

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**202 842 B**

(21) A bejelentés száma: 341/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 01. 26.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
88.01772 1988. 01. 27. GB  
88.19221 1988. 08. 12. GB

(51) Int. Cl<sup>5</sup>

**C 07 D 217/24**

C 07 D 405/06

A 61 K 31/47

(40) A közzététel napja: 1990. 03. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1991. 04. 28. SZKV 91/4

(72) Feltalálók:

ASHTON, Michael John, BRIDGE, Andrew William, CHAMBERS, Robert Keith, Chelmsford, DRON, Donald Ian, Upminster, FENTON, Garry, Brentwood, HARRIS, Neil Victor, Tilbury, LYTHGOE, David John, Gidea-Park, McFARLANE, Ian Michael, Dagenham, NEWTON, Christopher Gregory, Chelmsford, RIDDELL, David, Billericay, SMITH, Christopher, Benfleet, STUTTLE, Keith Alfred James, Rochford, TOFT, Malcolm Percy, Romford, Essex (GB)

(73) Szabadalmas:

MAY and BAKER LIMITED, Dagenham, Essex (GB)

(54) **Eljárás új izokinolinon-származékok és ezeket tartalmazó  
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, gyógyászatiilag hasznosítható izokinolinonszármazékok és gyógyszerészetiileg elfogadható sóik, valamint a vegyületeket tartalmazó, elsősorban koleszterinszintet csökkentő gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

A jelentése egy megfelelően szubsztituált, (II) általános képletű 3-izokinolil-csoport;

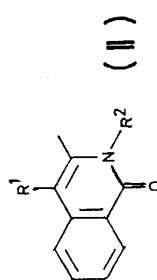
X jelentése etilén- vagy vinilén-csoport; és

R<sup>3</sup> jelentése vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol Y<sup>1</sup> hidroximetilén-csoportot, vagy karbonil-csoportot jelent, és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

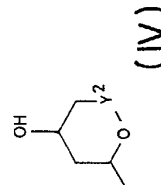
vagy egy (IV) általános képletű, lakton- vagy laktol-gyűrűből származtatható csoport, ahol Y<sup>2</sup> karbonil- vagy hidroximetil-csoportot jelent.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő kiindulási vegyületekből ismert eljárásokkal, vagy ismert eljárások adaptálásával állítják elő, miszerint az (I) általános képletű vegyületek meghatározó szerkezeti elemeinek összekapcsolása után – ez Wittig-reakcióval történik – a terméket, ügyelve a reakciók megfelelő sorrendjére, adott esetben szelektíven oxidálják, illetve redukálják, valamint észtereszítik, illetve ciklizálják, vagy felnyitják a laktongyűrűt, aminek eredményeképpen a kívánt (I) általános képletű vegyületet kapják.

A leírás terjedelme: 17 oldal, 3 rajz



(II)



(IV)

(I)

A - X - R<sup>3</sup>

(III)

— Y<sup>1</sup>—CH<sub>2</sub>—CH(OH)—CH<sub>2</sub>—COOR<sup>5</sup>

**HU 202 842 B**

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, gyógyszerilag használható izokinolinonszármazékok – a képletben

A jelentése egy (II) általános képletű csoport, ahol

R<sup>1</sup> 1–5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport, és

R<sup>2</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkil-(1–4 szénatomos) alkilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése etilén- vagy vinilencsoport, előnyösen E-térállású vinilencsoport; és

R<sup>3</sup> jelentése vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol

Y<sup>1</sup> karbonil- vagy hidroxil-metilén-csoport; és

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

vagy egy (IV) általános képletű, lakton- vagy laktolgyűrűből származtatható csoport, ahol

Y<sup>2</sup> jelentése karbonil- vagy hidroxil-metilén-csoport –, illetve abban az esetben, amikor R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, gyógyszerészetileg elfogadható sóik, például alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsóik, továbbá aminosóikkal képzett sóik, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Itt kell tisztáznunk, hogy a leírásban bárhol is történik hivatkozás az (I) általános képletre, és a szövegösszefüggés azt nem zárja ki, mindenkor beleértjük a gyógyszerészetileg elfogadható sókat is.

Hasonló szerkezetű, koleszterin-szintézist gátló vegyületeket ismert az EP-A-0179559 és EP-A-0114027 számú leírás.

A szakemberek számára teljesen nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek különböző izomerek, például diasztereomerek formájában fordulhatnak elő, tehát természetes, hogy a találmány szerinti értelmezésbe mindezen lehetséges izomer formák, továbbá azok elegyei is beletartoznak. Mindazonáltal, ha R<sup>3</sup> jelentése egy (III) általános képletű csoport, ahol Y<sup>1</sup> hidroxil-metilén-csoportot jelent, előnyösek az eritro-származékok, ha pedig R<sup>3</sup> jelentése egy (IV) általános képletű csoport, előnyös, ha a laktol- vagy laktongyűrű 4-helyzetű hidroxilcsoportja transz-állású a molekula többi részéhez viszonyítva.

Előnyös továbbá, ha a (IV) általános képletű csoportban a laktol- vagy laktongyűrű (4R,6S)-konfigurációjú, ha X jelentése vinilencsoport, és (4R,6R)-konfigurációjú, ha X etilencsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak, és néhány közülük más, gyógyszerként használható hatóanyagok előállítása során mint közitermék használható fel, például úgy, hogy egy másik (I) általános képletű vegyületé alakítjuk át, amint erre a leírás későbbi részében példát is találunk majd.

Az (I) általános képletű vegyületek csökkentik a vérben a koleszterin és az úgynevezett kis sűrűségű zsírféherjék koncentrációját, és így alkalmasak a kórosan megnövekedett koleszterin- valamint zsírféherjeszinttel járó állapot és az ateroszklerózis, továbbá az ezeket

kísérő betegségek, így az angina, a szívinfarktus, az agyi érelzáródás, az aorta aneurizmája, a perifériás érbetegségek, az ismétlődő hasnyálmirigy-gyulladás, a zsíros bőrdaganatok és gombás fertőzések, például a Candida albicans okozta fertőzés megelőzésére, illetve kezelésére.

A tentic-értelmében a jelentősebbek közé tartoznak a következő (I) általános képletű vegyületek:

- A (E)-etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];
- B (E)-7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-hepténsav eritro- és treo-diasztereomerjeinek 2 : 1 arányú elegye; a B vegyület nátrimsója;
- BA (E)-6-[2-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on transz- és cisz-diasztereomerjeinek 4 : 1 arányú elegye;
- C (E)-etil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát] eritro- és treo-diasztereomerjeinek 1 : 1 arányú elegye;
- D (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav eritro- és treo-diasztereomerjeinek 4 : 1 arányú elegye;
- E (E)-nátrium-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]
- F (E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;
- G (4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;
- H (4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;
- I (3R,5S)-(E)-metil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];
- J (3R)-(E)-metil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3-hidroxi-5-oxo-6-heptenoát];
- K (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;
- L (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;
- M (4R,6S)-(E)-4-hidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;
- N (2RS,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;
- O (4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;
- P (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;
- Q

		1. táblázat		
		Vegyület	Koncentráció	Gátlás (%)
R	(4R,6S)-(E)-4-hidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(4-klór-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;			
S	(2RS,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(4-klór-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;			
T	(4R,6S)-(E)-4-hidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(3,5-dimetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;			
U	(2RS,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(3,5-dimetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;			
V	(4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;	B	20,0	65
W	(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;	15 BA	2,0	5
X	(4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(ciklopropil-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;		20,0	61
Y	(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(ciklopropil-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;	D	2,0	0
Z	(4R,6S)-(E)-[2-(2-ciklohexil-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;		20,0	94
AA	(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(2-ciklohexil-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;		6,66	85
AB	(4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(ciklohexil-metil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;		2,22	62
AC	(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(ciklohexil-metil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-tetrahidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;		0,74	35
AD	(4R,6R)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on;		0,24	11
AE	(2RS,4R,6R)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán;	E	20,0	94
AF	(3R,5S)-(E)-nátrium-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];		6,66	82
AG	(3R,5S)-(E)-nátrium-[7-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];	25	2,22	61
AH	(4R,6R)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on; és		0,74	28
AI	(4R,6R)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on.	F	0,24	15
	A betűjelek A-tól AI-ig és BA arra szolgálnak, hogy a vegyületekre a leírás további részében egyértelmű utalás történhessék.		20,0	97
	Különösen kiemelkedő jelentőségűek a G, valamint még inkább a H és I jelű vegyületek.		6,66	91
	A vizsgálatok során az (I) általános képletű vegyületek a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG CoA) redukáz hatékony kompetitív inhibitorainak bizonyul-		2,22	80
			0,74	37
			2,22	97
			6,66	93
			2,22	81
			0,74	58
			0,25	29
			0,082	14
			20,0	100
			6,66	99
			2,22	95
			0,74	85
			0,25	66
			0,082	49
			2,22	96
			0,74	88
			0,25	72
			0,082	48
			0,0274	25
			2,22	92
			0,74	79
			0,25	55
			0,082	28
			0,0274	13
			20	72
			6,66	56
			2,22	44
			0,74	31
			0,25	18
			0,082	27
			6,66	80
			2,22	59
			0,74	34
			0,25	13
			0,0824	16

1. táblázat folytatása

Vegyület	Koncentráció	Gátás (%)
P	20	90
	6,66	90
	2,22	81
	0,74	63
	0,25	39
R	0,082	27
	20	97
	6,66	91
	2,22	78
	0,74	56
V	0,25	35
	0,082	21
	20	85
	6,66	67
	2,22	40
X	0,74	10
	20	96
	6,66	92
	2,22	83
	0,74	61
Z	0,25	35
	0,082	16
	6,66	99
	2,22	96
	0,74	88
AB	0,25	77
	0,082	50
	6,66	66
	2,22	41
	0,74	20
AF	6,66	95
	2,22	93
	0,74	83
	0,25	65
	0,082	38
AG	0,0274	15
	2,22	96
	0,74	89
	0,25	74
	0,082	57
AH	0,0274	15
	20,0	91
	6,66	79
	2,22	61
	0,74	47
AI	0,25	31
	0,082	33
	6,66	92
	2,22	81
	0,74	62
	0,25	38
	0,082	16

Az (I) általános képletű vegyületeket, valamint azokat a közttermékeket, amelyek az (I) általános képletű vegyületek szintéziséhez szükségesek, ismert eljárásokkal vagy ismert eljárások adaptálásával állíthatjuk elő. Ilyen eljárásokat ismertetünk a leírás későbbi részében az előállítási, illetve a hivatkozási példákban.

Adott esetben szükséges vagy előnyös lehet, ha a reakció inert atmoszférában megy végbe.

A találmány szerint például azokat az (I) általános

képletű vegyületeket, amelyek képletében  $R^3$  jelentése egy (III) általános képletű csoport, ahol  $Y^1$  hidroximetilén-csoportot jelent, A,  $R^5$  és X pedig az előzőekben megadott jelentésűek, egy (V) általános képletű vegyület – a képletben A és X jelentése a korábban megadott, és  $R^2$  jelentése egy (VI) általános képletű csoport, ahol  $R^8$  1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent – redukciójával állítjuk elő. A redukciót végezhetjük nátrium-(tetrahidrido-borát)-tal, előnyösen valamilyen rövidszénláncú alkoholban, például metanolban, előnyösen szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőfokon, például 0 °C közelében.

