



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **96-01181**

(22) Data de depozit: **07.06.1996**

(30) Prioritate: **07.06.1995 IB
PCT/IB95/00448;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.07.2001 BOPI nr. **7/2001**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0635492; 0643057; US 4305949

(71) Solicitant: **PFIZER INC., NEW YORK, NY, US;**

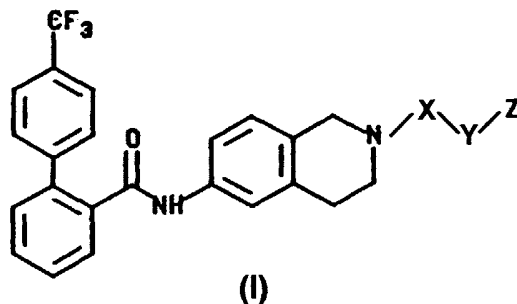
(73) Titular: **PFIZER INC., NEW YORK, NY, US;**

(72) Inventatori: **CHANG GEORGE, IVORYTON, CONNECTICUT, US; DORFF PETER H., NORWICH,
CONNECTICUT, US; QUALICH GEORGE J., NORTH STONINGTON, CONNECTICUT, US;**

(74) Mandatar: **CABINET ENPORA S.R.L., BUCUREȘTI**

(54) **DERIVAȚI DE TETRAIZOCHINOLIN-6-IL AMIDE ALE ACIDULUI
BIFENIL-2-CARBOXILIC, INTERMEDIARI ÎN SINTEZA ACESTORA,
COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CARE ÎI CONȚINE ȘI METODĂ DE
TRATAMENT**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la derivați de tetraizochinolin-6-il amide ale acidului bifenil-2-carboxilic, la intermediari în sinteza acestora, la compoziția farmaceutică care îi conține și la metoda de tratament. Compușii conform invenției sunt definiți prin formula generală structurală (I):



în care radicalii x, y, z au semnificațiile bine determinate. Compoziția conform invenției este constituită dintr-o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic și un purtător acceptabil farmaceutic și eventual un agent suplimentar care reduce lipidele. Metoda de tratament a bolilor selectate dintre ateroscleroză, pancreatită, obezitate, hipercolesterolemie, hiperlipidemie și diabet, cuprinde administrarea, la un pacient care necesită un asemenea tratament, a unei cantități eficiente terapeutică dintr-un compus cu formula (I).

Revendicări: 33

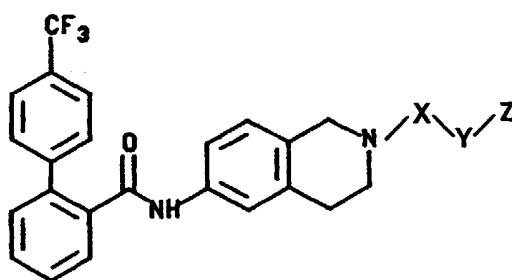
RO 116897 B1



Prezenta invenție se referă la derivați de tetraizochinolin-6-il amide ale acidului bifenil-2-carboxilic, la intermediari în sinteza acestora, la o compoziție farmaceutică care îi conține și la o metodă de tratament, compuși care, datorită activității de inhibare a secreției proteinei de transfer a triglicerinei microzomale și/sau apolipoproteinei B (Apo B) sunt folositori în prevenirea și tratamentul aterosclerozei și al sechelelor sale clinice, pentru scăderea lipidelor din ser, precum și al bolilor legate de aceasta, compozițiile care conțin compușii conform invenției fiind utilizate în tratamentul aterosclerozei, al obezității și al bolilor și/sau a stărilor legate de acestea.

Proteina de transfer a triglicerinei microzomale (MTP) catalizează transportul trigliceridei, colesterol esterului și fosfolipidelor. Ea a fost implicată ca un posibil agent de acumulare a lipoproteinelor care conțin Apo-B, bimolecule care contribuie la formarea leziunilor aterosclerotice (**EP 0643057 A1**, **EP 0584446 A2**; Wetteran și colaboratorii, *Science* 258, 999-1001 (1992)). Compușii care inhibă secreția MTP și/sau cei care inhibă secreția Apo B sunt folositori în tratamentul aterosclerozei. Astfel de compuși sunt, de asemenea, folositori în tratamentul altor boli sau stări în care, prin inhibarea secreției de MTP și/sau de Apo B, pot fi reduse nivelurile de colesterol și trigliceridă din ser. Astfel de boli includ hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatita și obezitatea; hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și hiperlipidemia, asociate cu pancreatita, obezitatea și diabetul.

Invenția se referă la derivați de tetraizochinolin-6-il amide ale acidului bifenil-2-carboxilic cu formula structurală I:



în care:

X este CH₂, CO, CS sau SO₂;

Y este selectat dintre o legătură directă (de exemplu o legătură covalentă), radicali hidrocarbilen alifatici care au până la 20 de atomi de carbon, radicali care pot fi monosubstituiți cu hidroxi, alcoxi(C₁-C₁₀), acil (C₁-C₁₀), aciloxi (C₁-C₁₀) sau aril (C₆-C₁₀), NH și O cu condiția ca, dacă X este CH₂, Y este o legătură directă;

Z este selectat dintre următoarele grupări:

(1) H, halogen, cian,

(2) hidroxi, alcoxi(C₁-C₁₀), tioalchil(C₁-C₁₀), acil (C₁-C₁₀), tiofenilcarbonil, alcoxicarbonil (C₁-C₁₀),

(3) aminoalchil (C₁-C₁₀), di(C₁-C₁₀)alchilamino, aril(C₆-C₁₀) aminoalchil(C₁-C₁₀), cu condiția ca Y să nu fie O sau NH,

(4) vinil nesubstituit, aril(C₆-C₁₀), cicloalchil (C₃-C₈) și derivați condensati cu benzen ai acestora, policicloalchil(C₇-C₁₀), cicloalchenil (C₄-C₈), policicloalchenil (C₇-C₁₀);

(5) ariloxi (C₆-C₁₀), tioaril (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)alcoxi(C₁-C₁₀), aril(C₆-C₁₀)tioalchil(C₁-C₁₀), (C₃-C₈)cicloalchiloxi, (C₄-C₈)cicloalcheniloxi,

(6) heterocicilul selectat din grupa care constă din radicali monociclici și radicali policiclici condensati în care radicalii menționați conțin un număr total de 5 la 14 atomi în nucleu în care radicalii menționați conțin un total de la 1 la 4 heteroatomi în nucleu, selectați în mod independent dintre oxigen, azot și sulf și în care nucleeele individuale ale radicalilor menționați pot fi în mod independent saturate, parțial nesaturate sau aromatice, cu condiția ca, dacă X este CH₂, Z este H sau este selectat dintre grupările (4) și (6) și în care Z conține unul sau mai multe nucleee, nucleul menționat putând să aibe fiecare în mod independent O la 4 substituenți în mod independent selectați dintre halogen, hidroxi, cian, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonil, fenil, fenoxi, feniltio, halofeniltio, benzil, benziloxi, alchil(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), alcoxycarbonil(C₁-C₁₀), tioalchil(C₁-C₁₀), aminoalchil(C₁-C₁₀), (C₁-C₁₀)alchilaminocarbonil, di(C₁-C₁₀)alchilamino, di(C₁-C₁₀)alchilamino-carbonil, di(C₁-C₁₀)alchilamino(C₁-C₁₀)alcoxi, perfluoralchil(C₁-C₃), perfluoralcoxi(C₁-C₃), acil(C₁-C₁₀), aciloxi(C₁-C₁₀), aciloxi(C₁-C₁₀)alchil(C₁-C₁₀) și pirolidinil; și săruri farmaceutice ale acestora.

Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie intermediarii în sinteza compuşilor cu formula generală structurală I, selectați dintre

(1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic, [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidroximetilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil 2-carboxilic, 2-(2-hidroximetil-5-nitro-fenil)-etanol, ester terțiar butilic al acidului 6-nitro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 2-(5-amino-2-hidroximetil-fenil)-etanol.

Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie o compoziție farmaceutică care este constituită dintr-o cantitate eficientă terapeutic de compus cu formula I, definit în revendicarea 1, și un purtător acceptabil farmaceutic și eventual un agent suplimentar care reduce lipidele.

Metoda de tratament a stărilor selectate dintre ateroscleroză, pancreatită, obezitate, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipidemie și diabet, cuprinde administrarea, la un mamifer care necesită un astfel de tratament, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula I, definit ca în revendicarea 1, pentru a descrește secreția de apolipoproteină B.

Prin aplicarea invenției se obțin avantaje prin faptul că compuşii conform invenției sunt eficienți în tratarea diferitelor boli asociate cu inhibarea secreției de MTP și/sau Apo B.

Atât în descriere, cât și în revendicări, referirea la Z ca "heterocicilul" semnifică orice nucleu singur, sau orice sistem de nucleee, conținând cel puțin un heteroatom selectat în mod independent dintre O, N și S. Astfel un sistem policiclic de nucleee condensate care conține unul sau mai multe nucleee carbociclice saturate condensate, parțial nesaturate sau nucleee aromatice (în mod uzual nucleee benzenice) se încadrează în definiția heterocicilul, atâta timp cât sistemul conține, de asemenea, cel puțin un nucleu condensat care conține cel puțin unul dintre heteroatomii menționați anterior.

Ca substituent, astfel de heterocicili pot fi atașați la restul moleculei care provine fie de la un nucleu carbociclic (de exemplu benzen), fie de la un nucleu heterociclic.

Referirea la Z care conține "unul sau mai multe nucleee" intenționează să semnifice orice rest ciclic (singur sau condensat) sau resturi care sunt conținute în Z. Nucleeele pot fi carbociclice sau heterociclice, saturate sau parțial nesaturate și aromatice sau nearomatice.

Referirea la un sistem, sau la un radical policiclic de nuclee condensate, semnifică faptul că toate nucleele din sistem sunt condensate.

Referirea la "halo", în această descriere, este inclusiv pentru fluor, clor, brom și iod, când nu există alte precizări.

Referirea la un substituent "aril" (de exemplu aril C_6-C_{10}) semnifică faptul că nucleul sau substituentul este carbociclic. Resturile aromatice care conțin 1 sau mai mulți heteroatomi sunt incluse ca o subgrupă a termenului "heterociclic" așa cum s-a menționat mai sus.

Referirea la un substituent "acil" semnifică un rest hidrocarbonat alifatic sau ciclic atașat la o grupare carbonil prin care leagă substituentul.

Referirea la "alchil" sau "alcoxi" include și radicali cu catenă lineară sau ramificată, dar se înțelege că referirile la radicali individuali cum sunt "propil" sau "propoxi" includ numai radicalul ("normal") cu catenă lineară, izomerii cu catenă ramificată cum sunt "izopropil" sau "izopropoxi" sunt precizați în mod special.

Sistemul central de ciclu benzen-heterociclic din formula I, de exemplu, sistemul de nuclee biciclice condensate, atașat prin singurul său nucleu cu atom de azot, la -XYZ, se referă aici la 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină și aceasta este convenția utilizată cel mai frecvent când denumim compușii conform invenției drept 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il amide 2-substituite. Este de notat că mai puțin frecvent, când am denumit ca un substituent într-un compus, acest sistem de nucleu central s-a notat de asemenea ca un rest "3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il 6-substituit".

