint állíthatunk elő.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények hatóanyag-tartalma különböző lehet, azt szükséges szem előtt tartani, hogy alkalmas legyen a gyógyszer megfelelő adagolására. Nyilvánvaló, hogy egyidejűleg több dózisegység beadása is lehetséges. Az alkalmazandó dózist, amely függ az elérni kívánt terápiás hatástól, a beadás módjától és a kezelés időtartamától, valamint a beteg állapotától, mindig az orvos határozza meg. Felnőtteknél, orálisan adva a napi dózis testtömegkilogrammonként általában 0,1 és 50, előnyösen 0,5 és 5 mg között van.

A találmányt az itt következő példákkal illusztráljuk, és azt követően megadunk néhány hivatkozási példát, amelyekben a köztitermékek előállítását ismertetjük.

A magmágneses rezonanciaspektrumok (NMR-spektrum) leírásánál .DMSO-d₆ deutérált dimetil-szulfoxidot jelent, míg az .s⁺, .d⁺, .t⁺, .q⁺, és .m⁺ jelölések jelentése ugyanabban a sorrendben: szingulett, dublett, triplett, kvartett és multiplétt. A .dd⁺ és .dt⁺ jelek jelentése kettős dublett, illetve kettős triplett, sz-betűvel jelöljük a .széles⁺ meghatározást. A jeleket ppm egységekben adjuk meg, a tetrametil-szilán jelére vonatkoztatva.

1. példa

Az A jelű vegyület előállítása

650 mg metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]-izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot, amelyet az 1. hivatkozási példában leírtak szerint állítunk elő, feloldunk 20 ml metanolban, lehűtjük 0 °C-ra, és keverés közben hozzáadunk 30 mg nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot. Az elegyet 30 percen át 0 °C-on keverjük, majd 50 ml jeges vízre öntjük, és extraháljuk háromszor egymás után 40 ml dietil-éterrel. Az egyesített extraktumokat mossuk nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén, eluensként metilén-diklorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használva, flash-kromatográfiával tisztítjuk, aminek eredményeképpen világossárga szilárd termék formájában 450 mg

metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát]-ot kapunk. A termék olvadáspontja 146-150 °C. NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,50 (6H, d, J=7 Hz), 1,6-1,8 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 3,65 (1H, szeptett, J=7 Hz), 3,74 (3H, két s), 4,0-4,1 (1H, m), 4,25-4,4 (1H, m), 5,25 és 5,32 (1H, két dd, J=16 és 6 Hz), 6,61 és 6,65 (1H, két d, J=16 Hz), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,0-7,56 (9H, m), 7,84 (1H, d, J=8 Hz).

Az NMR-spektrum mutatja, hogy a termék eritro- és treo-diasztereomerek 3:2 arányú elegye.

2. példa

A B jelű vegyület előállítása

300 mg, az 1. példa szerint előállított metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát], amely az eritro- és treo-diasztereomerek 3:2 arányú keveréke, 26 mg nátrium-hidroxid, 1 ml víz és 10 ml metanol elegyét argongáz atmoszférában, szobahőmérsékleten, 2,5 órán át keverjük. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot mossuk ötször 20 ml dietil-éterrel, majd megszárítjuk olyan módon, hogy feloldjuk 20 ml metanolban, a metanolt vákuumban ledesztilláljuk, és ezt még kétszer megismételjük. Ezután a maradékot 20 ml dietil-éterben oldjuk, vákuumban bepároljuk, és ezt a műveletet is még kétszer megismételjük, miáltal 260 mg nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát]-ot kapunk, amely egy sárgásbarna szilárd termék, és amely 213-217 °C-on bomlás közben olvad. NMR-spektruma (DMSO-d₆ és D₂O):

1,1-1,3 (2H, m), 1,46 (6H, d, J=7 Hz), 1,75-2,1 (2H, m), 3,53-3,79 (2H, m), 4,02-4,15 (1H, m), 5,24 és 5,27 (1H, két dd, J=16 és 6 Hz), 6,45 (1H, dd, J=16 és 1 Hz), 6,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,0-7,61 (9H, m), 8,1 (1H, d, J=8 Hz).

Az NMR-spektrum mutatja, hogy a termék eritro- és treo-diasztereomerek 2:1 arányú keveréke.

3. példa

A C jelű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, azonban metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát] helyett, a 2. hivatkozási példában megadott eljárással készült, etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát] megfelelő mennyiségből kiindulva, sárga mézga-ként, etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo-

-[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát] eritro- és treo-diasztereomerjeinek keverékét kapjuk.

4. példa

A D jelű vegyület előállítása

157 mg, a 3. példában közölt eljárással előállított etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát], 1,74 g aktivált mangán-dioxid és 25 ml éter elegyét argongáz atmoszférában, szobahőmérsékleten, 2 óra hosszat keverjük, majd a szuszpenziót szűrjük, és a szűrőn maradt anyagot 3x15 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szűrletet és az extraktumokat egyesítjük és vákuumban bepároljuk, aminek eredményeképpen 80 mg etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát]-ot kapunk, narancsszínű mézga formájában. NMR-spektrum (CDCl₃):

1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,55 (6H, d, J=7 Hz), 2,48 (2H, d, J=7 Hz), 2,55 (2H, d, J=7 Hz), 3,76 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,19 (2H, q, J=7 Hz), 4,41 (1H, kvintett, J=7 Hz), 5,71 (1H, d, J=16 Hz), 6,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,01-7,59 (9H, m), 7,03 (1H, d, J=8 Hz), 7,04 (1H, d, J=16 Hz).

Tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=469.

5. példa

Az E jelű vegyület előállítása

230 mg, a 4. példában leírtak szerint előállított etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát], 120 mg nátrium-hidroxid és 10 ml metanol elegyét argon atmoszférában, szobahőmérsékleten, 5 óra hosszáig keverjük. Ezután 10 ml vizet adunk hozzá, és az oldatot tömény ecetsavval pH 5-re savanyítjuk. A zavaros oldatot extraháljuk 4x50 ml dietil-éterrel, az éteres extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, amikor is 80 mg (E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidroxi-5-oxo-6-hepténsavat kapunk, amely egy sárgásbarna hab, és amelynek olvadáspontja 95-100 °C.

NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,56 (6H, d, J=7 Hz), 2,54 (2H, d, J=7 Hz), 2,55 (2H, d, J=7 Hz), 3,76 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,42 (1H, kvintett, J=7 Hz), 5,68 (1H, d, J=16 Hz), 6,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,03-7,57 (9H, m), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 7,86 (1H, d, J=16 Hz).

6. példa

Az F jelű vegyület előállítása

760 mg, a 3. hivatkozási példában közölt eljárással előállított etil-[7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-heptanoát] 20 ml metanolos oldatához argongáz atmoszférában, keverés közben, 38 mg nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot adunk. Az elegyet 30 percen át keveredni hagyjuk, majd hozzáadunk 320 mg nátrium-hidroxidot 8 ml vízben oldva, és további 1 óra hosszat keverjük. Ezt követően 20 ml vízzel meghegítjük, majd tömény ecetsavval megsavanyítjuk az elegyet, és a kapott tejszerű oldatot 3x50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szűrjük és bepároljuk, aminek eredményeképpen, sárga mézgaként, 730 mg 7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-heptánsavat kapunk.

7. példa

A G jelű vegyület előállítása

A 6. példában ismertetett eljárással előállított 712 mg 7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-heptánsavat feloldjuk 100 ml toluolban, amely 5 csepp tömény, vizmentes ecetsavat tartalmaz, és az oldatot 100 °C-on 4 óra hosszat kevertetjük. Ezután az oldatot vákuumban bepárolva egy narancsszínű mézgát kapunk, amelyet szilikagélen, eluensként metilén-diklorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyet alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítunk. Az így kapott 310 mg sárga hab a 6-[2-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on cisz- és transz izomerjeinek - a laktongyűrű izomériáját tekintve - 1:2 arányú elegye, amelynek olvadáspontja 99-102 °C.

NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,50 (6H, d, J=7 Hz), 1,5-2,2 (4H, m), 2,34-2,88 (4H, m), 3,57 (1H, szeptett, J=2 Hz, 7 Hz), 3,9-4,16 4,2-4,32, 4,44-4,6, (2H, 3xm), 6,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,0-7,55 (9H, m), 7,85 (1H, d, J=8 Hz); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=427.

8. példa

A H jelű vegyület előállítása

Pontosan az 1. példában megadott módon járunk el, azonban a metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát] helyett, megfelelő mennyiségű etil[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-

-hept-6-enoát]-ból indulunk ki, amelyet a 4. hivatkozási példában leírtak szerint állítunk elő. A kapott termék egy mézga, amely etil-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát]. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,20-1,34 (3H, t, J=7 Hz), 1,40-1,80 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,56 (3H, s), 4,10-4,30 (3H, m), 4,30-4,46 (1H, m), 5,46 és 5,50 (1H, dd, J=7 és 16 Hz), 6,51 és 6,54 (1H, d, J=16 Hz), 6,76 (1H, d, J=8 Hz), 7,08 (1H, dt, J=2 és 8 Hz), 7,14-7,28 (1H, m), 7,30-7,60 (7H, m), 7,62 (1H, d, J=8 Hz).

9. példa

Az I jelű vegyület előállítása

A 2. példában ismertetett eljárást követve annyi változtatással, hogy metil-[(E)-7-(1-fenil-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát] helyett a 8. példa szerinti eljárással előállított, megfelelő mennyiségű etil-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát]-ból indulunk ki és a nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát]-ot állítunk elő, amely egy barna por. NMR-spektruma (DMSO-d₆):

1,10-1,60 (2H, m), 1,70-2,10 (2H, m), 2,25 (3H, s), 3,10-3,85 (1H, m), 4,00-4,20 (1H, m), 4,60-4,95 (1H, sz), 5,43 és 5,48 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,35 (1H, d, J=16 Hz), 6,91 (1H, d, J=7 Hz), 7,00-7,70 (9H, m), 7,97 (1H, d, J=7 Hz).

10. példa

A J jelű vegyület előállítása

Az 1. példában ismertetett eljárásban a metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot, mint kiindulási vegyületet, az 5. hivatkozási példában leírtak szerint előállított, megfelelő mennyiségű etil-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-tal felcserélve állítjuk elő az etil-[(E)-7-[3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát]-ot. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,20-1,39 (6H, m), 1,50-1,80 (2H, m), 2,48 (2H, m), 4,19 (2H, q, J=7 Hz), 4,30-4,50 (1H, m), 5,46 és 5,50 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,48 és 6,50 (1H, dd, J=2 és 16 Hz), 6,75 (1H, d, J=7 Hz), 7,00-7,44 (7H, m), 7,48 (1H, d, J=7 Hz), 7,67 (1H, d, J=7 Hz).

11. példa

A K jelű vegyület előállítása

A 2. példában leírtak szerint járunk el, azonban metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] helyett, a 10. példában leírtak szerint kapott, megfelelő mennyiségű etil-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát]-ból indulunk ki. A kapott termék nátrium-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát], ami egy barna por, és amelynek az olvadáspontja 217-221 °C.

NMR-spektruma (DMSO-d₆):

1,10-1,60 (4H, m), 1,70-2,20 (2H, m), 3,05 (2H, q, J=7 Hz), 3,56-3,84 (1H, m), 4,01-4,09 (1H, m), 4,60-5,00 (1H, szm), 5,42 és 5,45 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,31 (1H, d, J=16 Hz), 6,90 (1H, d, J=7 Hz), 7,04-7,56 (7H, m), 7,62 (1H, d, J=7 Hz), 8,03 (1H, d, J=7 Hz).

12. példa

Az L jelű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azonban metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát] helyett a 6. hivatkozási példában ismertetett eljárással készült etil-[(E)-7-(3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát] megfelelő mennyiségéből indulunk ki. Ilyen módon viszkozus olaj formájában kapjuk az etil-[(E)-7-(3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát]-ot, amelynek NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,27 (3H, t, J=7 Hz), 1,4-1,7 (8H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 4,0 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,05-4,15 (3H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 5,3 és 5,37 (1H, két dd J=6 és 16 Hz), 6,55 (1H, d, J=8 Hz), 6,82 és 6,84 (1H, két dd, J=1 és 16 Hz), 7,1-7,52 (8H, m), 8,25 (1H, d, J=8 Hz). Az NMR-spektrum mutatja, hogy a termék eritro- és treo-diasztereomerek 3:2 arányú elegye.

13. példa

Az M jelű vegyület előállítása

A 2. példában ismertetett eljárást követjük, azonban metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] helyett, a 12. példában leírtak szerint kapott etil-[(E)-7-(3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] megfelelő

mennyiségéből indulunk ki. Az ilyen módon előállított nátrium-[(E)-7-(3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] egy sárga, szilárd termék, amely 225 °C-on bomlás közben olvad. NMR-spektruma (DMSO-d₆):

1,05-1,4 (2H, m), 1,47 (6H, d, J=7 Hz), 1,7-2,05 (2H, m), 3,5-3,8 (1H, m), 3,97 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,0-4,19 (1H, m), 5,28 és 5,31 (1H, két dd, J=6 és 16 Hz), 6,63 (1H, d, J=16 Hz), 6,72 (1H, d, J=8 Hz), 7,27-7,63 (8H, m), 8,21 (1H, d, J=8 Hz). Az NMR-spektrum mutatja, hogy a termék eritro- és treo-diasztereomerek 3:2 arányú elegye.

14. példa

Az N, NA és NB jelű vegyületek előállítása

Az 1. példában leírt eljárást követjük, azonban a metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot a 7. hivatkozási példában megadottak szerint előállított etil-[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát] megfelelő mennyiségével cseréljük fel. Ilyen módon sárga mézgaként kapjuk az etil-[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát]-ot.

A fenti termék 1 g-ját szilikagél oszlopon, nagynyomású folyadékkromatográfiával, eluensként hexán, etil-acetát és metanol 90:9,5:0,5 térfogatarányú elegyét használva, tisztítjuk. Az így kapott etil-[eritro-(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] egy halványsárga mézga, amelynek tömege 0,34 g. NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O)

1,28 (3H, t, J=7 Hz), 1,32-1,68 (8H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 3,64 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,08-4,25 (3H, m), 4,30-4,42 (1H, szm), 5,25 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,59 (1H, dd, J=1 és 16 Hz), 6,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,01-7,52 (8H, m), 7,82 (1H, d, J=8 Hz).

A másik diasztereomer, az etil-[treo-(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] ugyancsak sárga mézga. Tömege 0,28 g. NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,28 (3H, t, J=7 Hz), 1,36-1,75 (8H, m), 2,39-2,46 (2H, m), 3,63 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,06-4,25 (3H, m), 4,32-4,44 (1H, m), 5,32 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,39 (1H, dd, J=1 és 16 Hz), 6,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,01-7,51 (8H, m), 7,82 (1H, d, J=8 Hz).

15. példa

Az O, OA és OB jelű vegyületek előállítása

Mindenben a 2. példa szerint járunk el, azonban metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] helyett, kiindulási vegyületként, a 14. példában megadott eljárással előállított, etil-[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] megfelelő mennyiségét alkalmazzuk, aminek eredményeképpen sárgásbarna, szilárd, 207-210 °C-on bomlás közben olvadó anyagként, nátrium[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát]-ot kapunk.