A találmány lényeges elemét képezi azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, valamint a belőlük képzett sóknak az előállítás, amelyek képletében  $R^3$  jelentése egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol  $R^3$  hidrogénatomot jelent, míg A,  $Y^1$  és X az előzőekben megadott jelentésűek. Ez esetben úgy járunk el, hogy a megfelelő észtert, amelynek képletében  $R^5$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, ismert módon, például valamilyen alkalmas bázis vizes oldatával hidrolizáljuk, majd a reakcióelegyet adott esetben valamilyen savval megsavanyítva az elsődlegesen keletkezett sót savvá alakítjuk. Így állíthatunk elő például alkálifémsókat, ha az észtert a megfelelő alkálifém-hidroxid vizes oldatával, előnyösen oldószerként, valamilyen rövid szénláncú alkoholt is alkalmazva reagáltatjuk.

A találmány további lényeges elemét képezi azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítás, amelyek képletében  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $Y^1$  jelentése karbonilcsoport, A,  $R^5$  és X pedig a bevezetőben megadott jelentésűek, amikor is úgy járunk el, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, ahol  $Y^1$  jelentése hidroximetilén-csoport, oxidáljuk. Az oxidálást végezhetjük aktivált mangán(IV)-oxidral, előnyösen szobahőmérsékleten, vagy ha X jelentése etilén-csoport, piridinium-(klór-kromát)-tal.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek köréből azokat, amelyek képletében X etilén-csoportot jelent, A és  $R^5$  pedig a korábban megadott jelentésűek, a megfelelő (I) általános képletű vegyületekből, vagyis ahol X jelentése vinilén-csoport, katalitikus hidrogénezéssel állítjuk elő.

E célra megfelelőek a palládiumot tartalmazó katalizátorok, például a csontszénész palládium-katalizátor, a kalcium-karbonátra lecsapott palládium, vagy ezek keveréke.

A találmány értelmében egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  $R^3$  egy (IV) általános képletű, laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol  $Y^2$  jelentése karbonilcsoport, A és X pedig az előzőekben megadott jelentésűek, a megfelelő (I) általános képletű vegyület – a képletben  $R^3$  jelentése egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol  $Y^1$  hidroximetilén-csoportot,  $R^5$  pedig hidrogénatomot jelent – ciklizálásával állíthatunk elő. Némelykor a ciklizáció spontán végbemegy, más esetben azonban kedvező hatású lehet a kiindulási vegyület melegítése, illetve hevítése, vagy szükség lehet kondenzálószer alkalmazására is. A hevítés egy kézenfekvő módja, ha megfelelő oldószert, például toluolt alkalmazunk, és a hőmérsékletet legfeljebb az elegy forráspontjáig emeljük. Adott esetben a reakciót valamilyen sav, például ecetsav nyomnyi mennyiségének hozzáadásával váltjuk ki. Kondenzáló-

szerként alkalmazhatunk például cidiklohexil-karbohidimidet, amellyel szobahőmérsékleten vagy akörüli hőmérsékleten, valamilyen alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban dolgozhatunk.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  $R^3$  egy olyan (IV) általános képletű, laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol  $Y^2$  jelentése karbonilcsoport, X jelentése vinilencsoport, és A jelentése megfelel a korábban megadottnak, úgy járunk el, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  $R^3$  egy (IV) általános képletű, laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, vagyis  $Y^2$  jelentése hidroxil-metilén-csoport, szelektíven oxidáljuk. Az oxidáció történhet például ezüst-karbonáttal inert atmoszférában, sötétben; mangán(IV)-oxid; vagy valamilyen halogén-amiddal, illetve halogén-imiddel, így N-jód-szukcinimiddal, valamilyen tetraalkil-ammonium-halogenid, például tetraetil-ammonium-jodid vagy tetrabutil-ammonium-jodid jelenlétében.

Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítása, amelyek képletében  $R^3$  jelentése egy (III) általános képletű csoport, ahol  $Y^1$  hidroxil-metilén-csoportot,  $R^5$  pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és A, valamint X a korábban megadott jelentésűek, a találmány értelmében a megfelelő (I) általános képletű vegyület – a képletben  $R^3$  egy olyan (IV) általános képletű csoportot jelent, ahol  $Y^2$  jelentése karbonilcsoport – laktongyűrűjének alkoholizálásával történik. Az alkoholizist egy (X) általános képletű alkohollal – a képletben  $R^{12}$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – végezzük, tipikus esetben visszacseppegő hűtő alátal forralva az elegyet.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészeti- leg elfogadható sóit ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, miszerint például egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $R^5$  jelentése hidrogénatom, egy megfelelő bázissal, ilyenek például az alkálifém-hidroxidok vagy -karbonátok, az alkáliföldfém-oxidok, az ammónia vagy különböző aminok, alkalmas oldószerben, alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók esetében előnyösen vízben, aminsók esetében pedig izopropil-alkoholban vagy vízben reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületekből, amelyek képletében  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $Y^1$  jelentése hidrogénatom, sókat képezhetünk avégett, hogy így gyógyszerként hasznosítható hatóanyagot állítsunk elő, de sókat képezhetünk egy (I) általános képletű savból olyan céllal is, hogy a szakemberek körében jól ismert technikát alkalmazva kihasználjuk a sók, illetve a sav vízben, valamint szerves oldószerekben megmutakozó oldhatósági különbségeit, és ilyen módon tisztítsuk a vegyületet. Az eredeti sav ismert módon, például valamilyen ásványi savval, így híg sósavval, vagy valamilyen szerves savval, így ecetsavval visszanyerhető a sóból.

A szakterület művelői számára világos, hogy az (I) általános képletű vegyületek ismert eljárások segítségével vagy azok adaptációjával a már említett izomerjeikre választhatók szét. Így például a diasztereomereket kromatográfias eljárásokkal, azaz oldatból vagy gőzfázisból megfelelő adszorbenzen végbemenő szelektív adszorpcióval, míg azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az enantiomerjeit, amelyek képletében  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $R^5$

jelentése hidrogénatom, valamilyen optikailag aktív bázissal sóit képezve, majd a kapott diasztereomer sópárokat ismert módon, például alkalmas oldószerben frakcionált kristályosítással elkülönítve, választhatjuk szét. Ez utóbbi esetben az elválasztást követően a sókat külön-külön alakítjuk vissza a megfelelő enantiomer savakká.

Az (V) általános képletű vegyületeket ismert eljárásokkal, vagy ismert eljárások adaptálásával állíthatjuk elő, amint azt később a hivatkozási példákban bemutatjuk.

Az „ismert eljárás” kifejezés itt a leírásban olyan eljárásokra vonatkozik, amelyeket korábban már alkalmaztak vagy a szakirodalomban megtalálhatók. Az (V) általános képletű vegyületeket – a képletben A,  $R^7$  és X a korábban megadott jelentésűek – például egy (XI) általános képletű vegyület – a képletben A és X jelentése a fenti – és egy (XII) általános képletű vegyületből –  $R^8$  jelentése az előzőekben megadott – két ekvivalens erős bázis, például nátrium-hidrid és/vagy butil-lítium hatására, in situ keletkező dianion megfelelő oldószerben, például tetrahydrofuránban,  $-50$  és  $0$  °C közötti hőmérsékleten történő reagáltatásával állíthatjuk elő.

A (XI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A és X az előzőekben megadott jelentésűek, előállíthatjuk

a) egy (XIII) általános képletű vegyület – a képletben A és X jelentése a korábban megadott- oxidációjával, amikor is a reakciókörülmények azonosak azzal, amelyeket korábban azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az oxidatív úton történő előállításuk során ismertettünk, amelyek képletében  $Y^1$  karbonilcsoportot jelent; vagy

b) egy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben A és X jelentése a korábban megadott,  $Z^2$  pedig halogénatomot jelent – például trialkil-ön-hidriddel, valamilyen alkalmas katalizátor, például tetrakis(triaryl-foszfin)-palládium(0) jelenlétében, megfelelő oldószerben, például toluolban,  $0$  és  $40$  °C közötti hőmérsékleten kivitelezett redukciójával.

A (XIII) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A és X a korábban megadott jelentésűek, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben A, X és  $Z^2$  jelentése a fenti – például nátrium-(tetrahidrido-borát)-tal, vagy előnyösen lítium-(tetrahidrido-borát)-tal, alkalmas oldószerben, például tetrahydrofuránban,  $0$  és  $50$  °C közötti hőmérsékleten redukálunk.

Egy (XIV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A, X és  $Z^2$  az előzőekben megadott jelentésűek, a megfelelő (XV) általános képletű vegyületből – a képletben A és X jelentése a fentiekben meghatározottal azonos – állíthatunk elő, ha azt tetszés szerint valamilyen oldószerben, például toluolban, vagy anélkül,  $20$  és  $100$  °C közötti hőmérsékleten szulfinil-kloriddal reagáltatjuk.

A (XV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A és X az előzőekben meghatározott jelentésűek, előállíthatók a megfelelő (XVI) általános képletű vegyület – a képletben A és X a korábban megadott jelentésű,  $R^{12}$  pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – hidrolízisével, amit például tömény, vízmentes ecetsav és tömény sósav elegyével,  $50$  és  $110$  °C közötti hőmérsékleten végezhetünk.

A (XVI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése vinilencsoport, míg A és  $R^{12}$

jelentése a korábban megadott, egy (XVII) általános képletű vegyületből – A jelentése az előzőekben megadott – Wittig-reakcióval vagy annak valamilyen változatával állíthatjuk elő, miszerint úgy járunk el, hogy  $-20$  és  $50$  °C közötti hőmérsékleten, alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban, valamilyen erős bázissal, például nátrium-hidriddel trialkil-foszfono-acetát aniont képzünk, és azt reagáltatjuk az aldehiddel.

A (XVI) általános képletű vegyületek közül azokat, amelyek képletében X etilénsoportot jelent, és A, valamint  $R^{12}$  a korábban megadott jelentésűek, a megfelelő (XVI) általános képletű vegyületek – a képletben X jelentése vinilénsoport – katalitikus redukciójával állíthatjuk elő, melynek során ugyanolyan reakciókörülményeket alkalmazunk, mint azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek a katalitikus redukciójával történő előállításánál, amelyeknek képletében X jelentése etilénsoport.

Egy (XVII) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése a korábban megadott, a megfelelő (XVIII) általános képletű vegyület – a képletben A jelentése a fentivel megegyező – oxidációjával állíthatunk elő. Az oxidálást például piridinium-(klór-kromát)-tal, alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban,  $0$  és  $40$  °C közötti hőmérsékleten végezhetjük.

A (XVIII) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A az előzőekben megadott jelentésű, egy (XIX) általános képletű vegyületek – a képletben A és  $Z^2$  az előzőekben megadott jelentésűek – a (XIII) általános képletű vegyületek előállításánál ismertetettkel azonos reakciókörülmények között kivitelezett redukciójával állíthatjuk elő.

A (XIX) általános képletű vegyületek – a képletben A és  $Z^2$  a korábban megadott jelentésűek – előállítása során egy (XX) általános képletű vegyületből – ahol A jelentése a fenti – kiindulva úgy járunk el, amint azt már ismertettük a (XIV) általános képletű vegyületek előállításánál.