O subgrupă a compușilor cu formula I definită mai sus include pe cei în care: X este CH_2 , CO, sau SO_2 ;

Y este selectat dintre o legătură directă, NH, alchilen(C_1-C_{10}), alchenilen(C_2-C_{10}), din care fiecare poate fi substituită cu fenil, cu condiția ca: dacă X este CH_2 , Y este o legătură directă;

Z este selectat dintre următoarele grupări:

(1) H; (2) alcoxi(C_1-C_{10}), tioalchil(C_1-C_{10}); (3) aminoalchil (C_1-C_{10}), di(C_1-C_{10})alchilamino, aril(C_6-C_{10})aminoalchil(C_1-C_{10}), cu condiția ca Y să nu fie NH; (4) vinil nesubstituit, aril(C_6-C_{10}), cicloalchil (C_3-C_8), cicloalchenil (C_4-C_8); (5) ariloxi (C_6-C_{10}); (6) heterociclic selectat din grupa care constă din radicali heterociclici cu cinci sau șase atomi, care pot fi saturați, parțial nesaturați sau aromatici și derivați condensați cu benzen ai acestora, în care radicalii menționați pot conține un nucleu cu un număr total de 1-3 heteroatomi, selectați în mod independent dintre oxigen, azot și sulf, cu condiția ca, dacă X este CH_2 , Z este selectat dintre grupările (4) și (6), în care, atunci când Z conține unul sau mai multe nuclee, nucleele menționate pot avea fiecare, în mod independent, O la 3 substituenți selectați în mod independent dintre halo, hidroxi, nitro, alchil(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), di(C_1-C_6)alchilaminocarbonil, perfluoralcoxi(C_1-C_3), acil(C_1-C_{10}) și aciloxi(C_1-C_{10}) și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

O subgrupă de compuși particulară include acei compuși din subgrupa de mai sus în care X este metilen, Y este o legătură directă și Z este selectat dintre aril(C_6-C_{10}), cicloalchil (C_3-C_8) și cicloalchenil (C_4-C_8), din care fiecare poate avea O la 3 substituenți independenți, precizați pentru Z în subgrupa de mai sus, vinil nesubstituit și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. Valorile specifice pentru fiecare includ valorile ilustrative pentru fiecare, date aici mai jos.

O subgrupă de compuși mai particulară include acei compuși din subgrupa de mai sus în care X este metilen sau CO, Y este o legătură directă și Z este heterociclic selectat dintre tiofenil, tiofenil, pirolidinil, pirolil, furanil, tiazolil, izoxazolil, imidazolil, 1,2,4-triazolil, piridil, pirimidinil și derivați ai acestora, condensati biciclic (orto) cu benzen, care includ benzimidazolil, benztiazolil, indolil, izoindolil, benzfuranil, benztiofenil, benztiazolil, chinolinil, izochinolinil, din care fiecare poate avea O la 3 substituenți independenți, precizați pentru Z în subgrupa de mai sus, și sărurile acceptabile farmaceutic.

140

145

Valorile specifice pentru Z ca heterociclic, care poate avea O la 3 substituenți independenți precizați pentru Z în subgrupa de mai sus includ 2- și 3-tiofenil; 2- și 3-benzo[b]tiofenil; 1-, 2- și 4-imidazolil; 2-benzimidazolil; 2-, 4- și 5-tiazolil; 2-benztiazolil; 3-, 4- și 5-izoxazolil; 2-chinoxalinil; 1-, 2- și 3-pirolidinil; 2-, 3- și 4-piridil; 2- și 4-pirimidinil; 2-, 3- și 4-chinolinil; 1-, 3- și 4-izochinoline; 1-, 2- și 3-indolil; 1-, 2- și 3-izoindolil; 2- și 3-tetrahidrofuranil; 1-, 2- și 3-pirolil; 2- și 3-furanil; 2- și 3-benzo [b] furanil; 1-, 3- și 4-pirazolil; și 1,2,4-triazol-3-il.

150

O grupă preferată de compuși include pe acei compuși în care X este CH₂ sau CO; Y este o legătură directă; Z este H, vinil nesubstituit, fenil, imidazolil, tiazolil, tiofenil, 1,2,4-tiazolil, piridinil și pirimidinil, din care fiecare poate avea O la 3 substituenți independenți, precizați anterior pentru grupa de mai sus, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. Valorile specifice ale lui Z (drept heterociclic) pentru această grupă preferată includ valorile specifice corespunzătoare precizate mai sus.

155

În grupa preferată de mai sus o subgrupă include acei compuși în care X este CO.

160

În grupa preferată de mai sus o subgrupă include acei compuși în care X este CH₂.

În mod suplimentar, această invenție se referă la compoziții farmaceutice adecvate pentru tratamentul stărilor care includ ateroscleroza, pancreatita, obezitatea, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia și diabet, cuprinzând un compus cu formula structurală I, așa cum s-a definit anterior și un purtător acceptabil farmaceutic.

165

Compușii acestei invenții inhibă sau micșorează secreția apo B, probabil prin inhibarea MTP, deși este posibil ca, în aceeași măsură, să fie implicat un alt mecanism. Compușii sunt folositori în oricare dintre bolile sau stările în care nivelele de apo B, colesterol în ser și/sau trigliceridă sunt ridicate. În concordanță cu acestea, în mod suplimentar, invenția se referă la o metodă de tratare a stărilor alese dintre ateroscleroză, pancreatită, obezitate, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipidemie și diabet, care cuprinde administrarea la un mamifer, în special la un om, care are nevoie de un astfel de tratament, a unei cantități dintr-un compus cu formula I așa cum s-a definit mai sus, suficientă pentru a micșora secreția de apolipoproteină B. O subgrupă a stărilor precedente include ateroscleroza, obezitatea, pancreatita și diabetul. O subgrupă mai particulară include ateroscleroza.

170

175

Termenul "tratare", așa cum este utilizat aici, include tratamentul preventiv și, în aceeași măsură, tratamentul transiterii bolii.

180

În plus, invenția se referă la o metodă de micșorare a secreției de apo B la un mamifer, în special la om, care cuprinde administrarea la un mamifer menționat, a unei cantități care micșorează secreția apo B, dintr-un compus cu formula I, așa cum s-a definit mai sus.

185

Anumiți intermediari sunt prevăzuți, în mod suplimentar, ca o realizare a invenției:

4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic acid-(1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amidă,
 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic acid-[3-(2-hidroxi-etil)-4-hidroximetilfenil]-amidă,
 2-(2-hidroximetil-5-nitro-fenil)-etanol,
 ester terțiar butilic al acidului 6-nitro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,
 ester terțiar butilic al acidului 6-amino-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic și
 2-(5-amino-2-hidroximetil-fenil)-etanol.

Specialistul în domeniu va aprecia faptul că anumiți compuși cu formula I conțin un atom de carbon substituit asimetric și că, în consecință, poate exista în, și poate fi izolat în forme optic active și forme racemice. Anumiți compuși pot prezenta polimorfism. Este de la sine înțeles că prezenta invenție cuprinde orice formă racemică, optic activă, polimorfă sau stereoizomeră sau amestecuri ale acestora, forme care posedă proprietăți folositoare în tratamentul aterosclerozei, obezității și al altor stări precizate aici, fiind bine cunoscute în domeniul modul de preparare a formelelor optic active (de exemplu, prin rezoluția forme racemice prin tehnica recristalizării, prin sinteză de la materii prime optic active, prin sinteză chirală sau prin separare cromatografică, utilizând o fază staționară chirală) și fiind bine cunoscut în domeniu modul de determinare a eficienței tratamentelor precizate aici prin teste standard descrise mai jos.

Anumite combinații ale substituenților sau resturi listate în această invenție definesc compuși care vor fi mai puțin stabili în condiții fiziologice (de exemplu cele care conțin legături aminice sau acetal). Conform cu aceasta, astfel de compuși sunt preferați mai puțin.

Un "radical hidrocarbilen alifatic" pentru scopul acestei invenții înseamnă un radical organic divalent cu lanț deschis care conține numai carbon și hidrogen. Radicalul servește ca o grupare de legare, definită mai sus ca Y. Acest radical poate fi cu catenă lineară sau ramificată și/sau saturată sau nesaturată, conținând până la trei legături nesaturate, fie duble, fie triple sau un amestec de legături duble și triple. Două valențe pot fi pe atomii de carbon diferiți sau pe același atom de carbon și astfel termenul "alchiliden" este inclus în această definiție. Radicalul va fi în mod caracteristic clasificat ca un radical alchilen (C_1-C_{20}), un radical alchenilen (C_2-C_{20}) sau un radical alchinilen (C_2-C_{20}). În mod caracteristic radicalul va conține 1-10 atomi de carbon, deși catene mai lungi sunt, în mod sigur fezabile, și sunt în domeniul invenției, așa cum s-a demonstrat în exemple.

Radicalii alchilen includ acele grupări hidrocarbonate saturate care au 1...12, de preferință 1...10 atomi de carbon, provenite prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen dintr-o grupare aciclică saturată corespunzătoare. Valorile ilustrative având 1...10 atomi de carbon includ radicali cu catenă lineară care au formula $(CH_2)_n$ în care n este 1 la 10, astfel ca metilen, dimetilen, trimetilen, tetrametilen, pentametilen, hexametilen, heptametilen, octametilen, nonametilen și așa mai departe. De asemenea, sunt incluși radicali alchiliden ca etiliden, propiliden, butiliden și *sec*-butiliden. Sunt incluși, de asemenea, izomerii ramificați 1,1-dimetildimetilen, 1,1-dimetiltetrametilen, 2,2-dimetiltrimetilen și 3,3-dimetilpentametilen.

Radicalii alchenil includ acei radicali cu catenă lineară sau ramificată având 2-10 atomi de carbon, de preferință, 2-10 atomi de carbon proveniți prin îndepărtarea

a doi atomi de hidrogen dintr-o grupare hidrocarbonată aciclică, corespunzătoare care conține cel puțin o dublă legătură. Valorile ilustrative pentru radicalii alchenilen care au o dublă legătură includ etenilen (vinilen), propenilen, 1-butenilen, 2-butenilen și izobutenilen. Radicalii alchenilen care conțin două legături duble (uneori referințele în domeniu sunt ca radicali alcadienil) includ 3-metil-2,6-heptadienilen, 2-metil-2,4-heptadienil, 2,8-nonadienilen, 3-metil-2,6-octadienilen și 2,6-decadienilen.

235

O valoare ilustrativă pentru un radical alchilen care conține trei duble legături (un radical alcatrienil este 9,11,13-heptadecatrienil).

Radicalii alchinilen includ pe acei radicali cu catenă lineară sau ramificată având 2...20 atomi de carbon, de preferință, 2...10 atomi de carbon proveniți prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen dintr-o grupare hidrocarbonată aciclică corespunzătoare, care conține cel puțin o legătură triplă. Valorile ilustrative includ etinilen, propinilen, 1-butenilen, 1-pentinilen, 1-hexinilen, 2-butenilen, 2-pentinilen, 3,3-dimetil-1-butenilen și așa mai departe.