NMR-spektruma (DMSO-d₆ és D₂O):

1,1-1,3 (2H, m), 1,46 (6H, d, J=6 Hz), 1,72-2,08 (2H, m), 3,5-3,8 (2H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 5,19 és 5,25 (1H, két dd, J=6 és 16 Hz), 6,44 (1H, dd, J=1 és 16 Hz), 6,85 (1H, d, J=8 Hz), 7,05-7,63 (8H, m), 8,13 (1H, d, J=8 Hz).

Az NMR-spektrum mutatja, hogy a termék eritro- és treo-diasztereomerek 3:2 arányú elegye.

A fenti diasztereomer elegyet a 14. példában közölt módon szétválasztva állítotunk elő nátrium-[eritro-(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát]-ot, amely egy sárgásbarna, szilárd anyag, és amely 215-220 °C-on bomlás közben olvad. NMR-spektruma (DMSO-d₆ és D₂O):

1,04-1,3 (2H, m), 1,45 (6H, d, J=7 Hz), 1,74-2,10 (2H, m), 3,54-3,78 (2H, m), 4,01-4,16 (1H, m), 5,2 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,44 (1H, dd, J=16 Hz), 6,85 (1H, d, J=8 Hz), 7,04-7,64 (8H, m), 8,12 (1H, d, J=8 Hz).

Az elválasztás másik terméke a nátrium-[treo-(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát], amely ugyancsak egy sárgásbarna, szilárd anyag, és amelynek olvadáspontja 218-223 °C, bomlás közben. NMR-spektruma (DMSO-d₆ és D₂O): 1,04-1,3 (2H, m), 1,45 (6H, d, J=7 Hz), 1,77-2,06 (2H, m), 3,54-3,82 (2H, m), 4,02-4,17 (1H, m), 5,25 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,45 (1H, dd, J=16 Hz), 6,84 (1H, d, J=8 Hz), 7,01-7,64 (8H, m), 8,12 (1H, d, J=8 Hz).

16. példa

A P jelű vegyület előállítása

A 4. példában ismertetett eljárás etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] helyett, a 14. példa szerint kapott, etil-[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-eno-

át]-ra alkalmazva, borostyánszínű olaj formájában kapjuk az etil[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát]-ot. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,28 (3H, t, J=7 Hz), 1,54 (6H, d, J=8 Hz), 2,55 (4H, m), 3,62 (1H, d, J=3 Hz), 3,77 (1H, szeptett, J=8 Hz), 4,18 (2H, q, J=7 Hz), 4,45 (1H, m), 5,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,76 (1H, d, J=8 Hz), 7,16-7,54 (8H, m), 7,77-7,90 (2H, m).

17. példa

A Q jelű vegyület előállítása

Mindenben úgy járunk el, mint a 2. példában, azonban metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] helyett, a 16. példa szerinti eljárással kapott, etil-[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát]-ból indulunk ki, aminek eredményeképpen nátrium-[(E)-7-(1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoát] keletkezik. A termék aranysárga szilárd anyag, amelynek olvadáspontja 140 °C, bomlás közben.

18. példa

35 Gyógyszerkészítmény előállítása

A szokásos eljárással 2-es méretű zselatin kapszulákba szereljük ki az anyagot. Minden egyes kapszula az alábbi összetevőket tartalmazza:

40	nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát]	20 mg
	laktóz	100 mg
45	keményítő	60 mg
	dextrin	40 mg
	magnézium-sztearát	1 mg

A hatóanyagot bármely más (I) általános képletű vegyület megfelelő mennyiségével helyettesíthetjük.

1. hivatkozási példa

- 55 a) 6,78 g F.D.Popp és A. Soto (J. Chem. Soc., 1963, 1760) eljárásával előállított 1-ciano-2-izobutiril-1,2-dihidro-izokinolin 25 ml ecetsavval készült oldatához keverés közben, 60 °C-on, 33 ml 48% tömegkoncentrációjú hidrogén-(tetrafluoro-borát)-ot adunk. Az oldatot 15 percen át kevertetjük, majd lehűtjük 0 °C-ra. A szilárd terméket kiszűrjük és alaposan átmoszuk dietil-éterrel. Az így kapott 1-amino-3-izopropil-oxazolo[4,3-a]izokinolinium-(tetrafluoro-borát) 181-183 °C-on

olvadó, halványsárga szilárd anyag, amelynek tömege 8,55 g.

NMR-spektruma (CD₃CN): 1,44 (6H, d, J=7 Hz), 3,68 (1H, szeptett, J=7 Hz), 5,90 (2H, széles s), 7,27 (1H, d, J=8 Hz), 7,48-7,72 (4H, m), 7,92 (1H, d, J=8 Hz)

Tömegspektruma (gyorsatom-bombázásos): m/e=227.

b) 9,1 g 1-amino-3-izopropil-oxazolo-[4,3-a]izokinolinium-(tetrafluoroborát)-ot feloldunk 90 ml acetonitrilben, és keverés közben, 50 °C hőmérsékleten 10,1 g (0,058 mól) etil-(fenil-propiolát)-ot adunk hozzá. Az oldatot ezután visszacsépegő hűtő alatt 30 percig forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó sűrű, barnás narancsszínű olajat 4x100 ml forró petroléterrel extraháljuk, és az extraktumokat egyesítve, vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen, eluensként 40-60 °C-on forró petroléter és dietil-éter 19:1 térfogatarányú elegyét alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítjuk, ami után állás közben etil-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilát) kristályosodik ki. A szintelen kristályok tömege 1,7 g, olvadáspontja 82-84 °C. NMR-spektrum (CDCl₃):

0,88 (3H, t, J=7 Hz), 1,52 (6H, d, J=7 Hz), 4,01 (2H, q, J=7 Hz), 4,14 (1H, szeptett, J=7 Hz), 6,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,00-7,50 (9H, m), 7,85 (1H, d, J=8 Hz).

c) 6,25 g etil-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilát)-ot feloldunk 100 ml vízmentes dietil-éterben, és -2 °C-on, argongáz atmoszférában, 2,7 g lítium-(tetrahidrido-aluminát) 160 ml dietil-éterrel készült oldatához adjuk. Az elegyet -5 és 0 °C közötti hőmérsékleten 5 óra hosszáig kevertetjük, majd cseppenként 50 ml etil-acetátot adunk hozzá, hogy a reagenst elbontsuk, és végül 100 ml 1 N sósavat adagolunk a reakcióelegyhez, miközben a hőmérsékletet végig 10 °C alatt tartjuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x150 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített oldószeres fázist 300 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, aminek eredményeként ragacsos szilárd anyag formájában, 5,1 g 1-fenil-2-(hidroxi-metil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolint kapunk. NMR-spektruma DMSO-d₆):

1,48 (6H, d, J=7 Hz), 3,65 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,3 (2H, d, J=4 Hz), 4,5 (1H, széles t, J=4 Hz), 6,85 (1H, d, J=8 Hz), 7,0-7,7 (9H, m), 8,1 (1H, d, J=8 Hz).

d) 2,05 g 1-fenil-2-(hidroxi-metil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin, 22,56 g aktivált mangán-dioxid és 120 ml dietil-éter elegyét argongáz atmoszférában, szobahőmérsékleten, 16 órán át keveredni hagyjuk. A szuszpenziót ezután megszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot szilikagélen, eluensként 40-60 °C forráspontú petroléter és dietil-éter 3:1 térfogatarányú elegyét alkal-

mazva, flash-kromatográfiával tisztítjuk. Az így kapott 134-136 °C olvadáspontú 1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxaldehid tömege 1,3 g. A termék egy sárga, szilárd anyag. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,54 (6H, d, J=7 Hz), 4,3 (1H, szeptett, J=7 Hz), 6,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,06-7,54 (9H, m), 7,89 (1H, d, J=8 Hz), 9,76 (1H, s).

Tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=313.

e) 12 mmól nátrium-hidridet tartalmazó 80%-os olajos diszperziót hexánnal megmosunk, és argongázáramban megszáritunk. Ezután a nátrium-hidridet 20 ml tetrahidrofuranban felfuszpendáljuk, a szuszpenziót -15 és -9 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és argongáz alatt, keverés közben, cseppenként, 2,7 g trietil-(foszfonil-acetát)-ot adunk hozzá. Az elegyet 45 percen át keverjük, majd cseppenként beadagoljuk 2,5 g 1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxaldehid 40 ml tetrahidrofuranal készített oldatát, miközben a hőmérsékletet -15 és -9 °C között tartjuk. Ezen a hőmérsékleten még 45 percig kevertetjük az elegyet a beadagolást követően, majd hagyjuk 20 °C-ra melegedni, és hozzáadunk 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot, valamint 50 ml dietil-étert. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk 50 ml nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Az így kapott sárga olajat ezután szilikagélen, eluensként 40-60 °C forráspontú petroléter és dietil-éter 3:1 térfogatarányú elegyét alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítjuk. A termék 2,66 g, 145-146 °C-on olvadó, szintelen szilárd anyag; etil[(E)-3-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-propenoát].

NMR-spektruma (CDCl₃):

1,24 (3H, t, J=7 Hz), 1,56 (6H, d, J=7 Hz), 3,78 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,16 (2H, q, J=7 Hz), 5,42 (1H, d, J=16 Hz), 6,73 (1H, d, J=8 Hz), 7,02-7,58 (9H, m), 7,86 (1H, d, J=8 Hz), 7,89 (1H, d, J=16 Hz).

Tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=383.

f) 2,4 g etil-[(E)-3-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-propenoát] 50 ml vízmentes tetrahidrofuranal készült oldatához keverés közben, argongáz atmoszférában, cseppenként beadagolunk 16,8 ml 1,5 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid oldatot. A reakcióelegyet 30 percen át 0 °C-on kevertetjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten, cseppenként, 50 ml telített vizes nátrium-szulfát-oldatot adunk hozzá. A kapott gél 20 °C-ra engedjük melegedni, majd annyi 2 N sósavat adunk hozzá, hogy a gél feloldódjék. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist extraháljuk 50 ml dietil-éterrel, majd az egyesített szerves fázist mossuk nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott (E)-3-

-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-propen-1-ol narancsszínű olaj, amelynek tömege 2,14 g.

g) 2,14 g (E)-3-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-propen-1-ol, 17,4 g aktivált mangán-dioxid és 50 ml dietil-éter elegyét argongáz atmoszférában, 20 °C-on, 17 óra hosszat kevertetjük. Ezután a szuszpenziót szűrjük, és a szűrletet bepároljuk, amikor is narancsvörös olaj marad vissza. Ezt az olajat 40-60 °C-os forráspontú petroléter és dietil-éter 1:1 térfogatarányú elegyével eldörzsöljük, a kapott kristályokat szűrjük és mossuk ugyanazzal az oldószer-eleggyel, majd szárítjuk, aminek eredményeként sárga kristályok formájában nyerjük az (E)-3-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-propenalt, amely 170 °C körül, bizonytalanul olvad. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,6 (6H, d, J=7 Hz), 3,76 (1H, szeptett, J=7 Hz), 5,72 (1H, dd, J=8 és 16 Hz), 6,75 (1H, d, 8 Hz), 7,0-7,6 (9H, m), 7,15 (1H, d, J=16 Hz), 7,82 (1H, d, J=8 Hz), 9,43 (1H, d, 8 Hz). Tömegspektrum: m/e=340 (M+H⁺).

h) 12 mmól nátrium-hidrid 80%-os olajos szuszpenzióját hexánnal megmossuk, és áramló argongáz alatt megszáritjuk, majd fuszpendáljuk 40 ml vízmentes tetrahydrofuránban. A szuszpenziót argongáz atmoszférában kevertetjük és -10 °C-ra hűtjük, majd hozzásepegtetünk 1,23 g metil-acetoacetátot, és folytatjuk a kevertetést -10 °C-on még 30 percig. Ezután hozzáadunk 6,2 ml 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot és további 15 percen át keverjük a reakcióelegyet, majd a hőmérsékletet még mindig -10 °C-on tartva, cseppenként beadagoljuk 1,8 g (E)-3-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-propenalt 8 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. 1 órnyi keverés után a reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal megbontjuk, hagyjuk 20 °C-ra melegedni, majd a szerves fázist elválasztjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot összerázzuk 100 ml víz és 100 ml dietil-éter keverékével, az oldószeres fázist elválasztjuk, a vizes fázist pedig 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist mossuk nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, aminek eredményeként narancsszínű olaj marad vissza. A párlási maradékot azután szilikagélén, eluensként 40-60 °C-os forráspontú petroléter és dietil-éter elegyét alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítjuk. A kapott termék metil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát], sárga mézga. NMR-spektruma (CDCl₃): 1,50 (6H, d, J=7 Hz), 2,48 (1H, széles s), 2,54-2,6 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,64 (1H, szeptett, J=7 Hz), 3,74 (3H, s), 4,54 (1H, m), 5,21 (1H, dd, J=16 és 6 Hz), 6,64 (1H, d, J=16 Hz), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,0-7,54 (9H, m), 7,83 (1H, d, J=8 Hz).

14

2. hivatkozási példa

A 2. hivatkozási példa h) pontjában leírtak szerint eljárva, azonban metil-acetoacetát helyett etil-acetoacetátot adva a reakcióelegyhez megfelelő mennyiségben, 7,34 g etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot kapunk halványsárga olaj formájában. NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,50 (6H, d, J=7 Hz), 2,53-2,59 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,64 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,20 (2H, q, J=7 Hz), 4,54 (1H, m), 5,22 (1H, dd, J=16 és 7 Hz), 6,64 (1H, dd, J=16 és 1 Hz), 6,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,0-7,54 (9H, m), 7,83 (1H, d, J=8 Hz).

3. hivatkozási példa

0,94 g, a 2. hivatkozási példában leírtak szerint előállított etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot feloldunk 42 ml etanolban, és 0,254 g 5 tömegszázalékos csontszén-palládiumkatalizátor, valamint 0,226 g kalcium-karbonátra lecsapott, 5 tömegszázalékos palládiumkatalizátor jelenlétében, hidrogéngáz atmoszférában katalitikusan hidrogénezük. A katalizátort azután kiszűrjük az oldatból, a szűrletet bepároljuk, aminek eredményeként 0,98 g világoszöld mézga formájában, etil-[7-(1-fenil-3-izopropil-pirrol[2,1-a]izokinolin-2-il)-5-hidroxi-3-oxo-heptanoát]-ot kapunk.

4. hivatkozási példa

a) 10,6 g benzoin, 8,1 g etil-acetoacetát, 6,3 g amino-acetaldehid-dimetil-acetát, 13,8 g cink-klorid és 100 ml etanol elegyét keverjük és visszacsépegető hűtő alatt forraljuk 40 órán át. Ezután a reakcióelegyet 800 ml vízre öntjük és addig keverjük, amíg finom eloszlású csapadék válik ki. Az elegyet szűrjük, a kiszűrt terméket vízzel mossuk, majd vákuumban, 75 °C-on megszáritjuk, amikor is 18,08 g halványsárga, finom por formájában kapjuk az etil-[4,5-difenil-2-metil-1-(2,2-dimetoxi-etil)-pirrol-3-karboxilát]-ot.