Azokat a (XX) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A jelentése az előzőekben meghatározottal azonos, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXI) általános képletű vegyületet egy (XXII) általános képletű vegyülettel – a képletekben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^4$  a korábban megadott jelentésűek –  $50$  és  $180$  °C közötti hőmérsékleten, adott esetben nyomás alatt, tetszés szerint valamilyen oldószerben, például etanolban vagy butanolban, illetve anélkül, kondenzálunk.

A (XXI) általános képletű vegyületeket – a képletben  $R^1$  és  $R^4$  az előzőekben megadott jelentésűek – egy (XXIII) általános képletű vegyület – a képletben  $R^1$  és  $R^4$  jelentése a fenti,  $R^{13}$  pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – például tömény, vízmentes ecetsav és tömény sósav elegyében,  $50$  és  $110$  °C közötti hőmérsékleten kivitelezett hidrolízisével, dekarboxilezésével és dehidratálásával állíthatjuk elő.

A (XXIII) általános képletű vegyületek, amelyek képletében  $R^1$ ,  $R^4$  és  $R^{13}$  meghatározása az előző, előállíthatók olyan módon, hogy egy (XXIV) és egy (XXV) általános képletű vegyületet – a képletekben  $R^1$ ,  $R^4$  és  $R^{13}$  az előzőekben megadott jelentésűek,  $Z^3$  pedig halogénatomot jelent – valamilyen alkalmas bázis, például kálium-(terc-butilát) jelenlétében, megfelelő oldószerben, például etanolban, vagy kálium-karbonát jelenlétében acetonban,  $30$  és  $80$  °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk.

A (XXIV) általános képletű vegyületek – a képletben  $R^1$  és  $R^4$  az előzőekben megadott jelentésűek – ismert eljárásokkal, vagy ismert eljárások adaptálásával állíthatók elő.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek a gyógyszerkészítésben használatos hordozóanyagokkal vagy bevonatot képező anyagokkal összedolgozva legalább egy (I) általános képletű hatóanyagot, vagy annak valamely gyógyszerészetiileg elfogadható sóját tartalmazzák. Az orvosi gyakorlatban a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat alkalmazhatjuk parenterálisan, azaz az emésztőrendszer megkerülésével, például helyileg, ami elsősorban bizonyos gombás fertőzések kezelésére megfelelő, előnyösebb azonban a hatóanyagokat a végbélben keresztül, illetve még előnyösebb szájon át, azaz orálisan bejuttatni a szervezetbe.

Az orális alkalmazásra megfelelő szilárd gyógyszerformák közé tartoznak a préselt tabletták, a pirulák, por és granulátum. Ezekben a szilárd gyógyszerkészítményekben egy vagy több hatóanyag legalább egy közömbös hígítószerrel, például keményítővel, szacharózzal vagy laktózzal van összekeverve. Ezenkívül a készítmények inert hígítószereken kívül rendszerint más adalékokat is tartalmazhatnak, ilyen például a síkosítószerként használatos magnézium-sztearát.

Orális alkalmazásra előállíthatunk folyékony gyógyszerformákat is, például a gyógyszerészeti szokásos emulziót, oldatot, szuszpenziót vagy elixírt, amelyek a gyógyszerkészítéshez általánosan alkalmazott közömbös hígítószereket, például vizet vagy paraffinolajat tartalmazhatnak. Az inert hígítószereken kívül a készítmények összetevői között adott esetben hatásjavító adalékok is találhatóak, ilyenek például a nedvesítő- és szuszpendálószeres, az édesítőszerek, az ízjavító és illatanyagok, valamint a tartósítószeres. A találmány értelmében a hatóanyagot vagy hatóanyagokat hígító-, illetve kötőanyagokkal együtt, vagy azok nélkül, a szervezetben felszívódó anyagból, például zselatinból, készült kapszulába is tölthetjük orális alkalmazás céljából.

A találmány szerint parenterális alkalmazásra steril készítményeket, így vizes, vizes és szerves oldószeres, illetve szerves oldószeres oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat állíthatunk elő. Megfelelő szerves oldó-, illetve szuszpendálószeres például a propilén-glikol, polietilén-glikol, növényi olajok, így az olivaj, és az injekciószerű beadható szerves észterek, így az etil-oleát. A gyógyszerkészítmények ezenkívül hatásfokozó szereket, például tartósító-, nedvesítő-, stabilizáló-, emulgaló- és diszpergálószereket is tartalmazhatnak. A készítmények csírámentesítését például a baktériumokat visszatartó szűrőn történő szűréssel, sterilizálószeres hozzáadásával, besugárzással vagy hevítéssel végezhetjük. Az is lehetséges, hogy a hatóanyagokat steril, szilárd készítmény formájában szereljük ki, amelyet közvetlenül a felhasználás előtt oldunk fel steril vízben vagy valamilyen más, steril injekciós folyadékban.

A végbélben keresztül történő alkalmazáshoz – ismert módon – egy vagy több hatóanyagot vagy a megfelelő gyógyszerészetiileg elfogadható sókat tartalmazhó végbélkúpokat állítunk elő.

A találmány vonatkozik továbbá mindazon külsőleg, helyi használatra szánt gyógyszerformák előállítására, amelyek a hatóanyagot vagy hatóanyagokat kívánt esetben más, fent részletezett gyógyszerészeti segédanya-

gokkal együtt, növényi eredetű vagy más zsírokban, paraffinban vagy egyéb viaszokban, kencékben vagy krémekben oldva vagy szuszpendálva tartalmazzák.

A gyógyszerkészítmények hatóanyag-tartalma tág határok között változhat, azt szükséges csupán szem 5 előtt tartani, hogy biztosítva legyen a hatóanyag megfelelő adagolása. Nyilvánvaló azonban, hogy bármely gyógyszerformából egy egységnél többet is kaphat egy- 10 idejűleg a páciens. A dózis nagysága, a kezelés módja és időtartama függ az elérendő terápiás hatástól és a beteg állapotától, ezért azokat minden esetben az orvosnak kell meghatározni. Fejnőtteknél orális alkalmazás esetén a szokásos napi adagok általában testtömegkilogrammonként 0,1 és 50, előnyösen 0,2 és 8,5 mg között 15 vannak.

A helyi kezelésre használandó készítmények hatóanyag-tartalma általában legfeljebb 5, előnyösen 0,1 és 3,0 tömeg%, és rendes körülmények között naponta legfeljebb négyyszer szükséges a kezelést ismételni.

Az alábbi példákban néhány vegyület előállítására 20 kapsán bemutatjuk a találmány szerinti eljárást, továbbá hivatkozási példákban ismertetjük a közti-termékek előállítását.

A példák szövegében a magmágneses rezonancia- 25 spektrumokkal (NMR-spektrumok) kapcsolatban az alábbi rövidítésekkel használjuk: DMSO- $d_6$  = deuterált dimetil-szulfoxid; d = dublett; m = multipllett; s = szingulett; sept = szeptett; t = triplett; dd = kettős dublett; sz = széles. A kémiai eltolódások mértékét tetrametil- 30 -szilán belső standardra vonatkoztatva ppm egységekben adjuk meg.

#### 1. példa

##### Az A jelű vegyület előállítása

Az 1. hivatkozási példában (lásd később) megadottak 35 szerint előállított, 0,35 g (E)-etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin-3-il)-5-hidroxi-3-oxo-6-heptenoát]-ot feloldunk 15 ml metanolban, és 0 °C-on hozzáadunk 0,2 g nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd további 0,05 g 40 nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot adunk hozzá, és folytatjuk a keverést még 30 percig. A kapott, tiszta, sárga oldatot ezután 100 ml vízre öntjük, aminek következtében csapadék válik ki. Az elegyet háromszor 75 ml 45 dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, aminek eredményeként sárga, szilárd anyag formájában 0,35 g (E)-etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro- 50 -izokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]-ot kapunk.

#### 2. példa

##### A B és BA jelű vegyületek előállítása

0,35 g, az 1. példában leírtak szerint előállított (E)- 55 -etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]-ot feloldunk 15 ml metanolban, az oldatot 10 °C-ra hűtjük, és 10 perc alatt, csepenként hozzáadunk 0,17 g nátrium-hidroxidot 10 ml vízben oldva. A reakcióelegyet hagyjuk szobahő- 60 mérsékletre melegedni és ezen a hőfokon keverjük egy órát, majd szárazra pároljuk, és a szilárd anyag formájában visszamaradó nyers (E)-nátrium-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6- 65 -heptenoát]-ot feloldjuk 50 ml vízben. A vizes oldatot 20 ml dietil-éterrel mossuk, majd tömény ecetsavval pH 5-re savanyítjuk. A keletkezett sárga csapadékot

szűrjük, vízzel jól kimossuk. Az így kapott (E)-7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-hepténsav tömege 0,10 g, olvadáspontja 170 °C. A deuterált dimetil-szulfoxidban felvett NMR- 5 spektrum, mindenekelőtt a vinilcsoport egyik protonjának, és pedig a hidroxi-metil-csoporthoz képest geminális helyzetű protonjának jele azt mutatja, hogy a termék 10 eritro- és treo-diasztereomerek 2 : 1 arányú elegye.

#### 3. példa

##### A C jelű vegyület előállítása

0,1 g, a 2. példában leírtak szerint előállított (E)-7-(4- 15 -fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-hepténsavat, amely eritro- és treo-diasztereomerek 2 : 1 arányú elegye, 10 ml vízmentes toluolban, 2 csepp tömény, vízmentes ecetsav hozzáadása után 1 óra 20 hosszát visszacsépegő hűtő alatt forraljuk. Ezután további 15 ml toluolt és újabb 2 csepp tömény ecetsavat adunk az elegyhez, folytatjuk a forralást még 3,5 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban az eredeti térfogatának felére bepároljuk. A keletkezett fe- 25 hér csapadékot szűrjük és 40–60 °C forráspontú petrol-éterrel mossuk, aminek eredményeképpen 0,07 g, 190–193 °C-on olvadó (E)-6-[2-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetra- 30 hidro-2H-pirán-2-ont kapunk. Az elementáranalízis szerint a termék 0,75 mól vizet tartalmaz. A deuterált dimetil-szulfoxidban felvett NMR-spektrumból, minde- 35 nekelőtt a vinilcsoport egyik protonjának, és pedig a dihidroizokinolinil-csoporthoz képest geminális helyzetű protonjának jeléből megállapítható, hogy a termék 30 transz- és cisz-diasztereomerek 4 : 1 arányú elegye.

#### 4. példa

##### A D jelű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, azonban (E)- 35 -etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-5-hidroxi-3-oxo-6-heptenoát] helyett megfelelő mennyiségű, a 2. hivatkozási példában megadottak 40 szerint előállított (E)-etil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-6-heptenoát]-ból kiindulva állítunk elő (E)-etil-[7-[4-(4- 45 -fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]-ot, amely egy sárga olaj. Elementáranalízise: C = 69,1%, H = 7,0%, N = 2,76%; számított: C = 69,4%, H = 6,5%, N = 3,0%.