240

Următoarele valori sunt ilustrative pentru alte resturi și substituenți denumiți mai sus, care nu sunt considerați ca o limitare. Este de notat că pe tot parcursul descrierii, dacă un radical ciclic sau policiclic, care poate fi legat prin diferiți atomi ai nucleului, nu are precizat nici un punct de atașare specific, toate punctele posibile sunt implicate, chiar printr-un atom de carbon sau un azot trivalent. De exemplu, referirea la "naftil" nesubstituit semnifică naftil-1-il și naftil-2-il; referirea la "piridil" semnifică 2-, 3- sau 4-piridil; referirea la "indolil" reprezintă atașarea sau legarea prin oricare dintre pozițiile 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- sau 7-.

245

Semnificațiile ilustrative pentru alcoxi(C_1-C_{10}) includ metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, izobutoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi și așa mai departe.

255

Semnificațiile ilustrative pentru tioalchil(C_1-C_{10}) includ compușii alcoxi(C_1-C_{10}) corespunzători listați mai sus care conțin sulf care includ metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, izobutiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio și așa mai departe.

Semnificațiile ilustrative pentru acil(C_1-C_{10}) includ valori alcanoil(C_1-C_{10}) astfel ca formil, acetil, propionil, butiril și izobutiril. Sunt incluși de asemenea alți radicali obișnuiți care conțin un nucleu, astfel ca benzoil.

260

Semnificațiile ilustrative pentru aciloxi(C_1-C_{10}) includ alcanoiloxi(C_1-C_{10}) astfel ca formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi și izobutiriloxi. Sunt incluși, de asemenea, alți radicali obișnuiți care conțin ciclu, cum este benzoiloxi.

Semnificațiile ilustrative pentru alcoxycarbonil(C_1-C_{10}) includ etoxycarbonil, propoxycarbonil, izoproxycarbonil, butoxycarbonil și izobutoxycarbonil.

265

Semnificațiile ilustrative pentru aminoalchil(C_1-C_{10}) includ aminometil, aminoetil, aminopropil, aminoizopropil, aminobutil și aminoizobutil.

Semnificațiile ilustrative pentru dialchil(C_1-C_{10})amino includ dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino și diizobutilamino.

270

Semnificațiile ilustrative pentru aril(C_1-C_{10})alchil(C_1-C_{10})amino includ benzilamino, (1-feniletil)amino și (2-feniletil)amino.

Semnificațiile ilustrative pentru aril(C_1-C_{10}) includ fenil și naftil.

Semnificațiile ilustrative pentru cicloalchil(C_1-C_{10}) includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil.

275

Semnificațiile ilustrative pentru cicloalchil(C_3-C_8) condensat cu benzen, includ 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil, indanil și fluorenil.

Semnificațiile ilustrative de policicloalchil includ adamantil și 2-biciclo [2.2.1] heptil.

280 Semnificațiile ilustrative pentru cicloalchenil(C_4-C_8) includ, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil și cicloheptenil.

Semnificațiile ilustrative pentru policicloalchenil includ biciclo[3.1.1]hept-2-enil.

Semnificațiile ilustrative pentru ariloxi(C_6-C_{10}) includ fenioxi și naftiloxi.

Semnificațiile ilustrative pentru ariltio(C_6-C_{10}) includ feniltio și naftitio.

285 Semnificațiile ilustrative pentru aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_{10}) includ benziloxi și feniletoxi.

Semnificațiile ilustrative pentru aril(C_6-C_{10})alchiltio(C_1-C_{10}) includ benziltio și feniletiltio.

290 Semnificațiile ilustrative pentru cicloalchiloxi(C_3-C_8) includ ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi și cicloheptiloxi.

Semnificațiile ilustrative pentru cicloalcheniloxi(C_3-C_8) includ ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi și ciclohepteniloxi.

295 Semnificațiile ilustrative pentru substituenți heterociclicil, care sunt radicali monociclici cu 5 atomi includ furanil, tiofenil, pirolil, pirolidinil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, izoxazolil, izotiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil și 1,3,4-tiadiazolil și alți asemenea.

Semnificațiile ilustrative pentru substituenți heterociclicil, care sunt radicali monociclici cu 6 atomi includ 2H- și 4H-piranil, piridil, piperidinil, piperazinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,3,5-triazinil și alți asemenea.

300 Semnificațiile ilustrative pentru substituenți heterociclicil, care sunt derivați condensati cu benzen ai radicalilor heterociclicil cu 5 atomi includ indolil, izoindolil, indolinil, benzofuranil, benzotiofenil, benzimidazolil, benzotiazolil și carbazolil.

305 Semnificațiile ilustrative pentru substituenți heterociclicil, care sunt derivați condensati cu benzen ai radicalilor heterociclicil cu 6 atomi includ chinolinil, izochinolinil, chinazolinil, ftalazinil, fenotiazinil, acridinil și fenoxazinil.

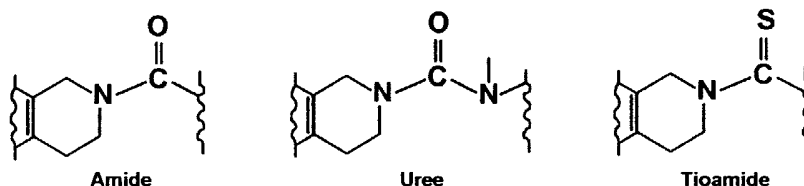
Exemplele ilustrative pentru grupările heterociclicil, care sunt radicali policiclic condensati, definiți de sistemele condensate cu benzen exemplificate mai sus, includ purinil și pteridinil.

310 Semnificațiile ilustrative de alchil(C_1-C_{10}) includ metil, etil, propil, izipropil, izobutil, butil, *tert*-butil, pentil, hexil și alți asemenea.

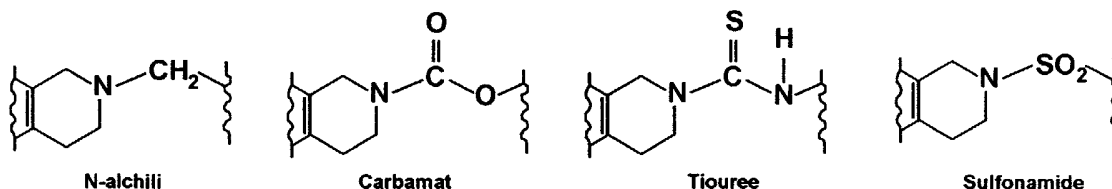
Semnificațiile ilustrative de perfluoralchil(C_1-C_3) includ trifluormetil, pentafluoretil și heptafluorpropil.

Semnificațiile ilustrative de perfluoralcoxi(C_1-C_{10}) includ trifluormetoxi și pentafluoretoxi.

315 Compușii conform invenției pot fi clasificați în mod frecvent în grupe, pe baza grupelor de legare formate de azotul din nucleul de 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (prezentat în formula I), luate împreună cu grupa -XYZ care leagă restul XYZ la azotul din nucleul menționat. Astfel de categorii includ:



320



325

330

Cu referire la grupările de legătură, astfel ilustrate pentru amide și tioamide (X=CO sau respectiv CS) Y, este preferabilă o legătură directă sau hidrocarbilenă. În acești compuși în care Y este o legătură directă, este preferată legarea printr-o grupare carbonil sau tiocarbonil la un atom de carbon alifatic (de exemplu catenă deschisă) în Z. Atomul de carbon alifatic menționat poate face parte dintr-o catenă care conține unul sau mai mulți heteroatomi.

335

Legarea poate fi, de asemenea, preferabilă prin gruparea carbonil sau tiocarbonil la un atom de carbon ciclic. Prin "atom de carbon ciclic" se înțelege un atom de carbon saturat sau nesaturat, conținut într-un nucleu carbociclic sau heterociclic (saturat, parțial nesaturat sau aromatic). Pentru compușii în care Y este hidrocarbilen, legarea are loc prin gruparea carbonil sau tiocarbonil la un atom de carbon alifatic în Y.

340

Pentru uree și tiouree în care X=CO sau CS și respectiv Y=NH, legarea este preferabilă prin gruparea amino (prezentată ca extrema cea mai din dreapta), la un atom de carbon ciclic, în Z. Pentru anumite uree și tiouree (X=CO, Y=legătură directă), azotul aminic (cel mai din dreapta) face parte din Z. În acest caz, legarea are loc, de preferință, prin gruparea aminică cea mai din dreapta, la un atom de carbon-alifatic, în porțiunea din Z care rămâne.

345

Pentru sulfonamidele conform invenției, X=SO₂ și Y este preferabil hidrocarbilen sau o legătură directă. Pentru sulfonamide în care Y este hidrocarbilenă, legarea are loc prin gruparea sulfonil la un atom de carbon alifatic în Y. Pentru sulfoamidele în care Y este o legătură directă, legarea se face, de preferință, prin gruparea sulfonil la un atom de carbon ciclic în Z. Pentru sulfoamidele în care Y este o legătură directă, legarea poate, de asemenea, să fie NH care este parte din Z, caz în care legătura este în mod direct prin X la un atom de azot din amină din Z.

350

355

N-alchil (X=CH₂, Y=legătură directă) se leagă de preferință prin gruparea metilenică la un atom de carbon ciclic, din Z.

Pentru carbamații în care X=CO și Y=O legarea este de preferință prin porțiunea oxigen (O) a legăturii la un atom de carbon din ciclu în porțiunea din Z care rămâne. Pentru carbamații în care X=CO și Y= legătură directă, legătura oxigen este parte din Z, și această legare este preferabilă la un atom de carbon din ciclu sau alifatic, în porțiunea care rămâne din Z, cel mai preferabil la un atom de carbon alifatic, în porțiunea care rămâne din Z.

360

Pentru acei compuși cu formula I în care Y este hidrocarbilen, legarea la Z se face printr-un atom de carbon alifatic din Y, de preferință la H sau la un atom de carbon din ciclu sau un heteroatom din Z.

Compușii de mai jos și din exemple fac parte din categoriile structurale de mai sus, la care s-a făcut referire.

Compușii preferați îi includ pe următorii, pentru care s-a făcut o clasificare conform cu tipul grupărilor de legătură indicate în structura parțială de mai sus.

AMIDE

[2-fenil-acetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-fenoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-pentanoil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-ciclobutan-carbonil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-butil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-etoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-[(4-fluor-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(3-metil-butil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-but-3-enil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il],

[2-metoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-etiltio-acetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(6-dietil-carbamoi-ciclohex-3-enecarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(ciclopent-1-enil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-hex-3-enil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(piridin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

UREE

Fenilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

RO 116897 B1

Hexilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic	410
Benzilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic	
[(R)-1-fenil-etil]amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic	415
Piridin-2-il-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic	
SULFONAMIDE	
[2-(propan-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic,	420
(2-dimetilsulfamoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic	
[2-(2-trifluormetoxi-benzensulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.	
TIOUREE	425
(2-ciclopropiltiocarbamonil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
N-ALCHILI	
[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	430
[2-(2,4-dicloro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic	
[2-(1,5a, 6,9,9a, 9b-hexahidro-4H-dibenzofuran-4a-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-izo-chinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	
(2-tiofen-2-il-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	435
[2-(1H-pirol-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic,	
(2-furan-2-il-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	440
5-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il-metil}-furan-2-ilmetil ester al acidului acetic,	
(2-tiofen-3-il-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	
[2-(2,5-dimetoxi-tetrahidrofuran-3-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	445
(2-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	
(2-piridin-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic,	450
(2-chinolin-2-il-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic,	
[2-(3-clor-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	
(2-pirimidin-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,	455

[2-(3-nitro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-imidazol-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1-metil-pirol-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-benzimidazol-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-tiazol-2-il-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1-metil-imidazol-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[(2-alil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

CARBAMAȚI

Esterul *tert*-butilic al acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic.