18,0 g etil-[4,5-difenil-2-metil-1-(2,2-dimetoxi-etil)-pirrol-3-karboxilát]-ot 75 ml vízmentes ecetsavban szuszpendálunk, és 100 ml tömény kénsavhoz adjuk a szuszpenziót. A hőmérsékletet jeges fürdővel 50 °C alatt tartva 10 percig kevertetjük az elegyet, majd állandó jeges hűtés közben még 20 percen át, végül 1 liter tört jég és 95 g nátrium-hidroxid 1 liter vízzel készült oldatának elegyére öntjük. A kapott oldatot 3x500 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázist mossuk híg nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szá-

ritjuk, csontszénnel derítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanolból kristályosítva 6,9 g etil-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilátot) kapunk, 119-121 °C-on olvadó, szintelen kristályok formájában. NMR-spektruma (CDCl₃):

0,91 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,81 (3H, s), 4,07 (2H, q, J=7,5 Hz), 6,83 (1H, d, J=4 Hz), 7,10 (1H, dt, J=1 és 4 Hz), 7,16-7,56 (8H, m), 7,64 (1H, d, J=4 Hz).

Az 1. hivatkozási példában, a c)-tól g)-ig terjedő pontok alatt leírt eljárásokat követve állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

b) 1-fenil-2-(hidroximetil)-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin, viasszerű, szilárd anyag;

c) 1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxaldehid, sárga, 174-179 °C olvadáspontú, szilárd termék, NMR-spektruma (CDCl₃):

2,84 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=7 Hz), 7,16 (1H, dt, J=2 és 8 Hz), 7,30 (1H, dt, J=2 és 8 Hz), 7,40-7,60 (7H, m), 7,67 (1H, d, J=7 Hz), 9,79 (1H, s);

d) etil-[(E)-3-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-yl)-propenoát], csillogó sárga kristályok, olvadáspontja 148-152 °C, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,14 (3H, t, J=7 Hz), 2,63 (3H, s), 4,16 (2H, q, J=7 Hz), 5,63 (1H, d, J=16 Hz), 6,79 (1H, d, J=7 Hz), 7,10 (1H, dt, J=2 és 8 Hz), 7,18-7,65 (8H, m), 7,62 (1H, d, J=7 Hz), 7,76 (1H, d, J=16 Hz);

e) (E)-3-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-yl)-propen-1-ol, olaj;

f) (E)-3-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-yl)-propenal, sárga, 151-155 °C-on olvadó szilárd termék, NMR-spektruma (CDCl₃):

2,64 (3H, s), 6,01 (1H, dd, J=8 és 15 Hz), 6,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,11 (1H, dt, J=2 és 8 Hz), 7,20-7,65 (10H, m), 7,61 (1H, d, J=8 Hz), 9,41 (1H, d, J=8 Hz).

g) Az 1. hivatkozási példa h) pontjában ismertetett eljárást követve, azonban etil-acetoacetát helyett metil-acetoacetáttal hajtva végre a reakciót, egy olajat kapunk, ami etil-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-yl)-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát].

5. hivatkozási példa

a) 85,7 g metil-(3-oxo-pentanoát), 81,7 g 4-fluor-benzaldehid, 6 ml piridin, 15 ml vízmentes tömény ecetsav és 400 ml toluol elegyét keverés közben, visszacsépegő hűtő alatt forraljuk 18 órán át, miközben a vizet egy Dean-Stark-feltéttel leválasztjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, dietil-éterrel meghígítjuk, és mossuk híg, vizes nátrium-klorid-oldattal, majd vízzel, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot bepárolva, majd a maradékot desztillálva 114 g halvány-sárga olaj formájában metil-[2-(4-fluor-ben-

zilidén)-3-oxo-pentanoát] szín- és anti-izomerjeinek keverékét kapjuk, amelynek forráspontja 0,1 és 0,4 Hgmm között változó nyomáson 108-140 °C. NMR-spektruma

5 (CDCl₃):

0,90 és 0,96 (3H, két triplétt, J=7 Hz), 2,59 és 2,76 (2H, két kvartett, J=7 Hz), 3,82 és 3,85 (3H, két szingulett), 7,00-7,16 (2H, m), 7,28-7,52 (2H, m), 7,57 és 7,67 (1H, két szingulett).

10

b) 52,0 g metil-[2-(4-fluor-benzilidén)-3-oxo-pentanoát], 25,4 g benzaldehid, 22 g trietil-amin, 6,3 g 5-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetil-tiazolium-jodid és 100 ml etanol elegyét 16

15

órán át, visszacsépegő hűtő alatt forraljuk. Az oldatot lehűtjük, meghígítjuk metilén-dikloriddal, és mossuk 2 N sósavval, híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban ledesztillálva az oldószert és a maradékot forró metanolból kristályosítva, majd szűrve, 104-109 °C-on olvadó piszkosfehér kristályok formájában kapjuk a metil-[4-fenil-3-(4-fluor-fenil)-4-oxo-2-(1-oxo-propil)-

20

butanoát]-ot, amelynek tömege 21,5 g. NMR-spektruma (CDCl₃):

0,81 és 1,08 (3H, két triplétt, J=7 Hz), 1,80-2,04 és 2,46-2,80 (2H, két sorozat multiplétt), 3,53 és 3,68 (3H, két szingulett), 4,58 és 4,62 (1H, két dublett, J=10 Hz), 5,39 és 5,42 (1H, két dublett, J=10 Hz), 6,96 (2H, t, J=8 Hz), 7,20-7,60 (5H, m), 7,90-8,00 (2H, m).

30

c) 25,5 g metil-[4-fenil-3-(4-fluor-fenil)-4-oxo-2-(1-oxo-propil)-butanoát], 8,55 g amino-acetaldehid-dimetil-acetát és 240 ml vízmentes tömény ecetsav elegyét nitrogén-gáz atmoszférában, visszacsépegő hűtő alatt, 16 óra hosszáig forraljuk. Lehűtés után az

40

oldatot keverés közben, lassan, 120 ml tömény kénsavhoz csurgatjuk, miközben jeges hűtéssel a hőmérsékletet 15 °C alatt tartjuk. Az elegyet további 30 percen át keveredni hagyjuk, majd vízre öntjük, aminek eredményeképpen barna csapadék válik le. Szűrés után ezt az anyagot szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 60-80 °C forráspontú petroléter és dietil-éter 1:2 térfogatarányú elegyét használva. A kapott termék metil[3-etil-

45

1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilát], amelynek tömege 5,8 g. NMR-spektruma (CDCl₃):

50

1,31 (3H, t, J=7 Hz), 3,31 (2H, q, J=7 Hz), 3,62 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,00-7,42 (7H, m), 7,49 (1H, dd, 2 és 8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8 Hz).

A termék további átalakítását az 1. hivatkozási példa c-h) pontjaiban leírtak szerint végezzük, és így az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

d) 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-2-(hidroximetil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin, sűrű olaj;

e) 3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxaldehid, sárga kristályos termék;

f) etil-[(E)-3-[3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-propenoát], mélysárga, 142-144 °C-on olvadó kristályos termék, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,25 (3H, t, J=7 Hz), 1,34 (3H, t, J=7 Hz), 3,10 (2H, q, J=7 Hz), 4,18 (2H, q, J=7 Hz), 5,62 (1H, d, J=16 Hz), 6,78 (1H, d, J=8 Hz), 7,05-7,56 (8H, m), 7,66 (1H, d, J=8 Hz), 7,71 (1H, d, J=16 Hz);

g) (E)-3-[3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-il]-propen-1-ol, mézga;

h) (E)-3-[3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-il]-propenal, narancssárga kristály, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,34 (3H, t, J=8 Hz), 3,14 (2H, q, J=8 Hz), 6,02 (1H, dd, J=8 és 16 Hz), 6,83 (1H, d, J=7 Hz), 7,04-7,60 (9H, m), 7,69 (1H, d, J=7 Hz), 9,43 (1H, d, J=8 Hz).

i) Az 1. hivatkozási példában, a h) pont alatt ismertetett eljárást követve, azonban metil-acetoacetátot használva etil-acetoacetát helyett, állítjuk elő az etil-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot, amelynek NMR-spektruma (CDCl₃):

1,20-1,35 (6H, m), 2,70 (2H, m), 3,04 (2H, q, J=7 Hz), 3,47 (2H, s), 4,22 (2H, q, J=7 Hz), 4,59 (1H, q, J=6 Hz), 5,44 (1H, dd, J=6 és 16 Hz), 6,52 (1H, dd, J=2 és 16 Hz), 6,75 (1H, d, J=8 Hz), 7,00-7,45 (7H, m), 7,49 (1H, dd, J=1 és 7 Hz), 7,67 (1H, d, J=8 Hz).