A deuterált kloroformban felvett NMR-spektrum, 50 mindenekelőtt a vinilcsoport egyik protonjának, és pedig a hidroxi-metil-csoporthoz képest geminális helyzetű protonjának jele azt mutatja, hogy a termék eritro- és 55 treo-diasztereomerek 1 : 1 arányú keveréke.

#### 5. példa

##### Az E jelű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakat követve, azonban (E)-etil-[7- 55 -(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát] helyett a 4. példában közölt eljárással előállított (E)-etil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi- 60 -6-heptenoát] eritro- és treo-diasztereomerjei 1 : 1 arányú elegyének megfelelő mennyiségéből kiindulva állítjuk elő az (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo- 65 1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-hepténsavat, amely egy gumyszerű, szilárd anyag.

A deuterált kloroformban felvett NMR-spektrum, de

mindenekelőtt a vinilcsoport egyik protonjának, és pedig a hidroxil-csoporttal képest geminális helyzetű protonjának jele mutatja, hogy a termék eritro- és treo-diasztereomerek 1 : 1 arányú elegyéből áll.

#### 6. példa

##### Az F jelű vegyület előállítása

0,18 g, a 4. példa szerinti (E)-etil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát] eritro- és treo-diasztereomerjei 1 : 1 arányú elegyének 10 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,77 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. 90 perc múlva az oldatot szárazra pároljuk, és a maradékról kétszer egymás után 20 ml etil-acetátot desztillálunk le egy rotációs bepárlókészülékben. A visszamaradó anyagot 25 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, majd szűrjük, aminek eredményeképpen halványsárga, szilárd anyag formájában, 0,18 g (E)-nátrium-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]-ot kapunk. A terméke elementár-analízise: C = 58,4%, H = 5,55%, N = 2,62%, H<sub>2</sub>O = 10,0%; a 3 mól kristályvizet tartalmazó termékre számított értékek: C = 58,25%, H = 6,06%, N = 2,72%, H<sub>2</sub>O = 10,49%.

#### 7. példa

##### A G jelű vegyület előállítása

0,35 g, az 5. példa szerinti eljárással kapott (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav eritro- és treo-diasztereomerjeinek 1 : 1 arányú elegyét feloldjuk 25 ml metilén-dikloridban, hozzáadunk 0,18 g diciklohexil-karbodiimidet és 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük az oldatot. Ezután 20 ml vizet adva az oldathoz folytatjuk a keverést még 30 percen át, majd a rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist 210 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, szárazra pároljuk, majd a párlási maradékot 10 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, és a nem oldódó anyagot kiszűrjük. Az éteres oldatot bepárolva halványsárga szilárd terméket kapunk, amelyet 10 ml, 60–80 °C forráspontú petroléterrel eldörzsölünk és szűrünk. Az így kapott (E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on halványsárga, szilárd anyag, amelynek tömege 0,21 g, olvadáspontja 151–154 °C.

Az NMR-spektrum, mindenekelőtt a tetrahidropirangyűrű oxocsoporttal szomszédos szénatomján található protonok jele mutatja, hogy a termék cisz- és transz-diasztereomerek 1 : 1 arányú elegye.

#### 8. példa

##### A H és L jelű vegyületek előállítása

a) A 3. hivatkozási példában leírtak szerint előállított, 116 mg trifenil-[[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-metil]-foszfónium-bromidot 3 ml vízmentes tetrahidrofuranban szuszpendálunk, majd a lombikot argongázzal átöblítjük, és az elegyet –25 °C-ra hűtve, egy részletben hozzáadunk 0,12 ml 1,55 M hexánsos butil-lítium-oldatot. A keletkezett sötétvörös oldatot –25 °C-on 30 percig keverjük, majd egyszerre hozzáadunk 50 mg, Rosen és munkatársai eljárásával [J. Org. Chem., 49: 3994–4003 (1984)] előállított metil-[3-0-[(terc-butil)-dimetil-szilil]-2,4-dideoxi-6-

-oxo-alfa-D-eritro-hexapiranozid]-ot 1,0 ml tetrahidrofuranban oldva. Az elegyet –25 °C-on 12 órán át keverjük, hozzáadunk 5 ml dietil-étert és szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd a nem oldódó anyagot kiszűrjük. A szűrletet bepárolva 110 mg halványsárga, félig szilárd terméket kapunk, amelyet szilikagélen, eluensként 10–20 térfogat%-os etil-acetát-hexán elegyet alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítunk. Ilyen módon szintelen olaj formájában 15 mg (2S,4R,6S)-(E)-4-[(terc-butil)-dimetil-szilil]-oxi-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-t kapunk.

b) 149 mg, a 8. példa a) pontjában leírtak szerint előállított (2S,4R,6S)-(E)-4-[(terc-butil)-dimetil-szilil]-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidropirán tömény ecetsav, tetrahidrofuran és víz 3 : 2 : 2 térfogatarányú elegyének 5 ml-ével készült oldatát argongáz atmoszférában, visszacsépegető hűtő alatt, 70 °C-on keverjük 3 óra hosszat. A keletkezett tiszta oldatot 50 ml dietil-éterrel meghígítjuk; mossuk 20 ml vízzel és kétszer 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítjuk, melynek során eluensként 0–50 térfogat% hexánt tartalmazó etil-acetát-hexán elegyet használunk. Fehér hab formájában 78 mg (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-t kapunk.

c) 162 mg, a 8. példa b) pontjában megadottak szerint előállított (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán, 1,5 g, celit hordozón hozzávetőlegesen 1,7 mmól/g ezüst-karbonátot tartalmazó reagens és 5 ml benzol elegyét fénytől védve, 80 °C-on keverjük 3 órán át. Ezután a reakcióelegyet 25 ml forró etil-acetáttal meghígítjuk és celit rétegen átszűrjük. A szűrőt 25 ml forró etil-acetáttal mossuk, és a szűrletet a mosófolyadékkal együtt szárazra pároljuk, aminek eredményeképpen 130 mg halvány narancsszínű olajat kapunk. Ezt az olajat szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítjuk, melynek során az eluálást 0-tól 10 térfogat%-ig növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó dietil-éter-etil-acetát eleggyel végezzük. Ilyen módon homokszínű por formájában 56 mg (4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 200–202 °C.

NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): –1,24 & 1,60 (2H, 2m), 1,66 (6H, d, J = 6Hz), 1,93 (1H, szd), 2,64 (2H, m), 4,16 (1H, szm), 4,63 (1H, m, J = 6Hz), 5,13 (1H, m), 5,49 (1H, dd, J = 16Hz, 5Hz), 6,41 (1H, dd, J = 16Hz, 4Hz), 7,00–7,20 (5H, m), 7,40–7,58 (2H, m), 8,45 (1H, m).

#### 9. példa

##### Az I jelű vegyület előállítása

0,2 g, a 4. hivatkozási példában leírtak szerint előállított (2R,4R,6S)- és (2S,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán elegyet és 5,5 g, celit hordozón, grammonként hozzávetőlegesen 1,7 mmól ezüst-karbonátot tartalmazó reagenst

75 ml toluolban, fénytől védve, 80 °C-on keverünk 3 órán át, miközben gyenge vákuummal az elegyet forrásban tartjuk, és azeotróp desztillációval a keletkező vizet eltávolítjuk. A reakcióelegyet ezután celit rétegen megsűrjük, a szűrőt kétszer 75 ml forró etil-acetáttal mosuk, és a szűrlettel egyesített mosófolyadékot szárazra pároljuk. A kapott sárga olajat dietil-éterrel eldörzsölve, barna, szilárd anyag formájában (4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 207–209 °C. NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): -1,25 & 1,68 (2H, m), 1,48 (6H, d, J = 7Hz), 2,40 (1H, szd), 2,56 (2H, m), 3,47 (1H, sept, J = 7Hz), 4,18 (1H, m), 5,1 (1H, m), 5,58 (1H, dd, J = 16Hz; 5Hz), 6,08 (1H, dd, J = 16Hz, 1,5Hz), 7,06–7,12 (4H, m), 7,5 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,03 (1H, m), 8,46 (1H, m).

#### 10. példa

##### A J jelű vegyület előállítás

0,5 g, a 8. példában közöltek szerint előállított (4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on 400 ml metanolos oldatát fénytől védve, nitrogéngáz atmoszférában, visszacsapó hűtő alatt forraljuk 4 órán át. Ezután az elegyet 72 óra hosszat állni hagyjuk, majd szűrjük és bepároljuk, aminek eredményeképpen halványsárga olajat kapunk. Vákuumban, 0,8 Hgmm nyomáson, 40 °C-on az oldószer utolsó nyomait is eltávolítva, hab formájában kapjuk a (3R,5S)-(E)-metil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]-ot. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>): -0,98–1,30 (2H, m), 1,67 (6H, d, J = 8Hz), 2,41 (2H, m), 3,57 (1H, s), 3,72 (1H, szs), 3,76 (3H, s), 4,08 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,69 (1H, sept, J = 8Hz), 5,45 (1H, dd, J = 16Hz, 6Hz), 6,33 (1H, dd, J = 16Hz, 1,5Hz), 6,97–7,56 (7H, m), 8,45 (1H, m).

#### 11. példa

##### A K jelű vegyület előállítás

1,6 g, a 10. példa szerinti eljárással előállított (3R,5S)-(E)-metil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]-ot feloldunk 160 ml metilén-dikloridban, és az oldatot fénytől védve, argongáz alatt, szobahőmérsékleten keverjük. Ezután részletekben 3 óra alatt négyszer 4 g mangán(IV)-oxidot adunk az oldathoz, és folytatjuk a keverést további 17 óra hosszat. A reakcióelegyet kovaföldön átsűrjük, a szűrőt kétszer 50 ml metilén-dikloriddal mossuk, és a szűrletet a mosófolyadékkal egyesítve bepároljuk. Az így kapott sűrű, narancsszínű mézgzát szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként dietil-étert használva. A tisztított (3R)-(E)-metil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3-hidroxi-5-oxi-6-heptenoát] sárga hab, amelynek NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): -1,70 (6H, d, J = 8Hz), 2,47 (2H, d, J = 6Hz), 2,58 (2H, m), 3,30 (1H, d, J = 4Hz), 3,76 (3H, s), 4,28–4,58 (2H, m és sept), 5,99 (1H, d, J = 16Hz), 6,97–7,59 (8H, m), 8,43 (1H, m)].