Compușii preferați în mod particular îi includ pe următorii:

[2-(tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[1-fenil-etil]-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,

[2-piridin-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

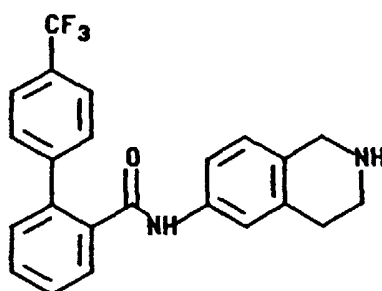
[2-(1H-imidazol-2-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-tiazol-2-il-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

În prezenta descriere au fost folosite prescurtările chimice obișnuite și acronime: Me (metil); Et (etil); THF (tetrahidrofuran); BOC (*tert*-butiloxicarbonil; o grupare de blocare); Ms (metansulfonil, mesil); TFA (acid trifluoracetic); Ac (acetil); RP (fază reversă); HPLC (cromatografie de lichid de înaltă performanță).

Compușii cu formula I pot fi fabricați prin procedee, care includ procedee cunoscute în domeniul chimiei, pentru producerea compușilor similari. Astfel de procedee de fabricare a compușilor cu formula I, așa cum s-a definit mai sus, sunt prevăzute ca întruchipări suplimentare ale invenției și sunt ilustrate prin următoarele proceduri în care semnificațiile radicalilor generici sunt date mai sus, în lipsa altor precizări. Procedele implică tratarea compusului II:



(II)

care contribuie cu porțiunea din partea stângă a moleculei (de exemplu restul, care constă din formula II cu atomul de hidrogen îndepărtat de la azotul nucleului tetrahidroizochinolinil), cu un reactant care contribuie cu restul XYZ din porțiunea dreaptă a formulei. Reactanții care furnizează restul din porțiunea din dreapta a formulei sunt în general accesibili comercial sau bine caracterizați în literatura științifică. Compusul cu formula II este (1,2,3,4-tetrahidrochinolin-6-il)amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic, iar pentru simplificare, se numește "compus II". Porțiunea din partea stângă a moleculei ce contribuie la compuşii conform invenției este restul (6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il).

510

515

Procedele pot fi, în general, efectuate:

a) pentru un compus cu formula I în care X este carbonil, prin tratarea compusului II cu un acid carboxilic cu formula $Z-Y-COOH$ în prezența unui reactiv de cuplare. Reactivul de cuplare este, în mod caracteristic, o carbodiimidă, de preferință 1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă care este cunoscută sub acronimul EDC și poate fi obținută comercial. EDC poate, în mod avantajos să fie legată la polimer, așa cum s-a descris în **US 5416193**. Reacția este condusă în mod specific la temperatura camerei, într-un solvent inert, deși dacă se dorește, se poate folosi și încălzirea. Reacția, se poate realiza pe o durată de la câteva minute la 48 ore.

520

b) pentru un compus cu formula I în care X este carbonil sau tiocarbonil, prin tratarea compusului II cu o formă activată a unui acid carboxilic sau acid tiocarboxilic în prezența unei baze. În mod caracteristic, forma activată este clorura acidă corespunzătoare cu formula $Z-Y-COCl$ sau respectiv $Z-Y-CSCl$. Baza este, de exemplu, o amină care poate în mod avantajos să fie legată la un polimer pentru a reduce degazarea, o bază legată în mod caracteristic de polimer este morfolinometyl - polistiren. Reacția este în general condusă la temperatura camerei, cu agitare, basculare sau alte forme de agitare pentru un timp necesar pentru a permite reacției să aibă loc la o conversie rezonabilă, sau, până la completare, în mod caracteristic 2...48 ore, în mod caracteristic peste noapte.

525

530

Compuşii pot fi preparați așa cum s-a descris la punctele a) și b) mai sus de la tipuri structurale la care s-a făcut referire anterior ca amide și tioamide.

535

c) pentru un compus cu formula I, în care X este carbonil sau tiocarbonil și Y este NH, prin tratarea compusului II respectiv cu, un izocianat corespunzător cu formula $Z-N=C=O$ sau tioizocianat cu formula $Z-N=C=S$. Produşii care rezultă sunt compuşii conform cu invenția cu referire aici la tipurile structurale definite ca uree și respectiv tiouree. Reacția este condusă în mod general într-un solvent inert, în mod caracteristic o hidrocarbură halogenată precum 1,2-diclorețan, în mod caracteristic pentru 2...48 ore, în mod uzual peste noapte.

540

d) pentru un compus cu formula I în care X este sulfonil, prin tratarea compusului II cu o clorură de sulfonil corespunzătoare cu formula $Z-Y-SO_2Cl$. Produsul care rezultă este din punct de vedere structural, o sulfonamidă. Reacția este în mod tipic condusă într-un solvent inert precum o hidrocarbură halogenată (de exemplu 1,2-diclorețan), la temperatura camerei pentru câteva ore sau mai mult, de obicei peste noapte.

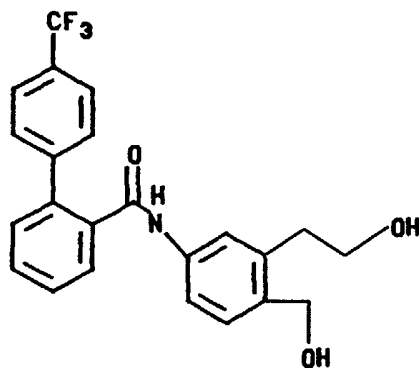
545

e) pentru un compus cu formula I în care X este CH_2 și Y este o legătură directă, prin tratarea compusului II cu o aldehydă cu formula $Z-CHO$ în prezență de triacetoxiborohidru de sodiu. Acesta este, în mod esențial, aminarea reductivă

550

redată de Abdel-Magid și colaboratorii în *Tetrahedron Lett.*, 31(39), 5595-5598 (1990). Produsul care rezultă este, din punct de vedere structural, un derivat N-alchilat. Reacția este condusă într-un solvent adecvat precum o hidrocarbură halogenată, cu basculare sau fără agitare, pentru un timp de la câteva zile, la temperatura camerei, deși, dacă se dorește, poate fi aplicată încălzirea pentru a crește viteza de reacție.

f) pentru compuși cu formula I, în care X este CH_2 și Y este o legătură directă, prin tratarea unui compus cu formula:



(III)

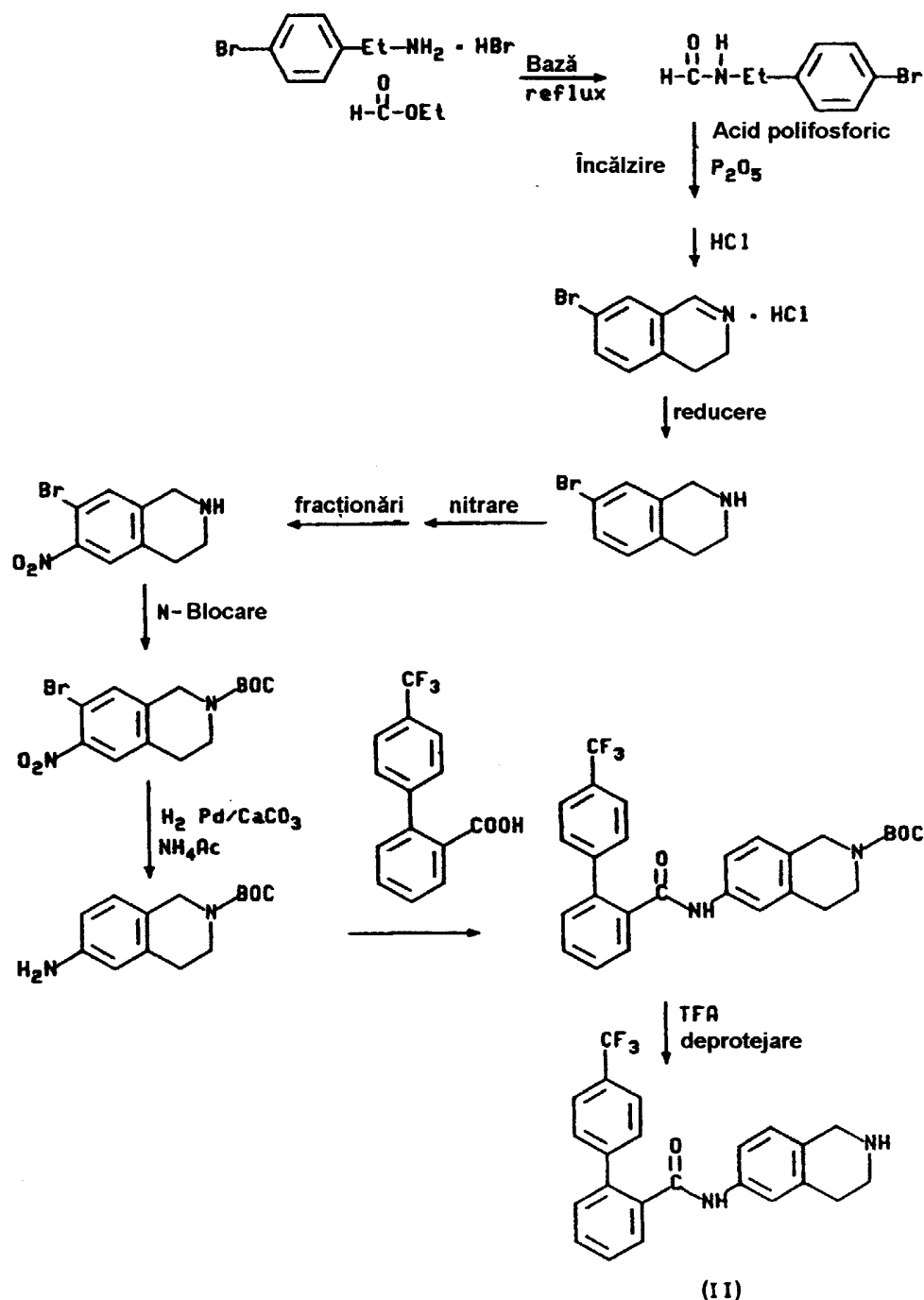
cu un compus corespunzător, cu formula $\text{Z-CH}_2\text{NH}_2$ în prezență de clorură de mezil, în mod caracteristic doi echivalenți.

g) pentru un compus cu formula I, în care X este tiocarbonil, prin tratare cu un compus corespunzător cu formula I, în care X este CO, cu pentasulfură de fosfor, P_4S_{10} . Reacția poate fi condusă în mod convențional prin utilizarea unei cantități stoechiometrice de P_4S_{10} sau un exces dacă se dorește, prin încălzire împreună cu amida corespunzătoare într-un solvent inert precum piridină, xilen, benzen, clorbenzen și toluen. Reacția este în mod uzual condusă la reflux de la câteva minute la câteva ore.