6. hivatkozási példa

a) Az 1. hivatkozási példa a) pontja alatt ismertetett eljárás szerint, azonban a kiindulási anyagként használt 1-ciano-2-izobutiril-1,2-dihidroizokinolint megfelelő mennyiségű 1-ciano-2-(4-fluor-benzoil)-1,2-dihidroizokinolinra felcserélve állítunk elő 1-amino-3-(4-fluor-fenil)-oxazolo[4,3-a]izokinolinum-(tetrafluoro-borát)-ot. A termék sárga kristályos anyag, amelynek olvadáspontja 198-200 °C, bomlás közben.

b) Az 1. hivatkozási példa b) pontja szerint eljárva, azonban etil-(fenil-propiolát) helyett megfelelő mennyiségű metil-(4-metil-pent-2-inoát)-ot reagáltatva, és oldószerként 1,3-dimetil-imidazolin-2-ont alkalmazva, szintelen, 114-115 °C-on olvadó kristályok formájában, metil-[3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilát]-ot kapunk. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,55 (6H, d, J=7 Hz), 3,69 (3H, s), 4,01 (1H, szeptett, J=7 Hz), 6,63 (1H, d, J=8 Hz), 7,12-7,56 (8H, m), 8,25 (1H, d, J=8 Hz).

Tömegspektrum (elektronütköztetéses): m/e=361.

Az 1. hivatkozási példában leírtak szerint a c-h) pontokban ismertetett reakciólépéseken végigmenve állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

c) 3-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin, 121-123 °C-on olvadó, szintelen, kristályos anyag, NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,62 (6H, d, J=7 Hz), 4,03 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,71 (2H, s), 6,60 (1H, d, J=8 Hz), 7,16-7,60 (8H, m), 8,25 (1H, d, J=8 Hz); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=333;

d) 3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-karboxaldehid, sárga kristályos anyag, amelynek olvadáspontja 175-178 °C, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,60 (1H, d, J=7 Hz), 4,18 (1H, szeptett, J=7 Hz), 6,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,11-7,58 (8H, m), 8,32 (1H, d, J=8 Hz), 9,92 (1H, s); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=331;

e) etil-[(E)-3-[3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-il]-propenoát], halványsárga, 186-188 °C olvadáspontú, szilárd termék, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,58 (6H, d, J=7 Hz), 4,06 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,17 (2H, d, J=7 Hz), 5,55 (1H, d, J=16 Hz), 6,59 (1H, d, J=8 Hz), 7,18-7,53 (8H, m), 8,05 (1H, d, J=16 Hz), 8,25 (1H, d, J=8 Hz); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=401;

f) (E)-3-[3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-propen-1-ol, sárga viszkózus olaj, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,55 (6H, d, J=7 Hz), 4,01 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,11 (2H, dd, J=1 és 6 Hz), 5,49 (1H, d, t, J=6 és 16 Hz), 6,54 (1H, d, J=8 Hz), 6,80 (1H, d, t, J=1 és 16 Hz), 7,1-7,51 (8H, m), 8,23 (1H, d, J=8 Hz);

g) (E)-3-[3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-propenal, sárga kristályos termék, amelynek olvadáspontja 157-160 °C, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,62 (6H, d, J=7 Hz), 4,13 (1H, szeptett, J=7 Hz), 5,92 (1H, dd, J=8 és 16 Hz), 6,64 (1H, d, J=8 Hz), 7,2-7,57 (8H, m), 7,86 (1H, d, J=16 Hz), 8,27 (1H, d, J=8 Hz), 9,48 (1H, d, J=8 Hz).

h) Az 1. hivatkozási példa h) pontjában leírtak szerint járunk el, azonban metil-acetoacetát helyett etil-acetoacetátot használunk kiindulási anyagként, amikor is narancsszínű, viszkózus olaj formájában kapjuk az etil-[(E)-7-[3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,28 (3H, t, J=7 Hz), 1,54 (6H, d, J=7 Hz), 2,58-2,63 (2H, m), 3,43 (2H, s), 4,01 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,22 (2H, q, J=7 Hz), 4,61 (1H, m), 5,28 (1H, dd, J=7 és 16 Hz), 6,55 (1H, d, J=8 Hz), 6,85 (1H, dd, J=1 és 16 Hz), 7,14-7,52 (8H, m), 8,24 (1H, d, J=8 Hz).

7. hivatkozási példa

Az 1. hivatkozási példa b) pontjában ismertetett eljárást követjük, azonban etil-(fenil-propiolát) helyett megfelelő mennyiségű metil-[(4-fluor-fenil)-propiolát]-ból indulunk ki. Ilyen módon szintelen, 170-172 °C-on olvadó kristályok formájában, metil-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilát]-ot kapunk. A termék NMR-spektruma (CDCl₃):

1,51 (6H, d, J=7 Hz), 3,58 (3H, s), 4,11 (1H, szeptett, J=7 Hz), 6,76 (1H, d, J=7 Hz), 7,03-7,52 (8H, m), 7,84 (1H, d, J=8 Hz); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=361.

Az 1. hivatkozási példa c-h) pontjaiban leírtakkal azonos módon állítjuk elő, lépésenként az alábbi vegyületeket:

b) 1-(4-fluor-fenil)-2-(hidroximetil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin, halványsárga mézga, NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,52 (6H, d, J=7 Hz), 3,58 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,54 (2H, s), 6,71 (1H, d, J=8 Hz), 7,02-7,50 (8H, m), 7,79 (1H, d, J=8 Hz);

c) 1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo-[2,1-a]izokinolin-2-karboxaldehid, halványsárga, 145-146 °C-on olvadó szilárd anyag, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,53 (6H, d, J=7 Hz), 4,16 (1H, szeptett, J=7 Hz), 6,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,08-7,53 (8H, m), 7,87 (1H, d, J=8 Hz), 9,78 (1H, s); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=331;

d) etil-[(E)-3-[1-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-propenoát], halványsárga, 151-153 °C olvadáspontú szilárd termék, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,16 (3H, t, J=7 Hz), 1,56 (6H, d, J=7 Hz), 3,67 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,17 (2H, d, J=8 Hz), 7,03-7,52 (8H, m), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 7,87 (1H, d, J=16 Hz);

tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=401;

e) (E)-3-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-propen-1-ol, sárga olaj, NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,51 (6H, d, J=7 Hz), 3,67 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,1 (2H, dd, J=1 és 6 Hz), 5,48 (1H, d, t, J=6 és 16 Hz), 6,58 (1H, d, t, J=1 és 16 Hz), 6,69 (1H, d, J=8 Hz), 7,02-7,50 (8H, m), 7,83 (1H, d, J=8 Hz);

tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=359;

f) (E)-3-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-propenal, 155-157 °C-on olvadó, sárga, szilárd termék, NMR-spektruma (CDCl₃):

1,60 (6H, d, J=7 Hz), 3,78 (1H, szeptett, J=7 Hz), 5,78 (1H, dd, J=8 és 16 Hz), 6,77 (1H, d, J=8 Hz), 7,05-7,54 (8H, m), 7,62 (1H, d, J=16 Hz), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 9,41 (1H, d, J=8 Hz); tömegspektruma (elektronütköztetéses): m/e=357.

g) Az 1. hivatkozási példa h) pontjában leírt eljárást követve, de a kiindulási vegyületek közül ametil-acetoacetátot etil-acetoacetáttal felcserélve, halványsárga mézgaként etil-(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát]-ot kapunk. A termék NMR-spektruma (CDCl₃ és D₂O):

1,26 (3H, t, J=7 Hz), 1,49 (6H, d, J=7 Hz), 2,56-2,64 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,62 (1H, szeptett, J=7 Hz), 4,20 (2H, q, J=7 Hz), 4,48-4,6 (1H, m), 5,22 (1H, d, J=8 Hz), 7,01-7,50 (8H, m), 7,81 (1H, d, J=8 Hz).