#### 12. példa

##### Az M jelű vegyület előállítás

a) 8,2 g a 4. hivatkozási példa szerinti eljárással

előállított trifenil-[[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-metil]-foszfónium-bromidot 300 ml vízmentes tetrahydrofuranban szuszpendálunk, a lombikot argongázzal átöblítjük, és a szuszpenziót 0 °C-ra lehűtve, 10 perc alatt hozzácsapjuk 42,5 ml 0,3 M lítium-(diizopropil-amid) tetrahydrofuranos oldatot. A keletkezett mélyvörös színű oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 perc alatt hozzáadunk 3,5 g metil-[3-0-[(terc-butil)-dimetil-szilil]-2,4-dideoxi-6-oxo-alfa-D-hexapiranozid]-ot 20 ml tetrahydrofuranban oldva, és folytatjuk a keverést szobahőmérsékleten még 18 órán át. A reakcióelegyhez 100 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatot, 400 ml dietil-étert és 100 ml vizet adunk, és elválasztás után a vizes fázist még 150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumot mossuk 200 ml vízzel, és 200 ml sóoldattal, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk, aminek eredményeképpen barna olaj marad vissza. A párlási maradékot 50 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, a fehér, szilárd anyagot félretesszük és az oldatot bepároljuk, aminek eredményeként sűrű, barna olajként kapjuk a nyers (2S,4R,6S)-(E)-4-[(terc-butil)-dimetil-szilil]-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin-3-il]-vinil]-2-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán.

b) 1000 ml 3 : 2 : 2 térfogatarányú ecetsav-tetrahydrofuran-víz elegyben feloldunk 12 g nyers (2S,4R,6S)-(E)-4-[(terc-butil)-dimetil-szilil]-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán, és az oldatot argongáz alatt keverjük 70 °C-on, 4 órán át. A reakcióelegyet ezután 200 ml dietil-éterrel meghígítjük, 800 ml vízzel mossuk, és a vizes fázist még kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumot mossuk kétszer 200 ml vízzel, négyszer 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd még 150 ml vízzel, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítjuk, melynek során az eluálást dietil-éterrel végezzük. Ilyen módon fehér hab formájában (2R,4R,6S)- és (2S,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán elegyét kapjuk, amelynek tömege 1,9 g.

#### 13. példa

##### Az N-től AG-ig terjedő jelzéssel ellátott vegyületek előállítás

A hivatkozási példák szerinti eljárással előállított, megfelelő kiindulási anyagokból, az előző példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő a következő vegyületeket:

(4R,6S)-(E)-4-Hidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 202–203 °C;

$[\alpha]_D^{26} = +29^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): [1,38–1,79 (2H, m), 1,48 (6H, d, J = 8Hz), 2,39–2,63 (2H, m), 2,66 (1H, d, J = 3Hz), 3,54 (1H, sept, J = 8Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (1H, m), 5,07 (1H, m), 5,58 (1H, dd, J = 16Hz és J = 6Hz), 6,09 (1H, d, J = 16Hz), 6,99 (4H, m), 7,48 (1H, t, J = 8Hz), 7,68 (1H, dt, J = 8Hz és J = 1,5Hz), 8,02 (1H, d, J = 8Hz), 8,47 (1H, dd, J = 8Hz és J = 1,5Hz)];

(2RS,4R,6S)-(E)-2,4-Dihidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-

-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

(4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 163–164 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 1,28–1,56 (1H, m), 1,48 (6H, d, J = 8Hz), 1,62–1,78 (1H, m), 2,25 (1H, sz), 2,30 (3H, s), 2,48–2,70 (2H, m), 3,54 (1H, sept, J = 8Hz), 4,17 (1H, m), 5,11 (1H, m), 5,61 (1H, dd, J = 16Hz and J = 6Hz), 6,11 (1H, szd, J = 16Hz), 6,86–7,14 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 8Hz), 7,69 (1H, dt, J = 8Hz és J = 1,5Hz), 8,03 (1H, d, J = 8Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8Hz és J = 1,5Hz);

(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-3-metil-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán, amelynek olvadáspontja 200–202 °C.

(4R,6S)-(E)-6-[2-[4-izopropil-2-(4-klór-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2-H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 194–196 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +23,8^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (6H, d, J = 8Hz), 1,35 (1H, m), 1,68 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 5Hz), 2,76 (1H, szd, J = 3Hz), 3,52 (1H, sept, J = 8Hz), 4,11 (1H, m), 5,09 (1H, m), 5,59 (1H, dd, J = 16Hz és J = 6Hz), 6,11 (1H, dd, J = 16Hz és J = 2Hz), 7,09 (2H, m), 7,37–7,57 (3H, m), 7,70 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 8Hz), 8,46 (1H, m);

(2RS,4R,6S)-(E)-2,4-Dihidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(4-klór-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

(4R,6S)-(E)-4-Hidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(3,5-dimetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 181–185 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +30,8^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 1,38–1,55 (1H, m), 1,48 (6H, d, J = 8Hz), 1,59–1,68 (1H, m), 2,17 (1H, d, J = 4Hz), 2,32 (6H, s), 2,53 (2H, m), 3,53 (1H, sept, J = 8Hz), 4,01 (1H, m), 5,09 (1H, m), 5,59 (1H, dd, J = 16Hz és J = 5Hz), 6,11 (1H, dd, J = 16Hz és J = 1,5Hz), 6,78 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,68 (1H, m), 80,2 (1H, d, J = 8Hz), 8,49 (1H, m);

(2RS,4R,6S)-(E)-2,4-Dihidroxi-6-[2-[4-izopropil-2-(3,5-dimetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

(4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-metil-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 180–182 °C.

(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

(4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(Ciklopropil-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 197–198 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +29,4^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 0,51 (4H, m), 1,22 (2H, m), 1,63 (1H, m), 2,64 (2H, m), 2,86 (1H, d, J = 4Hz), 4,10 (2H, d, J = 7Hz), 4,20 (1H, m), 5,14 (1H, m), 5,50 (1H, dd, J = 16Hz és J = 6Hz), 6,48 (1H, dd, J = 16Hz és J = 1,5Hz), 7,13 (5H, m), 7,50 (2H, m), 8,45 (1H, m); (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(Ciklopropil-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán, amelynek olvadáspontja 198–201 °C.

(4R,6S)-(E)-6-[2-(2-Ciklohexil-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 150–151 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +15,1^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

5 NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 1,04–1,50 (3H, m), 1,41 (6H, d, J = 8Hz), 1,5–1,76 (3H, m), 1,76–2,02 (3H, m), 2,19 (1H, m), 2,60–2,90 (5H, m), 3,42 (1H, sept, J = 8Hz), 4,04 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,49 (1H, m), 5,80 (1H, dd, J = 16Hz és J = 6Hz), 6,76 (1H, dd, J = 16Hz és J = 1,5Hz), 7,43 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8Hz), 8,42 (1H, m);

(2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(Ciklohexil-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

15 (4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(Ciklohexil-metil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 141–142 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +7,8^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

20 NMR-spektruma: (CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (6H, d, J = 8Hz), 0,98–2,12 (13H, m), 2,26 (1H, m), 2,83 (2H, m), 3,50 (1H, sept, J = 8Hz), 3,96 (2H, m), 4,53 (1H, m), 5,49 (1H, m), 5,86 (1H, dd, J = 16Hz és J = 6Hz), 6,70 (1H, dd, J = 16Hz és J = 1,5Hz), 7,48 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 8Hz), 8,48 (1H, m);

25 (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(Ciklohexil-metil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

(4R,6R)-(E)-6-[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on, amelynek olvadáspontja 207–209 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -54^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

35 NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 1,16 (1H, m), 1,68 (6H, d, J = 8Hz), 1,88 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J = 17Hz és J = 8Hz), 2,58 (1H, d, J = 5Hz), 2,90 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,63 (2H, m), 5,50 (1H, dd, J = 16Hz és J = 6Hz), 6,41 (1H, dd, J = 16Hz), 6,98–7,25 (5H, m), 7,49 (2H, m), 8,42 (1H, m);

(2RS,4R,6R)-(E)-6-[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán.

(3R,5S)-(E)-Nátrium-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát], amelynek olvadáspontja 244–252 °C, bomlás közben; az elementáranalízis szerint a vegyület 1 mól vizet tartalmaz.

45 (3R,5S)-(E)-Nátrium-[7-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoát], amelynek olvadáspontja 284–286 °C, bomlás közben; az elementáranalízis szerint a vegyület 0,5 mól vizet tartalmaz.

#### 14. példa

##### Az AH és AI jelű vegyületek előállítására

0,6 g (4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-ont feloldunk 20 ml metilén-dikloridban és 5%-os csontszén palládiumkatalizátor jelenlétében, légköri nyomáson, 36 órán át hidrogénezzük. Az oldatot ezután 100 ml metilén-diklorid megfűtjük és a katalizátor eltávolítása végett kovaföldön átszűrjük. A szűrletet bepárololva mézga marad vissza, amelyet szilikagélén, eluensként etil-acetátot alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítunk. A kapott fehér szilárd terméket ciklohexán és metil-diklorid elegyből kristályosítjuk át. Az ilyen módon tisztított

(4R,6R)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on fehér, szilárd anyag, amelynek olvadáspontja 192–193 °C.

NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O): 1,20–1,88 (10H, m), 2,30–2,89 (4H, m), 3,46 (1H, sept, J = 8Hz), 4,26 (1H, m), 4,40 (1H, m), 7,24 (4H, m), 7,47 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 8Hz), 8,44 (1H, m)].

A fent leírtakkal azonos módon eljárva állítunk elő (4R,6R)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-ont, amely fehér, szilárd, 160–162 °C-on olvadó anyag.  $[\alpha]_D^{25} = 2^\circ$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 1,41–2,16 (11H, m), 2,26–2,84 (4H, m), 4,31 (1H, m), 4,54 (2H, m), 6,81 (1H, m), 7,22 (4H, m), 7,43 (2H, m), 8,39 (1H, m)].

### 15. példa

#### Gyógyszerkészítmény előállítás

A szokásos módon előkészített keveréket 2-es méretű zselatinkapszulákba töltjük, amelyek mindegyike az alábbi összetevőket tartalmazza:

(4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-i-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on 20 mg  
laktóz 100 mg  
keményítő 60 mg  
dextrin 40 mg  
magnézium-sztearát 1 mg

A hatóanyag megfelelő mennyiségű bármely más (I) általános képletű vegyülettel helyettesíthető.

#### 1. hivatkozási példa

a) 5,96 g, F. Duro és mások eljárásával (II. Farmaco Ed. Sci., 36 : 400) előállított 4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-kloridot 120 ml vízmentes tetrahydrofuranban szuszpendálunk, és keverés közben, részletekben 1,68 g nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten folytatjuk a keverést 4 óra hosszáig. Ezután további 0,4 g nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot adunk az elegyhez, és újabb 30 percen át keverjük. Cseppenként beadagolunk 60 ml 2 n sósavat, majd azután 80 ml vizet adunk a reakcióelegyhez, és 200 ml dietil-éterrel összerázzuk. A szerves fázist elválasztjuk és mossuk kétszer 80 ml vízzel, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttól átkristályosítva, 159–161 °C olvadáspontú, fehér kristályok formájában 3,5 g 4-fenil-3-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint kapunk.

b) 23,36 g piridinium-(klór-kromát) 250 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához keverés közben 19,1 g, 1000 ml metilén-dikloridban szuszpendált 4-fenil-3-(hidroximetil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint adunk, az elegyet még 1,75 órán át hagyjuk keveredni, majd meghígítjuk 3000 ml dietil-éterrel és újabb 20 percig keverjük. A reakcióelegyet kovaföldből átszűrjük, a szűrőt 1000 ml dietil-éterrel átmoszuk, majd a szűrletet és a mosófolyadékot egyesítve még egyszer szűrjük, ezúttal mintegy 7,5 cm vastag szilikagél rétegen. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttól átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 181–182 °C-on olvadó, fehér kristályok formájában 13,22 g 4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-kloridot kapunk.