Compusul cu formula II poate fi preparat în conformitate cu Schema I și așa cum s-a exemplificat în mod specific în exemplul 1. Referitor la Schema I, bromhidratul de 2-(4-bromfenil) etilamină este reacționat cu formiat de etil în prezența unei baze pentru a obține N-[2-(4-bromfenil)etil]formamida. Formamida este tratată apoi cu pentoxid de fosfor în acid polifosforic pentru a include ciclul, urmat de tratamentul cu acid halogenhidric (de exemplu HCl) gazos pentru a forma sarea halogenhidrat a 7-brom-3,4-dihidroizochinolină. Sarea acizilor halogenhidrici este apoi redusă pentru a obține 7-brom-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină. Materialul redus este apoi nitrat prin tratament cu nitrat de potasiu în acid sulfuric concentrat și fracțiunea potrivită se separă pentru a da 7-brom-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină. Materialul nitrat a fost reacționat apoi cu dicarbonat de di-terț-butil în prezența unei baze pentru a bloca azotul nucleului de tetrahidroizochinolină, obținându-se după aceea esterul terțiar butilic al acidului 7-brom-6-nitro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic. Esterul este apoi hidrogenat în prezență de paladiu pe carbonat de calciu pentru a forma esterul corespunzător al acidului 6-amino-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic. Amina este apoi reacționată cu acidul 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic pentru a forma esterul terț-butilic al acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-

carboxilic. Acest produs poate fi deblocat în mod convențional, pentru a obține compusul II, amida acidului 4'-trifluormetilbifenil-2-carboxilic.

SCHEMA 1



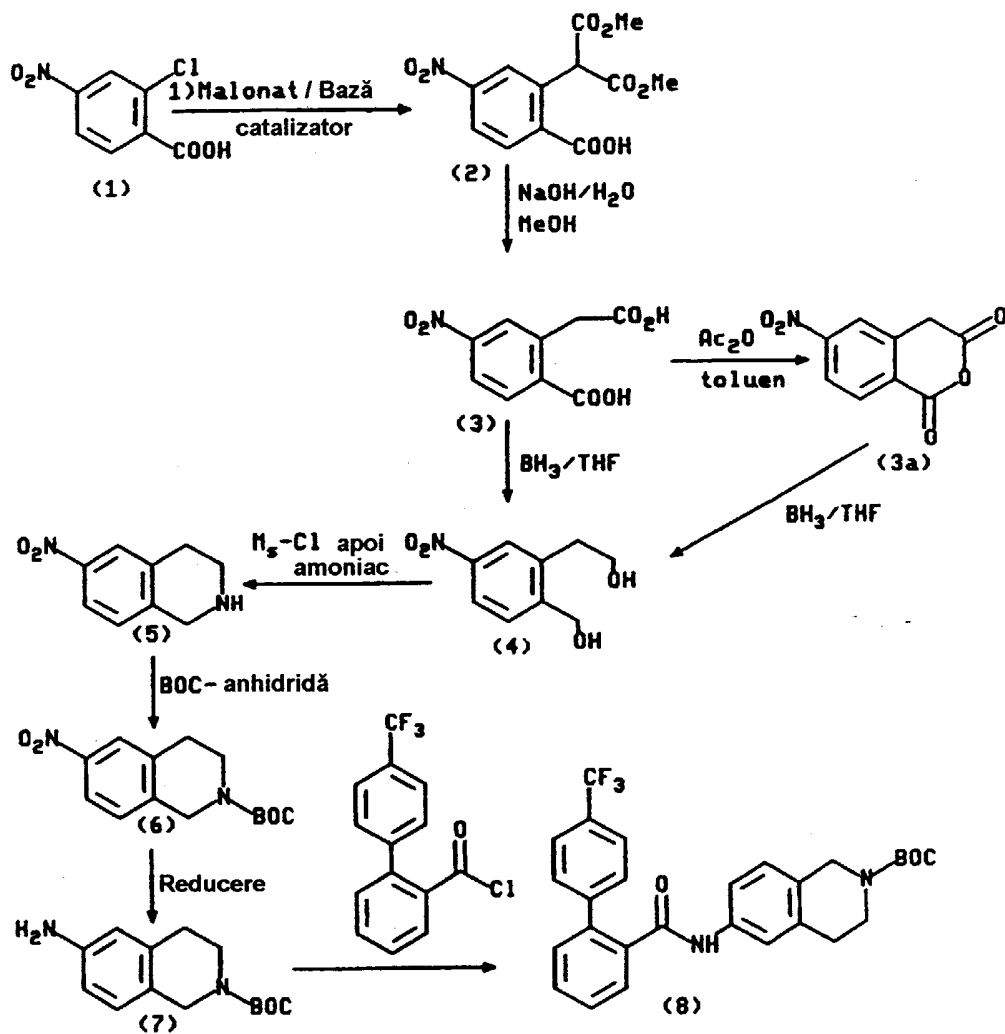
Compusul cu formula II poate, în mod alternativ, să fie preparat printr-o a doua cale așa cum se ilustrează în schema 2. Referitor la schema 2, acidul nitrobenzoic (1) poate fi tratat cu dimetilmalonat în prezența unei baze pentru a da compusul (2). Compusul (2) poate fi tratat apoi cu baza în soluție alcoolic apoasă pentru a efectua hidroliza și decarboxilarea compusului (3).

Compusul (3) poate, dacă se dorește, să fie tratat cu anhidridă acetică în toluen sau alt solvent hidrocarbonat pentru a da anhidrida (3a).

Reducerea compusului (3) sau (3a) conduce la diolul (4) corespunzător care poate fi apoi tratat cu clorură de mesil pentru a forma dimesilat care este ciclizat ulterior cu amoniac, din acesta obținându-se compusul (5). Compusul (5) este apoi N-

blocat în mod convențional, pentru a da compusul (6), care este redus pentru a prepara amina corespunzătoare (7). Amina (7) poate fi apoi tratată cu clorura acidă a acidului 4'-trifluormetilbifenil-2-carboxilic (obținut prin tratarea compusului corespunzător, fără acid, cu clorură de tionil) pentru a prepara amida corespunzătoare analogă (8) a compusului (II). Compusul (8) poate fi deblocat în mod convențional, așa cum s-a ilustrat și s-a prezentat în schema I, pentru a obține compusul II.

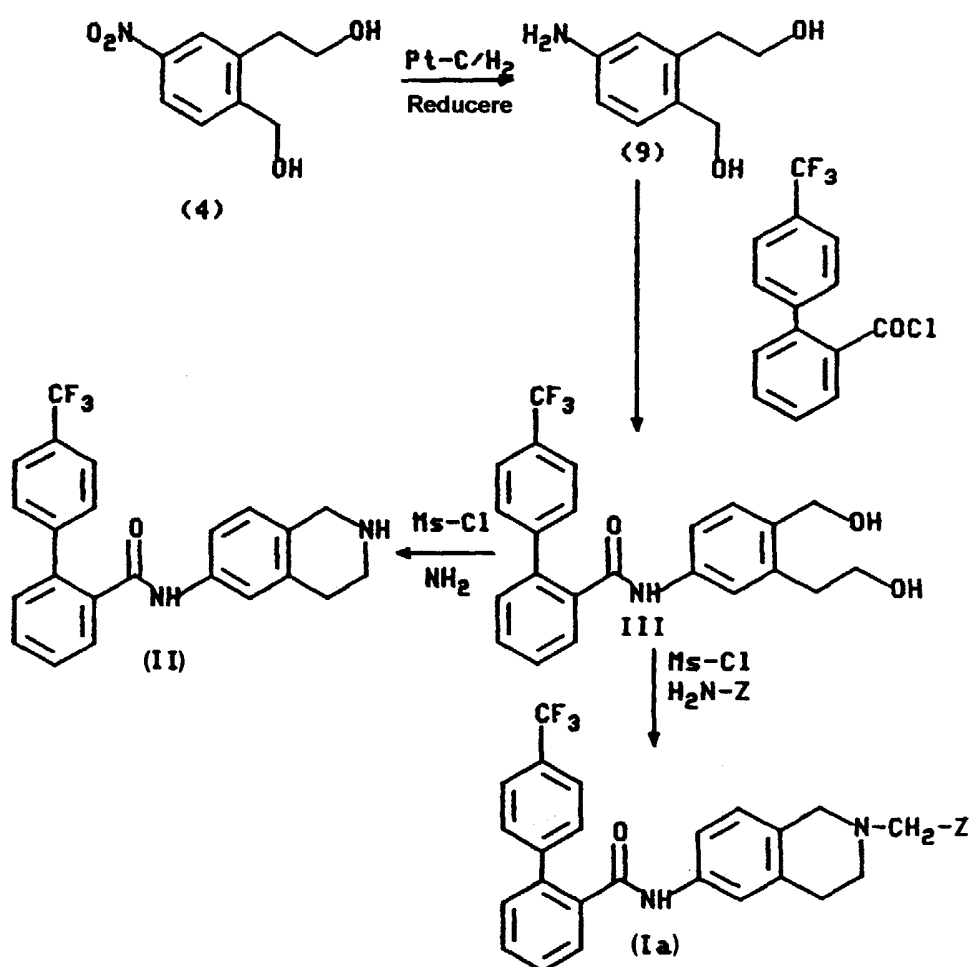
SCHEMA 2



Compusul cu formula III poate fi preparat așa cum se ilustrează în Schema 3, pornind de la primul diol (4) prezentat în Schema 2. Referitor la Schema 3, diolul (4) este redus cu hidrogen în prezență de catalizator paladiu pe cărbune pentru a prepara aminodiolul (9) corespunzător. Aminodiolul (9) poate fi apoi reacționat cu clorura acidă a acidului 4'-trifluormetilbifenil-2-carboxilic, pentru a obține compusul III. Compusul III poate fi apoi ciclizat cu amoniac, în prezența unui catalizator, pentru a prepara compusul II.

De asemenea, așa cum s-a arătat în Schema 3, compusul III poate fi reacționat în mod direct cu o amină corespunzătoare cu formula Z-CH₂-NH₂ în prezența unei baze și catalizatorului pentru a prepara un compus cu formula I, denumit la în Schema 3, în care X este CH₂ și Y este o legătură directă.

SCHEMA 3



Pentru a izola compușii invenției pot fi utilizate metode convenționale și/sau tehnici de purificare și separare cunoscute specialiștilor în domeniu. Astfel de tehnici includ toate tipurile de cromatografie (HPLC, cromatografie pe coloană utilizând adsorbanti obișnuiți, precum este silicagelul, și cromatografie în strat subțire), recristalizare și tehnici de extracție diferențială (de exemplu lichid-lichid).