8. hivatkozási példa

a) 53,8 g metil-(2-bróm-2-fenil-acetát) 450 ml acetonitrillel készült oldatához adunk 45,2 ml trietil-amint, keverés közben. Az elegyet jégfürdőbe helyezve hűtjük, és csepenként, 15 perc alatt beadagolunk 37,8 ml amino-acetaldehid-dimetil-acetált 80 ml acetonitrilben oldva, miközben a hőmérséklet nem emelkedhet 45 °C fölé. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 2 óra hosszáig kevertetjük, majd 48 órán át állni hagyjuk. Ezt követően 800 ml dietil-étert adunk hozzá, mossuk 3x250 ml vízzel, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, aminek eredményeként 55,5 g szintelen olaj formájában kapjuk a metil-[2-[(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-fenil-acetát]-ot. A termék NMR-spektruma (CDCl₃):

2,10 (1H, sz), 2,57-2,79 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,50 (1H, t, J=6 Hz), 7,35 (5H, m).

b) 55,0 g metil-[2-[(2,2-dimetil-etil)-amino]-fenil-acetát] 36,5 ml trietil-amin és 450 ml metilén-diklorid elegyéhez 25 ml izobutiril-klorid 150 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adagoljuk olyan ütemben, hogy a reakcióelegy lassú forrásban legyen. A rózsaszínű elegyet ezután 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd mossuk 250 ml vízzel, 300 ml 0,5 N sósavval, megint 250 ml vízzel, 300 ml 0,5 N nátrium-hidroxid-oldattal és végül még 2x250 ml vízzel, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot bepárolva, halványpiros olaj marad vissza: metil-[2-fenil-2-[N-(2,2-dimetoxi-etil)-(2-metil-propanoil)-amino]-acetát]. NMR-spektruma (CDCl₃):

1,14 (6H, d, J=7 Hz), 3,10-3,30 (7H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,54 (1H, t, J=6 Hz), 3,75 (3H, s), 6,07 (1H, s), 7,22-7,46 (5H, m).

c) 72,3 g metil-[2-fenil-2-[N-(2,2-dimetoxi-etil)-(2-metil-propanoil)-amino]-acetát]-ot feloldunk 800 ml metanolban, és hozzáadjuk 30 g nátrium-hidroxid 200 ml vízzel készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd 18 óra hosszat állni hagyjuk. Ezután bepároljuk 500 ml-re megítjuk 500 ml vízzel és mossuk 2x200 ml di-

etil-éterrel. A vizes oldatot lehűtjük 10 °C alá, és 4 N sósavval megsavanyítjuk, miközben a hőmérsékletet nem engedjük 10 °C fölé emelkedni. A kivált terméket extraháljuk 3x750 ml etil-acetáttal, majd az egyesített extraktumokat mossuk nátrium-klorid-oldattal, bepároljuk, és a visszamaradó piszkosfehér szilárd anyagot etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Szűrés és petroléteres mosás után a kapott 2-fenil-2-[N-(2,2-dimetoxi-etil)-(2-metil-propanoil)-amino]-ecetsav tömege 67,2 g, olvadáspontja 147-149 °C.

d) 32,1 g 2-fenil-2-[N-(2,2-dimetoxi-etil)-(2-metil-propionil)-amino]-ecetsav, 22,5 g metil-[(4-fluor-fenil)-propiolát] és 120 ml ecetsavanhidrid elegyéhez 16 ml tri-etil-amint adunk, majd a kapott borostyánszínű oldatot argongáz alatt 24 óra hosszát kevertetjük. Ezután az oldatot cseppenként, 10 perc alatt 200 ml tömény kénsavhoz adagoljuk, miközben jégfürdőbe merítve hűtjük. A reakcióelegyet 30 percnél kevesebb idő után 2,5 liter jeges vízre öntjük, 3x400 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és az egyesített extraktumot mossuk 250 ml vízzel, 250 ml nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. A visszamaradó barna, szilárd terméket metanolból átkristályosítva, piszkosfehér kristályok formájában kapjuk a metil-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-karboxilát]-ot, amelynek olvadáspontja 170-173 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű pirrolo[2,1-a]izokinolin-származékok - a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése etilén- vagy vinilencsoport, és

R^3 jelentése vagy egy (II) általános képletű csoport, ahol Y karbonil- vagy hidroxi-metilén-csoportot, R^5 pedig hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy egy (III) képletű laktongyűrű -

továbbá treo- és eritro-izomerjeik, valamint ha R^5 jelentése hidrogénatom, bázissal képzett gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

ha az (I) általános képletben R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, ahol Y jelentése hidroxi-metilén-csoport és R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 és X jelentése a fenti, R^7 egy (V) általános képletű csoportot jelent, ahol R^8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - redukálunk; majd

kivánt esetben

(i) ha az (I) általános képletben R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, ahol R^5 jelentése hidrogénatom, akkor egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^5 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent - R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti - hidrolizálunk, és a képződött sötét adott esetben savval kezelve, karbonsavvá alakítjuk;

vagy

(ii) ha az (I) általános képletben R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, ahol Y jelentése karbonilcsoport és R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Y hidroxi-metilén-csoportot jelent - R^1 , R^2 és X jelentése a fenti - oxidálunk; vagy

(iii) ha az (I) általános képletben R^3 egy (III) képletű laktongyűrűt jelent, akkor egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, ahol Y jelentése hidroxi-metilén-csoport és R^5 jelentése hidrogénatom - R^1 , R^2 és X jelentése a fenti - ciklizálunk, és

kivánt esetben a fenti bármely módon kapott (I) általános képletű vegyületet treo- és eritro-izomerjeire szétválasztjuk; vagy

kivánt esetben a fenti bármely módon kapott (I) általános képletű vegyületet - ha R^5 hidrogénatom - bázissal gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott, de egymástól különböző, X jelentése E-konfigurációjú vinilencsoport, R^3 az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése 4-helyzetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, R^1 , R^3 és X a fent megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilcsoport, R^2 , R^3 és X a fent megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y jelentése hidroxi-metilén-csoport, R^1 , R^2 és X a fent megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű ve-

gyületek előállítására, amelyek képletében R^5 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, R^1 , R^2 és X a fent megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^3 egy (II) általános képletű csoportot jelent, ahol Y jelentése hidroximetilén-csoport, és eritro-izomerek, R^1 , R^2 és X a fent megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületként metil-, etil- vagy nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát], etil-[(E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidrox-5-oxo-hept-6-enoát], (E)-7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidrox-5-oxo-6-hepténsav, 7-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hepténsav, etil- vagy nátrium-[(E)-7-(1-fenil-3-metil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát], etil- vagy nátrium-[(E)-7-(3-etil-1-(4-fluor-fenil)-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát], etil- vagy nátrium[(E)-7-(3-(4-fluor-fenil-1-

-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát] vagy treo- vagy eritro-izomerje,