c) 0,564 g, 80%-os, ásványolajban diszpergált ná-

rium-hidridet 70 ml vízmentes tetrahydrofuranban szuszpendálunk, a szuszpenziót argongáz atmoszférában lehűtjük –12 °C-ra, és keverés közben, cseppenként, mintegy 15 perc alatt hozzáadunk 4,18 g dietil-[[[etoxi-karbonil)-metil]-foszfonát]-ot. A reakcióelegyet 1 óra hosszat 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük, miközben éles, tiszta oldat keletkezik. Az oldatot lehűtjük –10 °C-ra, és 20 perc alatt hozzácsepegtetjük 2,8 g 4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-kloridot. Az oldatot 40 ml vízmentes tetrahydrofuranal készített oldatát. –10 °C-on 2,5 órát keverjük az elegyet, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 15 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist extraháljuk kétszer 25 ml dietil-éterrel, az egyesített szerves fázist mossuk kétszer 25 ml vízzel, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot etil-acetáttól átkristályosítva 3,5 g (E)-etil-[3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-akrilát]-ot kapunk, amelynek olvadáspontja 163–165 °C.

d) 4,0 g (E)-etil-[3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-akrilát], 50 ml tömény ecetsav és 50 ml tömény sósav elegyét 2 órán át visszacsépegező hűtő alatt forraljuk, majd ráöntjük 100 g jég-víz keverékre. A keletkezett fehér csapadékot szűrjük és etanolból átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 266–268 °C olvadáspontú, fehér kristályok formájában 2,8 g (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-akrilsavat kapunk.

e) 0,92 (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-akrilsav és 15 ml szulfonil-klorid elegyét 4 órán át visszacsépegező hűtő alatt forraljuk. A felesleges szulfonil-kloridot ledesztilláljuk, és a visszamaradó, sárga, szilárd anyagot 40–60 °C forráspontú petroléterrel mossuk. Az így kapott (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-akrilóil-klorid tömege 1,0 g, olvadáspontja 213–215 °C.

f) 2,0 g (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-akrilóil-kloridot 50 ml vízmentes tetrahydrofuranban szuszpendálunk, keverés közben 0,25 g nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot adunk hozzá és szobahőmérsékleten folytatjuk a keverést 12 órán át. További 0,1 g nátrium-(tetrahidrido-borát) hozzáadása után újabb 18 órát keverjük az elegyet, majd még egyszer hozzáadunk 0,1 g nátrium-(tetrahidrido-borát)-ot és még két óra hosszáig keverjük. Ezután kevés 2 n sósavat adunk óvatosan az elegyhez, majd 50 ml dietil-éterrel meghígítjuk és 30 ml vízzel összerázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist extraháljuk kétszer 50 ml dietil-éterrel, és az egyesített szerves fázist mossuk 50 ml vízzel, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. 2,0 g sárga, szilárd anyag marad vissza, amelyet szilikagélben eluensként etil-acetátot alkalmazva flash-kromatográfiával tisztítunk. Az így tisztított terméket etil-acetáttól átkristályosítva, 0,3 g (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-2-propén-1-olt kapunk fehér, 209 °C-on olvadó kristályok formájában.

g) 0,4 g (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-2-propén-1-ol 125 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatához nitrogéngáz atmoszférában 1,8 g aktivált mangán(IV)-oxidot adunk, és 4 óra hosszat keverjük. Ezután a mangán(IV)-oxidot kiszűrjük, és 15 perc alatt négyszer 100 ml dietil-éterrel alaposan kimoszuk. Az egyesített dietil-éteres oldatot bepárolva 0,34 g

(E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-propenal kapunk sárga, 228 °C olvadáspontú, szilárd anyag formájában.

h) 0,079 g 80%-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidridet nitrogéngáz alatt 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk, lehűtjük a szuszpenziót –10 °C-ra, és keverés közben 5 perc alatt hozzácepegtünk 0,312 g etil-acetoacetátot. 30 percig keverjük az elegyet, majd 5 perc alatt beadagolunk 1,0 ml 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot, miközben a hőmérsékletet –10 °C-on tartjuk, és ezen a hőmérsékleten folytatjuk a keverést még 20 percen át. Ezután továbbra is –10 °C-on tartva a reakcióelegyet, 15 perc alatt, cseppenként hozzáadjuk 0,34 g (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-propenal 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, és folytatjuk a keverést még 2 óra hosszat. A keletkezett vörösbarna oldathoz ezután 15 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk és 75 ml dietil-éter, valamint 50 ml víz keverékére öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 50 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist mossuk háromszor egymás után 50–50 ml vízzel, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó sárga, szilárd anyagot szilikagélen, eluensként etil-acetátot alkalmazva, flash-kromatográfiával tisztítjuk, aminek eredményeképpen 0,35 g, 148–149 °C-on olvadó, sárga terméket, (E)-etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-5-hidroxi-3-oxo-6-heptenoát]-ot kapunk.

## 2. hivatkozási példa

a) 4,9 g 2-(4-fluor-benzoil)-benzoesav és 100 ml terc-butil-alkohol elegyéhez 2,24 g kálium-(terc-butilát)-ot adunk, és szobahőmérsékleten keverjük 15 percig. Ezután az oldószert rotációs bepárolókészüléken ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 200 ml etanolban, hozzáadunk 4,8 g dietil-(brom-malonát)-ot és 18 órán át visszacepegező hűtő alatt forraljuk az elegyet, majd szárazra pároljuk. A maradék 100 ml vízzel eldörzsölve fehér, szilárd terméké esik szét, amelyet szűrünk, szárítunk, majd végül 60–80 °C forráspontú petroléter és etil-acetát elegyéből átkristályosítunk. Így módon fehér, 102–104 °C-on olvadó kristályok formájában 3,85 g 3,3-bisz(etoxi-karbonil)-4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-3,4-dihidroizokumarint kapunk.

b) 3,85 g 3,3-bisz(etoxi-karbonil)-4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-3,4-dihidroizokumarin, 40 ml tömény ecetsav és 40 ml tömény sósav elegyét 2 órán át visszacepegező hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és 200 ml jeges vízre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük és vízzel mossuk, aminek eredményeképpen 2,65 g 4-(4-fluor-fenil)-izokumarin-3-karbonsavat kapunk. A termék fehér por, amelynek olvadáspontja 218–220 °C.

c) 59,8 g 4-(4-fluor-fenil)-izokumarin-3-karbonsav, 210 ml izopropil-amin és 610 ml etanol elegyét egy zárt, nyomásálló edényben 100 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán át. Az elegyet ezután szárazra pároljuk, a maradékot 500 ml vízben szuszpendáljuk és 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A két réteget elválasztjuk, a vizes fázist tömény sósavval pH 1-re savanyítjuk, és a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, majd vizes etanolból átkristályosítjuk. Az így kapott fehér, mikrokristályos 4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonsav tömege

51,3 g olvadáspontja 128–130 °C. Az elementáranalízis szerint a termék 1,3 mól vizet tartalmaz.

d) 4,9 g 4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonsav és 50 ml szulfonil-klorid elegyét 90 percen át visszacepegező hűtő alatt forraljuk, majd a szulfonil-klorid feleslegét vákuumban, 15 Hgmm nyomáson 40 °C-on ledesztilláljuk. A maradékhoz ezután még háromszor egymás után metilén-kloridot adunk, és minden alkalommal vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó 4,35 g fehér, szilárd anyag 4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-klorid, amelynek olvadáspontja 132–134 °C.

e-h) Az 1. hivatkozási példa a–d) pontjában ismertetett eljárást követve, azonban az a) pont szerinti eljárás kiindulási vegyületét, a 4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-kloridot megfelelő mennyiségű 4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-kloriddal helyettesítve állítjuk elő a következő vegyületeket:

e) 4-(4-fluor-fenil)-3-(hidroxi-metil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin, amelyet fehér, szilárd anyag formájában kapunk, és amelynek olvadáspontja 110 °C;

f) 4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbaldehid, amely halványsárga kristályos anyag, és amelynek olvadáspontja 185–187 °C;

g) (E)-etil-[3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-akrilát], amelyet fehér, szilárd anyag formájában kapunk, és amelynek olvadáspontja 99 °C;

h) (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-akrilsav, amelyet 233–234 °C-on olvadó, fehér szilárd anyag formájában kapunk.

i) 0,35 g (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-akrilsavat feloldunk 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban, hozzáadunk 0,26 ml oxalil-dikloridot, és 2 óra hosszat visszacepegező hűtő alatt forraljuk az elegyet. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó sárga, szilárd terméket 40–60 °C forráspontú petroléterrel mossuk. Halványsárga, szilárd anyag formájában kapjuk ilyen módon az (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-akrilóil-kloridot.

j) Az i) pont alatt leírtak szerint előállított (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-akrilóil-kloridot feloldjuk 10 ml vízmentes toluolban, a lombikot elárasztyjuk nitrogéngázzal, és hozzáadunk 58 mg tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(O) katalizátort. Ezután 5 perc alatt, cseppenként beadagolunk 0,27 ml tributil-ón-hidridet, és a keletkezett oldatot 90 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagélen, etil-acetátot használva eluensként, flash-kromatográfiával tisztítjuk. A tisztított terméket 60–80 °C forráspontú petroléterrel eldörzsölve, sárga, szilárd anyag formájában 100 mg (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-propenal kapunk, amelynek olvadáspontja 159–161 °C.

k) Az 1. hivatkozási példa h) pontjában leírtak szerint eljárva, azonban (E)-3-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-propenal helyett (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-propenal megfelelő mennyiségéből kiindulva állítunk elő (E)-etil-[7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-6-heptenoát]-ot, amelyet halványsárga olajként kapunk.

## 3. hivatkozási példa

a) 5,0 g, a 2. hivatkozási példa e) pontjában leírtak szerint előállított 4-(4-fluor-fenil)-3-(hidroximetil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint feloldunk 200 ml dietil-éterben, hozzáadunk 2,0 ml foszfor(III)-bromidot, 90 percen át visszacsépegő hűtő alatt forraljuk az elegyet, majd lehűtjük és 200 ml dietil-éterrel meghígítjuk. Az oldatot háromszor 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A párlási maradék 3-(bróm-metil)-4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin, amely fehér, szilárd anyag, tömege 5,8 g, olvadáspontja 116–119 °C.

b) 5,8 g 3-(bróm-metil)-4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint feloldunk 120 ml toluolban, hozzáadunk 1,4 g trifenil-foszfint, és az elegyet keverés közben 1 óra hosszat visszacsépegő hűtő alatt forraljuk, miközben fehér csapadék válik ki az oldatból. A csapadékot szűrjük és 60–80 °C forráspontú petrol-éterrel mossuk, aminek eredményeképpen 274 °C-on olvadó, fehér kristályok formájában 9,64 g trifenil-[[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-metil]-foszfónium-bromidot kapunk.