Compușii conform invenției formează straturi cationice precum sărurile de adiție acidă și expresia "săruri acceptabile farmaceutic" se intenționează să definească, dar nu să limiteze la astfel de săruri ca, săruri clorhidrat, bromhidrat, sulfat, sulfat acid, fosfat, fosfat acid, fosfat diacid, acetat, succinat, citrat, metansulfonat (mesilat) și *p*-toluensulfonat (tosilat). Pentru mulți compuși sunt fezabile sărurile de poliadiție.

Sărurile de adiție de acid ale compușilor prezentei invenții sunt preparate în mod ușor prin reacția formelor de bază cu acizi adecvați. Când sarea este un acid monobazic (de exemplu clorhidrat, bromhidrat, *p*-toluensulfonat, acetat), forma acidă a unui acid dibazic (de exemplu sulfat acid, succinat) sau forma diacidă a unui acid tribazic (de exemplu fosfat diacid, citrat), cel puțin un echivalent molar și în mod uzual este utilizat un exces molar de acid. Totuși, când astfel de săruri ca sulfat, hemisuccinat, fosfat acid sau fosfat, sunt de dorit, vor fi utilizați în general echivalenți adecvați și echivalenți chimici exacti ai acidului. Baza liberă și acidul sunt în mod uzual combinați într-un cosolvent din care precipită sarea dorită, sau poate fi izolată prin concentrarea și/sau adăugarea de nesolvent.

Compușii conform prezentei invenții sunt administrabili în mod oral și sunt, în consecință, utilizabili în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic sau un diluant adecvat pentru forme de dozaj orale. Purtători adecvați acceptabili farmaceutic includ umpluturi solide inerte sau diluanți inerti și soluții sterile apoase sau soluții organice. Compusul activ va fi prezent în astfel de compoziții farmaceutice în cantități suficiente pentru a furniza cantitatea de dozaj dorită în domeniul descris mai jos. Astfel, pentru administrarea orală compușii pot fi combinați cu un purtător solid sau lichid adecvat sau cu un diluant pentru a forma capsule, tablete, pulberi, siropuri, soluții, suspensii și altele asemenea. Compozițiile farmaceutice pot, dacă se dorește, să conțină componente suplimentari, precum aromatizanți, îndulcitori, excipienți și alți asemenea.

Tabletele, pilulele și altele asemenea pot conține, de asemenea, un liant cum este guma de tragacant, acaccia, amidon de porumb sau gelatină, excipienți ca fosfat dicalcic; un agent de dezintegrare ca amidon de porumb, amidon de cartofi, acid alginic; un lubrifiant ca stearat de magneziu; și un îndulcitor ca sucroză, lactoză și zaharină. Când o formă de dozaj unitară este o capsulă, ea poate conține, în plus față de materialele de tipul celor de mai sus, un purtător lichid ca un ulei gras. Diferite alte materiale pot fi prezente ca acoperiri sau pentru a modifica forma fizică a unității de dozare.

De exemplu, tabletele pot fi acoperite cu șelac, zahăr sau cu ambele. Un sirop sau un elixir poate conține, în mod suplimentar, ingredientul activ, sucroză drept agent de îndulcire, metil și propilparabeni drept protectori, un colorant și un aromatizant astfel ca aromatizant de cireșe sau portocale.

Acești compuși activi pot fi administrați în mod parenteral. Pentru administrare parenterală compușii pot fi combinați cu medii apoase sterile sau medii organice pentru soluții sau suspensii injectabile. Soluții sau suspensii ale acestor compuși activi pot fi preparate în apă, prin amestecare, în mod adecvat, cu un agent activ de suprafață cum este hidroxipropilceluloza. Dispersia poate fi preparată, de asemenea, în ulei de susan sau ulei de alune, etanol, apă, polioli (de exemplu glicerină, propilenglicol și), amestecuri adecvate ale acestora, uleiuri vegetale, N-metil-glucamină, polivinilpirolidonă și amestecuri ale acestora în uleiuri și în aceeași măsură soluții apoase ale sărurilor acceptabile farmaceutic, solubile în apă, ale compușilor. În condiții obișnuite de stocare și utilizare aceste preparate conțin un protector pentru a preveni dezvoltarea microorganismelor. Soluțiile injectabile preparate în acest mod, pot fi apoi administrate intravenos, intraperitoneal, subcutanat sau intramuscular.

Formele farmaceutic adecvate pentru utilizare prin injectare includ soluții apoase sterile sau dispersii sterile și pulberi sterile pentru preparare spontană a suspensiilor sau dispersiilor injectabile, sterile. În toate cazurile, formele trebuie să fie sterile și trebuie să fie fluide în măsura în care există posibilitatea extracției cu seringă. Trebuie să fie stabile în condițiile de preparare și stocare și trebuie să fie protejate împotriva acțiunii de contaminare a microorganismelor, cum sunt bacteriile și ciupercile.

Doza unui compus cu formula I care este administrat va varia în funcție de principiile bine cunoscute în domeniu, care țin cont de severitatea stării de boală și de calea de administrare. În general, un compus cu formula I va fi administrat la un animal cu sânge cald (cum este omul), într-o manieră care să permită primirea unei

doze eficiente, în mod uzual, administrată într-o doză zilnică unitară sau într-o doză zilnică divizată în porțiuni, de exemplu o doză în domeniul de la 0,1 la aproximativ 15 mg/kg greutate corp, de preferință de la 1 la 5 mg/kg greutate corp. Doza zilnică totală primită, va fi în general între 1 și 1000 mg, de preferință între 5 și 350 mg.

785

Compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu alți agenți farmaceutici, care includ alți agenți care reduc lipidele. Astfel de agenți includ inhibitori ai biosintezei colesterolului, în special inhibitori ai HMG CoA reductazei și inhibitori ai squalen sintetazei, secheștranti de acizi biliari, fibrati, inhibitori de absorbție și colesterolului și acidului nicotinic.

790

Se dau în continuare 197 de exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Acest exemplu ilustrează prepararea compusului intermediar cu formula II.

N-[2-(4-brom-fenil)-etil]-formamidă

795

O cantitate de 500 g (17,8 moli) de bromhidrat de 2-(4-brom-fenil)-etilamină, 1 l (12,4 moli) de formiat de etil și 240 ml (1,78 moli) trietilamină se combină și se încălzesc la reflux timp de 3 h. Amestecul de reacție se tratează cu 1 l apă deionizată și acetat de etil. Stratul organic se separă și se spală cu 1 l apă și 1 l saramură. Stratul organic se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează pentru a da 378 g dintr-un solid.

800

MS (CI): 245 (M+NH₄⁺).

Clorhidrat de 7-brom-3,4-dihidro-izochinolină

Într-un balon de 12 l cu fund rotund, cu trei gâturi, se încălzesc 4 kg de acid polifosforic la 150°C și se agită. La acidul polifosforic care se agită se adaugă 530 g (3,75 moli) de pentoxid de fosfor în trei porțiuni fiecare de aproximativ 176,7 g. După ce pentoxidul de fosfor se dizolvă se adaugă 378 g (1,66 moli) de N-[2-(4-brom-fenil)etil]-formamidă. Temperatura de reacție se ridică apoi la 200°C și se menține timp de 2 h. În acest moment, temperatura de reacție se scade la 160°C și amestecul se toarnă în 16 l de gheață. Amestecul se agită 0,5 h, se bazeifică la pH 12 cu soluție de hidroxid de sodiu 10N și se extrage de trei ori cu 3 l diclormetan. Straturile organice reunite se spală cu 1 l soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează la un ulei. Uleiul se dizolvă în 2,5 l metanol și se saturează cu HCl gazos, anhidru. Soluția care rezultă se concentrează la un volum de 1 l și se adaugă 1 l dietileter. Precipitatul care rezultă se filtrează, se spală cu dietileter și se usucă cu aer pentru a da 219 g dintr-un solid.

805

810

815

MS (CI): 210 (M+H⁺).

7-brom-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

O cantitate de 219 g (0,89 moli) de clorhidrat 7-brom-3,4-dihidro-izochinolină și 1,5 l apă se combină și se încălzesc la 50°C. Se adaugă 33,7 g (0,89 moli) de borohidru de sodiu, în porțiuni, peste 0,5 h, moment în care temperatura crește la 62°C. Reacția se răcește apoi la temperatura ambiantă și se extrage de trei ori cu 1 l diclormetan. Straturile organice reunite se spală cu 1 l soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează pentru a da 173 g dintr-un ulei.

820

825

MS (CI): 212 (M+H⁺).

7-brom-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Într-un balon de 5 l cu fund rotund cu trei gâturi se dizolvă cu grijă 7-brom-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină în 950 ml acid sulfuric concentrat. Soluția rezultată se

830 răcește la -5°C și se adaugă în picături o soluție de 82,7 g (0,816 moli) de azotat de potasiu în 1 l acid sulfuric concentrat. După adăugare, reacția se menține la -5°C timp de 15 min și se toarnă în 3 l gheață. Amestecul care rezultă se bazeifică la pH 14 cu soluție 50% hidroxid de sodiu. Soluția bazică se extrage de trei ori cu 1 l diclormetan. Straturile organice reunite se spală cu 1 l apă și 1 l soluție saturată de clorură de sodiu. Stratul organic se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează, pentru a da 201 g dintr-un ulei. Uleiul preadsorbit pe silicagel se încarcă într-o coloană de 4 kg silicagel și se eluează cu un gradient de 1...5% metanol/diclormetan. Frațiunile care conțin produs se reunesc și se concentrează pentru a da 115 g dintr-un solid.

840 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61(s, 1H); 7,38(s, 1H); 4,10(s, 2H); 3,20(t, 2H); 2,90(t, 2H).

Ester tert-butilic al acidului 7-brom-6-nitro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

O cantitate de 115 g (0,447 moli) de 7-brom-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină, 45,2 g (0,447 moli) de TEA, 97,5 g (0,447 moli) de dicarbonat de *di-tert*-butil, 3,2 l de dioxan și 0,5 l de apă se reunesc și se agită la temperatura ambiantă timp de 1,5 h. Amestecul de reacție se concentrează pentru a îndepărta dioxanul, se adaugă 1 l de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage de două ori cu 1 l de diclormetan. Stratul organic se extrage cu saramură, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează. Solidul care rezultă se recrystalizează din izopropanol pentru a da 118 g dintr-un solid.

850 ^1H RMN (250 MHz, DMSO) δ 7,89(s, 1H); (s, 1H); 4,58(s, 2H); 3,56(t, 2H); 2,81(t, 2H); 1,42(s, 9H).

Ester tert-butilic al acidului 6-amino-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

O cantitate de 59 g ester tert-butilic al acidului 7-brom-6-nitro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 10 g de paladiu pe carbonat de calciu și 49 g de acetat de amoniu în 1 l de acid acetic se hidrogenează pe un aparat cu agitare prin basculare, de tip Parr. Amestecul de reacție se filtrează prin Celită, se concentrează, se bazeifică la pH 12 cu hidroxid de sodiu 4N și se extrage cu clorură de metilen. Stratul organic se spală cu apă, saramură, se usucă pe sulfat de magneziu, și se concentrează pentru a da 40 g dintr-un ulei.

860 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,87(s, 2H); 4,27(s, 2H); 3,44(t, 2H); 2,57(t, 2H); 1,39(s, 9H).