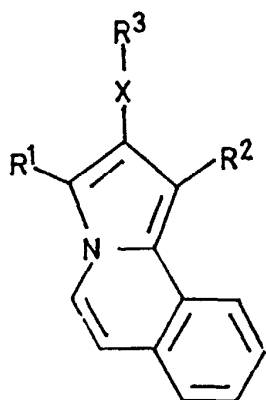
- 5 etil- vagy nátrium-[(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3,5-dihidrox-hept-6-enoát], etil- vagy nátrium-[(E)-7-[1-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-3-hidrox-5-oxo-hept-6-enoát],
 10 6-[2-(1-fenil-3-izopropil-pirrolo[2,1-a]izokinolin-2-il)-etil]-4-hidrox-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on, vagy
 - a laktongyűrű izomeriáját tekintve - a cisz- és transz-izomerje keverékének előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

9. Az 1. igénypont szerinti (ii) eljárás *azzal jellemezve*, hogy az oxidációt aktivált mangán-dioxiddal végezzük.

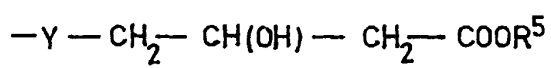
10. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű pirrolo[2,1-a]izokinolin-származékot - R^1 , R^2 , R^3 és X a fentiekben meghatározott - treo- vagy eritreo-izomerjét vagy bázissal alkotott gyógyszerészeti elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerek készítésénél szokásos alkalmazott hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
 A kiadásért felel: dr Szvoboda Gabriella osztályvezető
 R 4957 - KJK

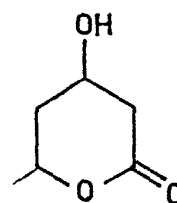
90.3343.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató



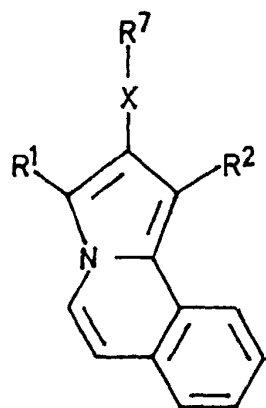
(I)



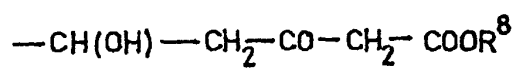
(II)



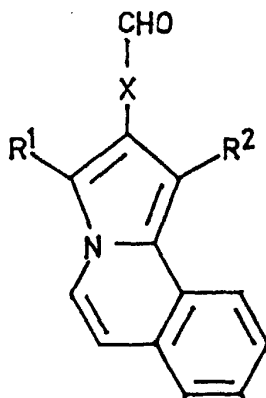
(III)



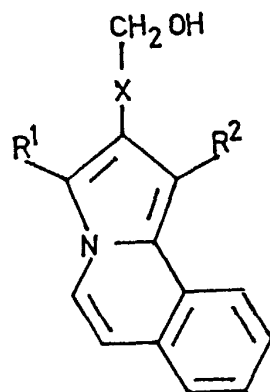
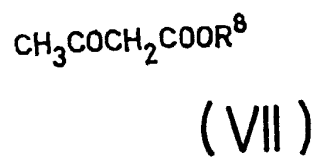
(IV)



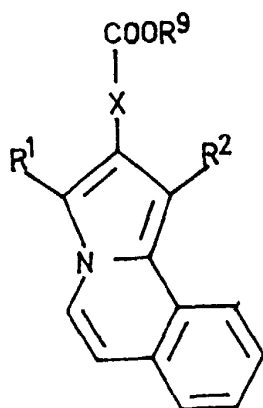
(V)



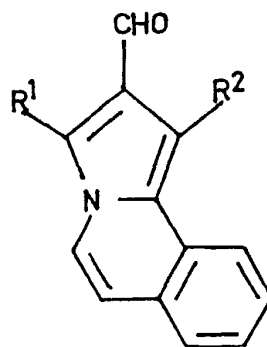
(VI)



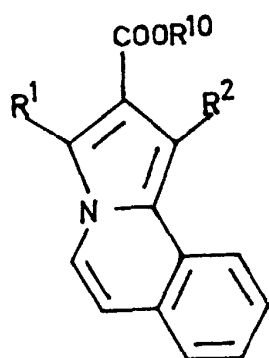
(VIII)



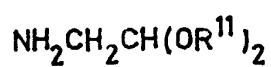
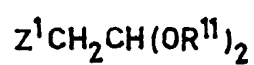
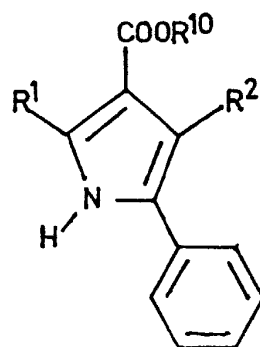
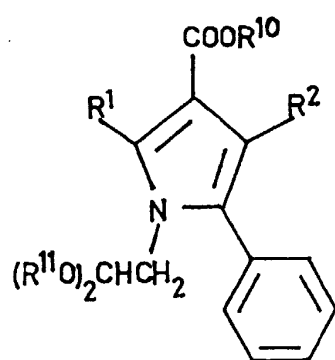
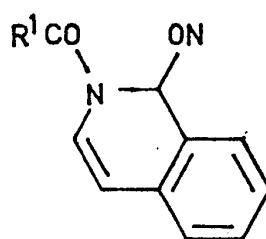
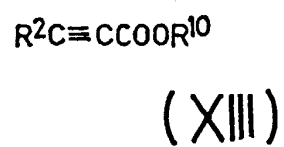
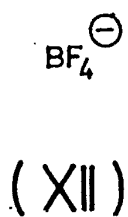
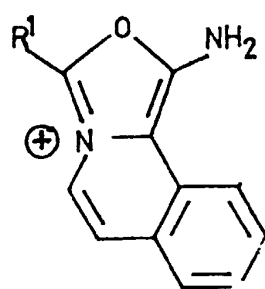
(IX)

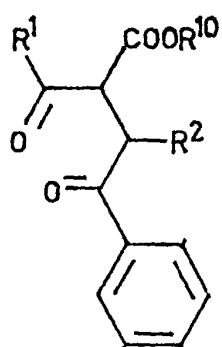


(X)



(XI)

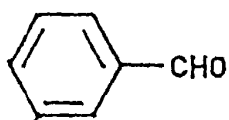




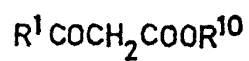
(XVIII)



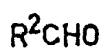
(XIX)



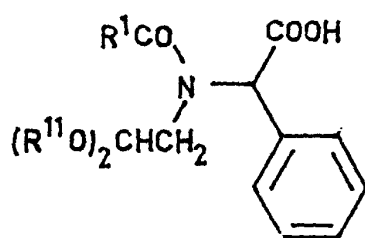
(XX)



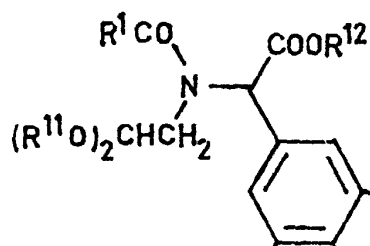
(XXI)



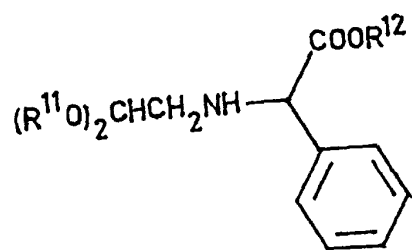
(XXII)



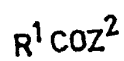
(XXIII)



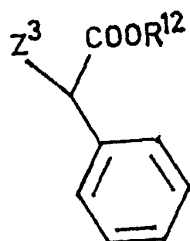
(XXIV)



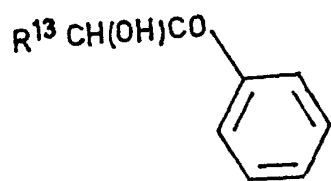
(XXV)



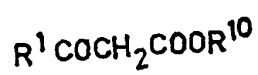
(XXVI)



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)