## 4. hivatkozási példa

a) 44,27 g 2-(2-metil-propionil)-benzoesav és 300 ml terc-butil-alkohol elegyéhez szobahőmérsékleten keverés közben, részletekben, 5 perc alatt beadagolunk 28,14 g kálium-(terc-butilát)-ot, az elegyet 10 percig keverjük, majd 10 perc alatt hozzácsépegtetünk 55,1 g dietil-(bróm-malonát)-ot, amelyet előzőleg 200 ml etanolban oldottunk. A reakcióelegyet keverés közben 18 óra hosszáig visszacsépegő hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot felvesszük 400 ml dietil-éterben és 400 ml vízzel mossuk. A vizes fázist még egyszer extraháljuk 200 ml dietil-éterrel, majd az egyesített szerves fázist mossuk 200 ml vízzel, 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és még 200 ml vízzel, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az ámbraszíni olaj formájában visszamaradó 76 g nyerste termék 3,3-bisz(etoxi-karbonil)-4-hidroxi-4-izopropil-3,4-dihidroizokumarin.

b) 76 g 3,3-bisz(etoxi-karbonil)-4-hidroxi-4-izopropil-3,4-dihidroizokumarin nyerste termék, 50 ml tömény ecetsav és 800 ml tömény sósav elegyét keverés közben, 18 órán át, visszacsépegő hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és 3500 ml jeges vízre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük és vízzel mossuk, majd az így kapott piszkosfehér, szilárd anyagot feloldjuk 40 g nátrium-hidrogén-karbonát 400 ml vízzel készült oldatában. Az oldatot 150 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd a vizes fázist tömény sósavval pH 1-re savanyítjuk. A keletkezett csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és 70 °C-on szárítjuk, aminek eredményeképpen fehér, szilárd anyag formájában 20,16 g 4-izopropil-izokumarin-3-karbonsavat kapunk. A termék NMR-spektruma (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,45 (6H, d, J = 8Hz); 3,85 (1H, sept, J = 8Hz); 7,6–8,4 (4H, m).

c) 24,68 g 4-izopropil-izokumarin-3-karbonsav és 74 ml 4-fluor-anilin elegyét argongáz atmoszférában 15 percig visszacsépegő hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és feloldjuk dietil-éterben. Az oldatot háromszor egymás után 300–300 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, az egyesített vizes fázist dietil-éterrel mossuk és 2 n sósavval pH 1-re savanyítjuk. A kivált csapadékot

szűrjük, vízzel mossuk és 100 °C-on szárítjuk, aminek eredményeképpen 276–277 °C-on bomlás közben olvadó, fehér, szilárd anyag formájában 25,2 g 2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonsavat kapunk.

d) 19,9 g 2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonsav és 213 ml szulfinil-klorid elegyét 90 percen át visszacsépegő hűtő alatt forraljuk, majd a felesleges szulfinil-kloridot vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó 21 g szürkészöld, szilárd anyag nyers 2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-klorid, amelynek olvadáspontja 113–115 °C.

e) 21 g nyers 2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-karbonil-kloridot feloldunk 300 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és keverés közben 26 ml 2,0 M tetrahidrofurános lítium-(tetrahidridoborát)-oldatot csépegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 18 órán át, majd előbb csépegtetünk 50 ml vizet, azután 500 ml dietil-étert és még 200 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk 200 ml vízzel és 200 ml sóoldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó sárga olajat 200 ml dietil-éter és 400 ml hexán forró elegyével eldörzsöljük, aminek eredményeképpen 157–158 °C-on olvadó, fehér, szilárd anyag formájában 13,7 g 2-(4-fluor-fenil)-3-(hidroximetil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint kapunk. A termék NMR-spektruma (CDCl<sub>3</sub>): 1,55 (7H, d, J = 8Hz), 3,65 (1H, sept, J = 8Hz), 4,4 (2H, s), 7,1–7,4 (4H, m), 7,5 (1H, t, J = 8Hz), 7,7 (1H, t, J = 8Hz), 8,04 (1H, d, J = 8Hz), 8,5 (1H, d, J = 8Hz).

f) A 3. hivatkozási példa a) pontjában megadott eljárást követve, azonban 4-(4-fluor-fenil)-3-(hidroximetil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin helyett megfelelő mennyiségű 2-(4-fluor-fenil)-3-(hidroximetil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolinból kiindulva állítunk elő 3-(bróm-metil)-2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint. A termék sárga, szilárd anyag, amelynek olvadáspontja 142–143 °C.

g) A 3. hivatkozási példa b) pontjában megadott eljárással, azonban 3-(bróm-metil)-4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin helyett megfelelő mennyiségű 3-(bróm-metil)-2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolinból kiindulva állítunk elő trifenil-[[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-metil]-foszfónium-bromidot. A termék baránsárga, szilárd anyag, amely 250–251 °C-on bomlás közben olvad.

h) 8,2 g [2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-metil-trifenil-foszfónium-bromidnak 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját keverés közben átöblítjük argonnal, lehűtjük 0 °C-ra és 10 perc alatt hozzácsépegtetünk 42,5 ml, 0,3 mólos, tetrahidrofurános lítium-diizopropilamid-oldatot. A kapott mélyvörös oldatot három óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 perc alatt hozzáadjuk 3,5 g metil-3-0-terc-butil-dimetil-sziliil)-2,3-didezoxi-6-oxo-alfa-D-eritro-hexapiranozid 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a kapott elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 100 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, 400 ml dietil-éterrel és 100 ml vízzel kezeljük, és a vizes fázist ismét 150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat 200 ml vízzel és

200 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott barna olajat 50 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, a fehér szilárd anyagot félretesszük, és az éteres fázis bepárlásával (2S,4R,6S)-(E)-4-(terc-butil-dimtil-szililoxi)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroziokinolin-3-il]-eten-1-il]-2-metoxi-tetrahidro-2H-piránt kapunk viszkózus barna olajként.

i) 12 g nyers (2S,4R,6S)-(E)-4-(terc-butil-dimtil-szilil-oxi)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin-3-il]-eten-1-il]-2-metoxi-tetrahidro-2H-piránnak jégcecel, tetrahidrofuran és víz 3 : 2 : 2 tf. arányú, 1000 ml-nyi elegyével készült oldatát argongáz alatt 4 óra hosszat 70 °C-on keverjük. A kapott oldatot 200 ml dietil-éterrel hígítjuk, és 800 ml vízzel mossuk. A vizes fázist 2 × 150 ml dietil-éterrel extraháljuk, és az egyesített éteres kivonatot 2 × 200 ml vízzel, 4 × 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot kovasavgélen dietil-éter eluenssel flash-kromatográfiával tisztítva (2R,4R,6S)- és (2S,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxil-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-eten-1-il]-tetrahidro-2H-pirán 1,9 g-nyi elegyét kapjuk fehér habként.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű izokinolinoszármazékok – a képletben

A jelentése egy (II) általános képletű csoport, ahol R<sup>1</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport és

R<sup>2</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkil-(1–4 szénatomos) alkilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése etilén- vagy vinilén-csoport; és

R<sup>3</sup> jelentése vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol

Y<sup>1</sup> karbonil- vagy hidroxil-metilén-csoport,

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

vagy egy (IV) általános képletű, lakton- vagy laktolgyűrűből származtatható csoport, ahol

Y<sup>2</sup> jelentése karbonil- vagy hidroxil-metilén-csoport –

és bázisokkal alkotott gyógyszerészetileg elfogadható sóik – ha R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom –, valamint izomereik és ezek elegyei előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

ha R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése hidroxil-metilén-csoport, A, R<sup>5</sup> és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor egy (V) általános képletű vegyületet – a képletben A és X jelentése a fenti, R<sup>7</sup> egy (VI) általános képletű csoportot szimbolizál, ahol R<sup>8</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – redukálunk; majd kívánt esetben

(i) ha az előállítandó vegyület képletében R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, és A, Y<sup>1</sup>, valamint X a tárgyi körben

megadott jelentésűek – beleértve a sókat is –, akkor a megfelelő (I) általános képletű észtert, vagyis ahol R<sup>5</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, hidrolizáljuk, és kívánt esetben az így kapott sót a reakcióelegy megsavanyításával a kívánt karbonsavvá – ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom – alakítjuk;

(ii) ha R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése karbonilcsoport, A, R<sup>5</sup> és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Y<sup>1</sup> hidroxil-metilén-csoportot jelent, oxidáljuk;

(iii) ha X jelentése etilén-csoport és A, valamint R<sup>3</sup> a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X vinilén-csoportot jelent, katalitikusan redukáljuk;

(iv) ha R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű, laktolgyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport, A és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol Y<sup>1</sup> hidroxil-metilén-csoportot, R<sup>5</sup> pedig hidrogénatomot jelent, ciklizálunk;

(v) ha R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű laktolgyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport, továbbá X jelentése vinilén-csoport, és A a tárgyi körben megadott jelentésű, akkor egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű, laktolgyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése hidroxil-metilén-csoport, szelektíven oxidálunk;

(vi) ha R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése hidroxil-metilén-csoport, R<sup>5</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, A és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű laktoszármazék – a képletben R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport – laktolgyűrűjét egy (X) általános képletű alkohollal – R<sup>12</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – alkoholízisnek alávetve felnyitjuk; és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű izokinolinon-származékot, ha a képletben R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, továbbá A és X a tárgyi körben megadott jelentésűek, bázissal gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk, illetve kívánt esetben egy kapott izomereget az egyes izomerekre szétválasztunk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése E-térállású vinilén-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű eritro-izomerek előállítására, amelyek képletében R<sup>3</sup> egy (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése hidroxil-metilén-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sup>3</sup> egy (IV) általános képletű csoportot jelent, ahol a laktol- vagy laktolgyűrű 4-helyzetű hidroxilcsoportja transz-állású a molekula többi részéhez viszonyítva, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő

kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

5. Az 1., 2. vagy 4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sup>3</sup> jelentése egy (4R,6S)-konfigurációjú (IV) általános képletű csoport, ha X vinilencsoportot jelent, illetve R<sup>3</sup> egy (4R,6S)-konfigurációjú (IV) általános képletű csoport, ha X jelentése etilencsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sup>1</sup> jelentése halogénatommal helyettesített vagy helyettesítetlen fenilcsoport, és R<sup>2</sup> jelentése 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, valamint ciklopropil-metil- vagy ciklohexil-metil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

7. Az 1. vagy 5. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek bázisokkal alkotott gyógyszerészeti elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületeként

A (E)-etil-[7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];

B (E)-7-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-hepténsav eritro- és treo-diasztereomerjeinek 2 : 1 arányú elegye;

BA a B vegyület nátriumsója;

C (E)-6-[2-(4-fenil-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on transz- és cisz-diasztereomerjeinek 4 : 1 arányú elegye;

D (E)-etil-[7-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát] eritro- és treo-diasztereomerjeinek 1 : 1 arányú elegye;

E (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-3,5-dihidro-6-hepténsav eritro- és treo-diasztereomerjeinek 4 : 1 arányú elegye;

F (E)-nátrium-[7-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát]

J (3R,5S)-(E)-metil-[7-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];

K (3R)-(E)-metil-[7-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3-hidroxi-5-oxo-6-heptenoát];

L (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

M (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

N (4R,6S)-(E)-4-hidroxi-6-[2-(4-izopropil-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

O (2RS,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxi-6-[2-(4-izopropil-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

P (4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(4-fluor-3-metil-fenil)-4-

-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

Q (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(4-fluor-3-metil-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

R (4RS,6S)-(E)-4-hidroxi-6-[2-(4-izopropil-2-(4-klór-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

S (2RS,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxi-6-[2-(4-izopropil-2-(4-klór-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

T (4R,6S)-(E)-4-hidroxi-6-[2-(4-izopropil-2-(3,5-dimetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

U (2RS,4R,6S)-(E)-2,4-dihidroxi-6-[2-(4-izopropil-2-(3,5-dimetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

V (4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(4-fluor-fenil)-4-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

W (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(4-fluor-fenil)-4-metil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

X (4RS,6S)-(E)-6-[2-(2-(ciklopropil-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

Y (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(ciklopropil-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

Z (4R,6S)-(E)-[2-(2-ciklohexil-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

AA (2RS,4R,6S)-(E)-C-[2-(2-ciklohexil-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

AB (4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(ciklohexil-metil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

AC (2RS,4R,6S)-(E)-6-[2-(2-(ciklohexil-metil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-tetrahidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

AD (4R,6R)-(E)-6-[2-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on;

AE (2RS,4R,6R)-(E)-6-[2-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-vinil]-2,4-dihidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán;

AF (3R,5S)-(E)-nátrium-[7-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];

AG (3R,5S)-(E)-nátrium-[7-(2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoát];

AH (4R,6R)-6-[2-(2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on; és

AI (4R,6R)-6-[2-(4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il)-etil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on

65 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindu-

lasi vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületként (E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületként (4R,6S)-(E)-6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületként (4R,6S)-(E)-6-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-1-oxo-1,2-dihidroizokinolin-3-il]-vinil]-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1989. 01. 26.)