Ester tert-butilic al acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

865 O cantitate de 7,6 g (29 mmoli) de ester tert-butilic al acidului 6-amino-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 100 mg de DMAP și 6,1 g (32 mmoli) de EDCI se amestecă în 130 ml clorură de metilen timp de 12 h. Amestecul de reacție de extrage cu (2 x 100) ml HCl 1N, (2 x 150) ml NaOH 1N, 150 ml apă, saramură și se concentrează pentru a da 14 g dintr-o spumă bej.

870 MS (CI): 519 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,49(s, 2H); 3,60(t, 2H); 2,77(t, 2H).

1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

O cantitate de 4 g (8 mmoli) de ester tert-butilic al acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic și 6 ml (78 mmoli) de TFA se amestecă în 60 ml clorură de metilen timp de 5 ore. Se adaugă 40 ml clorură

de metilen și stratul organic se extrage cu (3 x 50) ml soluție saturată de bicarbonat de sodiu și saramură. Stratul organic se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează pentru a da 3,1 g de solid.

MS (CI): 397 (M+H⁺).

Următorii compuși clasificați drept amide, după criteriul stabilit mai sus, se sintetizează prin procedura descrisă în metoda A.

METODA A

Într-un flacon de sticlă cu capac filetat se introduc 150 μ l dintr-o soluție 0,020 M de clorură acidă în 3,0 μ mol de 1,2-diclorețan, urmată de 83 μ l de 0,030 M (1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic în 2,5 μ mol 1,2-diclorețan, urmată de 25 mg polimer legat, morfolinometyl-polistiren ((a) 2,5 μ mol/gm=62 μ mol). După agitare prin basculare la 20°C timp de 16 h, se îndepărtează 10 μ l, și se diluează la 100 μ l cu metanol pentru analizele RPHPLC și MS. Polimerul se îndepărtează prin filtrare și filtratul se concentrează la sec, sub vid.

Exemplul 2. Prin metoda A, descrisă mai sus, se fabrică [2-(3-ciclopentilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic, prin reacția compusului II cu clorură de 3-ciclopentilpropionil în prezența morfolinei legate de polimer.

MS (CI): 521 (M+H⁺).

Exemplele 3...39. Următorii compuși au fost fabricați conform cu metode analoge acelor descrise în exemplul 2, prin reacția compusului II cu clorura acidă corespunzătoare.

[2-fenil-acetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 515 (M+H⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,68 și 4,53(s, 2H); 3,80(s, 2H); 3,80 și 3,61(t, 2H); 2,76 și 2,59(t, 2H).

[2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 501 (M+H⁺)

[2-(furan-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 491 (M+H⁺)

[2-(4-clor-butiril)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 501 (M+H⁺)

[2-benziloxiacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 545 (M+H⁺)

[2-(4-heptil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 599 (M+H⁺)

[2-(biciclo-2,2,1)-hept-5-enă-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS (CI): 517 (M+H⁺)

[2-(5-metil-3-fenil-izoxazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

- MS (CI): 582 (M+H⁺)
 [2-tetradecanoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-
 925 bifenil-2-carboxilic
 MS (CI): 607 (M+H⁺)
 [2-{3,3-dimetil-butiril}-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-
 trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
 MS (CI): 495 (M+H⁺)
 930 [2-fenoxiacetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-
 bifenil-2-carboxilic
 MS (CI): 531 (M+H⁺)
 Esterul 2-oxo-1-fenil-2-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-
 izochinolin-2-il}-etilic al acidului acetic
 935 MS (CI): 573 (M+H⁺)
 [2-(tiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-
 trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
 MS (CI): 507 (M+H⁺)
 [2-{2,2,5,7-tetrametil-1-oxo-indan-4-carbonil}-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-
 940 amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
 MS (CI): 611 (M+H⁺)
 [2-octanoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-
 2-carboxilic
 MS (CI): 523 (M+H⁺)
 945 [2-octadec-9-enoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-
 metil-bifenil-2-carboxilic
 MS (CI): 611 (M+H⁺)
 [2-{chinoxalin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-
 trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
 950 MS (CI): 553 (M+H⁺)
 Ester metilic al acidului 4-oxo-4-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-
 dihidro-1H-izochinolin-2-il}-butiric
 MS (CI): 511 (M+H⁺)
 [2-{bifenil-4-carbonil}-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-
 955 metil-bifenil-2-carboxilic
 MS (CI): 577 (M+H⁺)
 [2-pentanoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-
 bifenil-2-carboxilic
 MS (CI): 481 (M+H⁺)
 960 [2-izobutiril-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-
 2-carboxilic
 MS (CI): 467 (M+H⁺)
 [2-decanoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-
 2-carboxilic
 965 MS (CI): 551 (M+H⁺)
 [2-octadecanoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-
 bifenil-2-carboxilic
 MS (CI): 663 (M+H⁺)

RO 116897 B1

<i>(2-hexanoil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	970
MS (CI): 495 (M+H ⁺)	
<i>[2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-metil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS (CI): 529 (M+H ⁺)	
<i>(2-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluor-metil-bifenil-2-carboxilic</i>	975
MS (CI): 507 (M+H ⁺)	
<i>(2-ciclobutancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluor-metil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS (CI): 479 (M+H ⁺)	980
<i>[2-(2-etil-hexanoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-metil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS (CI): 523 (M+H ⁺)	
<i>Esterul metilic al acidului 3-oxo-3-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il}-propionic</i>	985
MS (CI): 497 (M+H ⁺)	
<i>Esterul metilic al acidului 5-oxo-5-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il}-propionic</i>	
MS (CI): 525 (M+H ⁺)	
<i>[2-(2-clor-propionil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-metil-bifenil-2-carboxilic</i>	990
MS (CI): 487 (M+H ⁺)	
<i>Esterul metilic al acidului 5-oxo-5-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il}-pentanoic</i>	
MS (CI): 539 (M+H ⁺)	995
<i>[2-[(3-metoxi-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS (CI): 545 (M+H ⁺)	
<i>[2-(tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-metil-bifenil-2-carboxilic</i>	1000
MS (CI): 521 (M+H ⁺)	
<i>¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 4,68 și 4,60(s, 2H); 3,97(s, 2H); 3,80 și 3,69(t, 2H); 2,71(m, 2H).</i>	
<i>(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1005
MS (CI): 467 (M+H ⁺)	
<i>Esterul metilic al acidului 4-oxo-4-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-il}-butiric</i>	
MS (CI): 511 (M+H ⁺)	
<i>(2-octadec-11-enil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1010
MS (CI): 661 (M+H ⁺)	
METODA B	
EDC legat de polimer	

O cantitate de 20 mg (0,104 moli) de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă se distribuie între 400 ml clorură de metilen, 200 ml apă și 100 ml hidroxid de amoniu concentrat. Stratul apos se extrage cu (2 x 200) ml clorură de metilen. Straturile organice reunite se spală cu 100 ml soluție de hidroxid de amoniu 10%, 100 ml apă, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează sub vid până la obținerea unui ulei limpede, fără culoare. Uleiul se dizolvă în 350 ml DMF, se adaugă rășină Merrifield (100 mg, 2% dvb, 200...4000 mesh, 1,0 mmoli (mg) și amestecul agitat se încălzește la 100°C timp de 16 h. După răcire, rășina se filtrează, se spală cu 2 x 200 ml DMF, de 2 ori cu 300 ml THF și se usucă într-o etuvă de vid, la 50°C, timp de 20 h. IR 2131 cm⁻¹.

REAȚIE

Într-un flacon de sticlă cu capac filetat se introduc 50 μl dintr-o soluție 0,050 a acidului în 2,5 μmol de 1,2-diclorețan, urmată de 50 μl din compusul II în 2,5 μmoli de 1,2-diclorețan, urmată de 30 μl 0,017 M DMAP în 0,5 μl de 1,2-diclorețan, urmată de 25 mg de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă legată de polimer (@ 1,0 μmoli/gm=25 μmoli). După agitare prin basculare, la 20°C, timp de 16 h, se îndepărtează 10 μl și se diluează la 100 μl cu metanol pentru a fi analizat RPHPLC și MS. Polimerul se îndepărtează prin filtrare și filtratul se concentrează la sec, sub vid.

Exemplul 40. [2-(naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic se separă prin reacția compusului II cu acidul naftalen-2-il-acetic, în prezența EDC legat de polimer, așa cum s-a descris în METODA B de mai sus.

MS(CI): 565(M+H⁺).

Exemplele 41...97. Următorii compuși se prepară prin reacția compusului II cu acidul carboxilic corespunzător, în prezență de EDC legat de polimer, conform cu metodele analoage celor descrise în exemplul 40.

[2-(2,2-dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 481(M+H⁺)

[2-(2,2-dimetil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 509(M+H⁺)

[2-(3-hidroxi-2-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 545 (M+H⁺)

[2-(2-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 543(M+H⁺)

[2-(3-metil-4-oxo-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 509(M+H⁺)

[2-(2-etil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 495(M+H⁺)

[2-etoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(CI): 483(M+H⁺)

RO 116897 B1

<i>{2-[(4-fluor-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 533(M+H ⁺)	
<i>{2-feniltioacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1065
MS(Cl): 547(M+H ⁺)	
<i>{2-benziltioacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 561(M+H ⁺)	1070
<i>{2-[3-metil-butil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 481(M+H ⁺)	
<i>{2-[3-clor-butiril]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1075
MS(Cl): 501(M+H ⁺)	
<i>{2-but-3-enoil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 465(M+H ⁺)	
<i>{2-[1-acetil-pirolidin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1080
MS(Cl): 536(M+H ⁺)	
<i>{2-[(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 570(M+H ⁺)	1085
<i>{2-[piridin-4-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 502(M+H ⁺)	
<i>{2-[chinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1090
MS(Cl): 552(M+H ⁺)	
<i>{2-[1-fenil-ciclopentancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 569(M+H ⁺)	
<i>{2-[a-metoxi-fenil-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1095
MS(Cl): 545(M+H ⁺)	
<i>{2-[3-clor-2,2-dimetilpropionil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 515(M+H ⁺)	1100
<i>{2-cianoacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 464(M+H ⁺)	
<i>{2-metoxiacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1105
MS(Cl): 569(M+H ⁺)	

- 1110 {2-[(4-clor-fenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 549(M+H⁺)
- 1115 [2-etiltioacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 502(M+H⁺)
- [2-(3-fenil-prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 525(M+H⁺)
- 1120 [2-(3-hidroxi-butilil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 483(M+H⁺)
- {2-[(1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 554(M+H⁺)
- [2-(6-metil-piridin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 516(M+H⁺)
- 1125 [2-(piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 516(M+H⁺)
- ¹H RMN (300 Mju, CDCl₃) δ 4,67(s, 2H); 3,99(2, 2H); 3,77(m, 2H); 2,76 și 2,65(t, 2H).
- 1130 {2-[(4-nitro-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 560(M+H⁺)
- [2-(6-dietilcarbamoil-ciclohex-3-encarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 604(M+H⁺)
- 1135 [2-(adamantan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 559(M+H⁺)
- 1140 {2-[(3-clor-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 549(M+H⁺)
- [2-difenilacetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 591(M+H⁺)
- 1145 {2-[(2,4-diclor-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 583(M+H⁺)
- [2-(2-ftalimido-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 584(M+H⁺)
- 1150 [2-(bifenil-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 591(M+H⁺)