12. Eljárás az (I) általános képletű izokinolinszármazékok – a képletben

A jelentése egy (II) általános képletű csoport, ahol

R<sup>1</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport és

R<sup>2</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése etilén- vagy vinilén-csoport; és

R<sup>3</sup> jelentése vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol

Y<sup>1</sup> karbonil- vagy hidroxi-metilén-csoport, R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

vagy egy (IV) általános képletű, lakton- vagy laktolgyűrűből származtatható csoport, ahol

Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport –

és bázisokkal alkotott gyógyszerészetileg elfogadható sóik – ha R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom –, valamint izomerjeik és ezek elegyei előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) ha R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése hidroxi-metilén-csoport, A, R<sup>5</sup> és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor egy (V) általános képletű vegyületet – a képletben A és X jelentése a fenti, R<sup>7</sup> egy (VI) általános képletű csoportot szimbolizál, ahol R<sup>8</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – redukálunk; vagy

b) ha R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport, továbbá X jelentése vinilén-csoport, és A a tárgyi körben megadott jelentésű, akkor egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű, laktolgyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése hidroxi-metilén-csoport, szelektíven oxidálunk; majd kívánt esetben

(i) ha az előállítandó vegyület képletében R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és A, Y<sup>1</sup>, valamint X a tárgyi körben megadott jelentésűek – beleértve a sókat is – akkor a megfelelő (I) általános képletű észtert, vagyis

ahol R<sup>5</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, hidrolizáljuk, és kívánt esetben az így kapott sót a reakcióelegy megsavanyításával a kívánt karbonsavvá – ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom – alakítjuk;

(ii) ha R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése karbonilcsoport, A, R<sup>5</sup> és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyek képletében Y<sup>1</sup> hidroxi-metilén-csoportot jelent, oxidáljuk;

(iii) ha X jelentése etilén-csoport, és A, valamint R<sup>3</sup> a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X vinilén-csoportot jelent, katalitikusan redukáljuk;

(iv) ha R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű, laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport, A és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol Y<sup>1</sup> hidroxi-metilén-csoportot, R<sup>5</sup> pedig hidrogénatomot jelent, ciklizálunk; és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű izokinolinon-származékokat, ha a képletben R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, továbbá A és X a tárgyi körben megadott jelentésűek, bázissal gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk, illetve kívánt esetben egy kapott izomeregyet az egyes izomerekre szétválasztunk. (Elsőbbsége: 1988. 01. 27.)

13. Eljárás az (I) általános képletű izokinolinszármazékok – a képletben

A jelentése egy (II) általános képletű csoport, ahol

R<sup>1</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport és

R<sup>2</sup> 1–5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

X jelentése etilén- vagy vinilén-csoport; és

R<sup>3</sup> jelentése vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol

Y<sup>1</sup> karbonil- vagy hidroxi-metilén-csoport, R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

vagy egy (IV) általános képletű, lakton- vagy laktolgyűrűből származtatható csoport, ahol

Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport –

és bázisokkal alkotott gyógyszerészetileg elfogadható sóik – ha R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom –, valamint izomerjeik és ezek elegyei előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) ha R<sup>3</sup> egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol Y<sup>1</sup> jelentése hidroxi-metilén-csoport, A, R<sup>5</sup> és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor egy (V) általános képletű vegyületet – a képletben A és X jelentése a fenti, R<sup>7</sup> egy (VI) általános képletű csoportot szimbolizál, ahol R<sup>8</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – redukálunk; vagy

b) ha R<sup>3</sup> egy olyan (IV) általános képletű laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol Y<sup>2</sup> jelentése karbonilcsoport, továbbá X jelentése vinilén-csoport, és A a tárgyi körben megadott jelentésű, akkor egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képleté-

ben  $R^3$  egy olyan (IV) általános képletű, laktolgyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol  $Y^2$  jelentése hidroximetilén-csoport, szelektíven oxidálunk; majd kívánt esetben

(i) ha az előállítandó vegyület képletében  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $R^5$  jelentése hidrogénatom, és A,  $Y^1$ , valamint X a tárgyi körben megadott jelentésűek – beleértve a sókat is –, akkor a megfelelő (I) általános képletű észtert, vagyis ahol  $R^5$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidrolizáljuk, és kívánt esetben az így kapott sót a reakcióelegy megszavanyításával a kívánt karbonsavvá – ahol  $R^5$  jelentése hidrogénatom – alakítjuk;

(ii) ha  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $Y^1$  jelentése karbonilcsoport, A,  $R^5$  és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  $Y^1$  hidroximetilén-csoportot jelent, oxidáljuk;

(iii) ha X jelentése etilén-csoport, és A, valamint  $R^3$  a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében X vinilén-csoportot jelent, katalitikusan redukáljuk;

(iv) ha  $R^3$  egy olyan (IV) általános képletű, laktongyűrűből származtatható csoportot jelent, ahol  $Y^2$  jelentése karbonilcsoport, A és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoport, ahol  $Y^1$  hidroximetilén-csoportot,  $R^5$  pedig hidrogénatomot jelent, ciklizálunk;

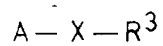
(v) ha  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $Y^1$  jelentése hidroximetilén-csoport,  $R^5$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, A és X pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, akkor a megfelelő (I) általános képletű laktoszarmazék – a képletben  $R^3$  egy olyan (IV) általános képletű csoportot jelent, ahol  $Y^2$  jelentése karbonilcsoport – laktongyűrűjét egy (X) általános képletű alkohollal –  $R^{12}$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport – alkoholízisnek alávetve felnyitjuk; és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű izokinolinon-szarmazékot, ha a képletben  $R^3$  egy olyan (III) általános képletű csoportot jelent, ahol  $R^5$  jelentése

hidrogénatom, továbbá A és X a tárgyi körben megadott jelentésűek, bázissal gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk, illetve kívánt esetben egy kapott izomerelegyet az egyes izomerekre szétválasztunk. (Elsősége: 1988. 08. 12.)

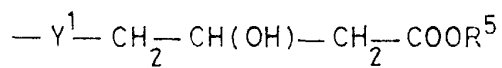
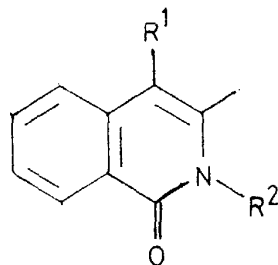
14. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű izokinolinszarmazékot – a képletben a szimbólumok az 1. igénypontban megadott jelentésűek –, beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat és izomereket is, mint hatóanyagot a gyógyszerek készítésénél általánosan alkalmazott hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva, a szokásos gyógyszerformák – ilyenek többek között a tableta, pirula, por, granulátum, emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup, elixír, végbélkúp és hasonlók – valamelyikévé átalakítjuk. (Elsősége: 1989. 01. 26.)

15. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 12. igénypont szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű izokinolinszarmazékot – a képletben a szimbólumok a 12. igénypontban megadott jelentésűek –, beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat és izomereket is, mint hatóanyagot a gyógyszerek készítésénél általánosan alkalmazott hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva, a szokásos gyógyszerformák – ilyenek többek között a tableta, pirula, por, granulátum, emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup, elixír, végbélkúp és hasonlók – valamelyikévé átalakítjuk. (Elsősége: 1988. 01. 27.)

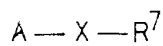
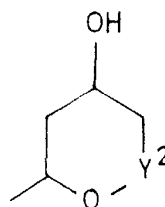
16. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 13. igénypont szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű izokinolinszarmazékot – a képletben a szimbólumok a 13. igénypontban megadott jelentésűek –, beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat és izomereket is, mint hatóanyagot a gyógyszerek készítésénél általánosan alkalmazott hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva, a szokásos gyógyszerformák – ilyenek többek között a tableta, pirula, por, granulátum, emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup, elixír, végbélkúp és hasonlók – valamelyikévé átalakítjuk. (Elsősége: 1988. 08. 12.)



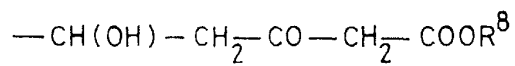
( I )



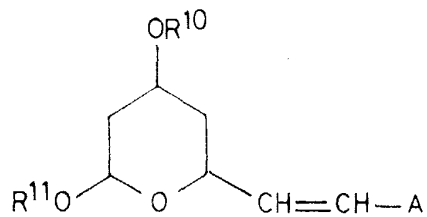
( III )

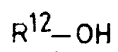


( V )

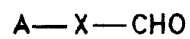


( VI )

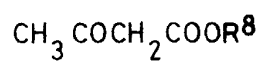




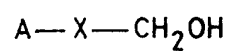
(X)



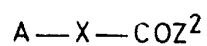
(XI)



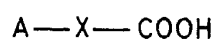
(XII)



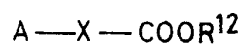
(XIII)



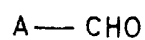
(XIV)



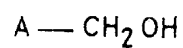
(XV)



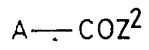
(XVI)



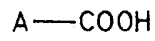
(XVII)



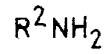
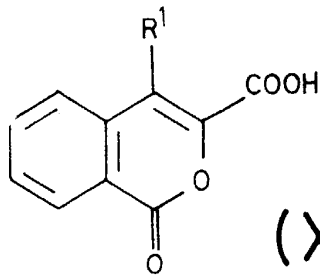
(XVIII)



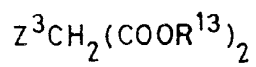
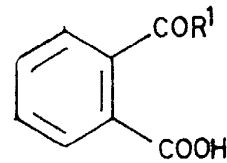
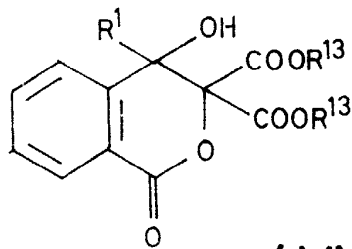
(XIX)



(XX)



(XXII)



(XXV)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Szvoboda Gabriella osztályvezető

Babits - Magyar Amerikai Kiadó Rt., Szekszárd