RO 116897 B1

<i>[2-(o-tolilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1155
MS(Cl): 529(M+H ⁺)	
<i>[2-(m-tolilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 529(M+H ⁺)	
<i>[2-(4-fenil-but-3-enoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	1160
MS(Cl): 541(M+H ⁺)	
<i>[2-(ciclopentil-1-enil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 505(M+H ⁺)	1165
<i>{2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 605(M+H ⁺)	
<i>[2-(adamantan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1170
MS(Cl): 573(M+H ⁺)	
<i>[2-(9H-fluoren-9-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 589(M+H ⁺)	
<i>{2-[(3-trifluormetil-fenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1175
MS(Cl): 583(M+H ⁺)	
<i>[2-(1-metil-ciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 521(M+H ⁺)	1180
<i>{2-[2(1,3-dioxo-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 598(M+H ⁺)	
<i>[2-(4-metil-2-oxo-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1185
MS(Cl): 509(M+H ⁺)	
<i>[2-(3-metoxi-ciclocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 537(M+H ⁺)	
<i>[2-(hex-3-enoil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1190
MS(Cl): 493(M+H ⁺)	
<i>Ester tert-butilic al acidului 2-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carbonil}-pirolidin-1-carboxilic</i>	
MS(Cl): 594(M+H ⁺)	1195
<i>[2-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
MS(Cl): 495(M+H ⁺)	

[2-(a-oxo-tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 552(M+NH₄⁺)

[2-(tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 521(M+H⁺)

{2-[[6-metoxi-3-oxo-indan-1-il]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 600(M+2)

[2-(1-acetil-pirolidin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 536(M+H⁺)

[2-(biciclo[2,2,1]hept-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 533(M+H⁺)

Exemplul 98. O cantitate de 200 mg (0,50 mmoli) de compus II, 62 mg (0,60 mmoli) acid picolinic și 116 mg (0,60 mmoli) de EDCI se amestecă în 10 ml clorură de metilen timp de 14 h. Amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent: 70...100% EtOAc/Hex). Produsul obținut este [2-(piridin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic, cu randament 98%.

MS(Cl): 502(M+H⁺)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 4,81 și 4,69(s, 2H); 3,92 și 3,37(t, 2H); 2,83(m, 2H).

METODA C

Într-un flacon de sticlă cu capac filetat, se introduc 150 μl dintr-o soluție de 0,020 M de izocianat în 3,0 μmoli de 1,2-diclorețan, urmată de 83 μl de 0,030 M [1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic în 2,5 μmoli 1,2-diclorețan. După agitare la 20°C timp de 16 h, se îndepărtează 10 μl și se diluează la 100 μl cu metanol pentru analizele RPHPLC și MS. Reacția s-a concentrat la sec sub vid.

Exemplul 99. Fenilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic s-a preparat așa cum s-a descris în metoda C prin reacția compusului II cu fenil izocianat.

MS(Cl): 516(M+H⁺)

¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 4,56(s, 2H); 3,66(t, 2H); 2,77(t, 2H).

Exemplele 100...103. Următorii compuși au fost preparați prin reacția compusului II cu izocianatul corespunzător conform metodelor analoage celor descrise în exemplul 99.

Hexilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

MS(Cl): 524(M+H⁺)

Ester etilic al acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carbonil)-amino}-acetic

MS(Cl): 526(M+H⁺)

Benzilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

1245

MS(Cl): 530(M+H⁺)

[R-1-fenil-etil]-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic

Notă: Produs obținut așa cum s-a descris în Metoda C, utilizând compusul II și (R) - (+) - α - metilbenzil izocianat.

1250

MS(Cl): 544(M+H⁺)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 5,06(m, 1H); 4,66(d, 1H); 4,46(s, 2H), 3,56(t, 2H); 2,78(t, 2H); 1,52(d, 3H).

Exemplul 104. Piridin-2-il-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic s-a preparat printr-o metodă analoagă cu procedura descrisă de A.Ohsawa, A.; Arai, H.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28, 3570.

1255

23% randament.

MS(Cl): 517(M+H⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,60(s, 2H); 3,69(t, 2H); 2,86(t, 2H).

1260

METODA D

Într-un flacon cu capac filetat, se introduc 150 μl dintr-o soluție de 0,020 M de clorură de sulfonil în 3,0 μmoli de 1,2-diclorețan, urmată de 83 μl de 0,030 M compus II în 2,5 μmoli 1,2-diclorețan, urmată de 25 mg de polimer legat, morfolino-metilpolistiren (a) 2,5 mmoli/gm = 62 μmoli). După agitare prin basculare la 20°C timp de 16 h, se îndepărtează 10 μl și se diluează la 100 μl cu metanol pentru analizele RPHPLC și MS. Polimerul se îndepărtează prin filtrare și filtratul se concentrează la sec, sub vid.

1265

Exemplul 105. [2-(naftalen-1-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic s-a preparat prin Metoda D, reacționând compusul II cu clorură de naftalen-1-sulfonil.

1270

MS(Cl): 604(M+NH₄⁺)

Exemplele 106...111. Următorii compuși s-au preparat prin Metoda D ca în exemplul 105, prin reacția compusului II cu clorura de sulfonil adecvată.

Ester metilic al acidului 2-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carbonil}-benzoic

1275

MS(Cl): 595(M+H⁺)

[2-(propan-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 520(M+NH₄⁺)

1280

[2-(3-clor-propan-1-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 555(M+NH₄⁺)

[2-(butan-1-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic

1285

MS(Cl): 534(M+NH₄⁺)

[2-dimetilsulfamonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 521(M+NH₄⁺)

1290 [2-{2-trifluormetoxi-benzensulfonil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida
acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 638(M+NH₄⁺)

1295 **Exemplul 112.** Acest exemplu ilustrează modul de preparare al unui compus
în care gruparea din XYZ, care leagă XYZ de nucleul tetrahidroizochinolinic este
tiocarbamoil.

Într-un flacon de sticlă cu capac filetat, se introduc 150 µl dintr-o soluție de
0,020 M de tioizocianat (ciclopropiltioizocianat) în 3,0 µmoli de 1,2-diclorețan, urmată
de 83 µl de 0,030 M {1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il}-amida acidului 4'-trifluormetil-
bifenil-2-carboxilic în 2,5 µmoli 1,2-diclorețan. După agitare prin basculare la 20°C
1300 timp de 16 h, se îndepărtează 10 µl și se diluează la 100 µl cu metanol pentru anali-
zele RPHPLC și MS. Amestecul de reacție se concentrează la sec, sub vid, dând (2-
ciclopropiltiocarbamoil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-
bifenil-2-carboxilic.

MS(Cl): 496(M+NH₄⁺)

1305 **METODA F**

O soluție de 7,5 µmol aldehydă, 5 µmol II, 7,5 µmol acid acetic și 10 µmol
triacetoxiborohidruță în 300 µl de 1,2-diclorețan se agită prin basculare 60 h la tem-
peratura camerei. O mostră de 75 µl se îndepărtează și se diluează în 93 µl de
metanol pentru analize, TLC și MD. Mostra care rămâne se evaporă la sec în vid.
1310 Solidul brut se dizolvă în 500 µl acetat de etil și se spală cu 300 µl de 5% bicarbonat
de sodiu. Stratul organic se concentrează la sec sub vid.

Exemplul 113. [2-{2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizo-
chinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic s-a preparat așa cum s-a
descries Metoda F, prin reacția compusului II cu aldehyda 2,6,6-trimetilciclohex-2-enil.

1315 MS(Cl): 533(M+NH₄⁺).

Exemplele 114...162. Următorii compuși s-au preparat ca în exemplul 113
prin Metoda F, prin reacția compusului II cu aldehyda corespunzătoare adecvată.

(2-ciclohex-3-enilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-
metil-bifenil-2-carboxilic

1320 MS(Cl): 491(M+NH₄⁺)

[2-{3-metil-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-
bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 501(M+NH₄⁺)

1325 [2-{4-dimetilamino-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-
trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 530(M+NH₄⁺)

[2-{4-metoxi-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-
trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 517(M+NH₄⁺)

1330 [2-{2-fluor-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-
bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 505(M+NH₄⁺)

[2-{3,4-diclor-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluor-
metil-bifenil-2-carboxilic

1335 MS(Cl): 555(M+NH₄⁺)

RO 116897 B1

[2-{4-izopropil-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 529(M+NH ⁺)	
[2-bifenil-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	1340
MS(Cl): 564(M+2)	
[2-{3-fenoxi-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 580(M+2)	
[2-{4-metoxi-naftalen-1-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	1345
MS(Cl): 568(M+2)	
[2-naftalen-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 538(M+2)	1350
[2-{4-metiltio-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 533(M+NH ⁺)	
[2-{9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	1355
MS(Cl): 605(M+2)	
[2-{4-tert-butil-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 544(M+2)	
Esterul etilic al acidului 3-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-ilmetil}-ciclohexan carboxilic	1360
MS(Cl): 566(M+2)	
[2-{2-tert-butiltio-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 576(M+2)	1365
[2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 494(M+2)	
[2-{3-fluoro-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	1370
MS(Cl): 505(M+2)	
2-{benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 531(M+H ⁺)	
[2-naftalen-2-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	1375
MS(Cl): 538(M+2)	
[2-{2-metoxi-naftalen-1-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic	
MS(Cl): 568(M+2)	1380

RO 116897 B1

- [2-{4-benziloxi-3-metoxi-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 624(M+2)
- 1385 [2-{1,3,4-trimetil-ciclohex-3-enimetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 533(M+H⁺)
- [2-{4-clor-feniltio}-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 629(M+H⁺)
- 1390 [2-{2,4-dicloro-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 555(M+H⁺)
- [2-{1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4H-dibenzofuran-4a-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 585(M+H⁺)
- 1395 {2-[4-{2-dietilamino-etoxi}-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 603(M+2)
- [2-{2-trifluormetil-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 555(M+H⁺)
- 1400 [2-{6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-en-2-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 531(M+H⁺)
- 1405 [2-{2-benziloxi-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 594(M+2)
- [2-{4-fenoxi-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 579(M+H⁺)
- 1410 [2-{4-dimetilamino-naftalen-1-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 580(M+H⁺)
- [2-{4-pirolidin-1-il-benzil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 557(M+2)
- 1415 [2-tiofen-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 493(M+H⁺)
- 1420 ¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,83(s, 2H); 3,52(s, 2H); 2,69(m, 4H)
[2-{1H-indol-3-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 526(M+H⁺)
- [2-{1H-pirol-2-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
MS(Cl): 476(M+H⁺)
- 1425

RO 116897 B1

^1H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,54(s, 2H); 3,43(s, 2H); 2,72(m, 2H); 2,60(m, 2H).

[2-furan-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

1430

MS(Cl): 477(M+H⁺)

^1H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,65(s, 2H); 3,47(s, 2H); 2,71(m, 2H); 2,65(m, 2H).

[2-{1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

1435

MS(Cl): 598(M+2)

[2-{2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirol-3-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 581(M+2)

[2-{3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

1440

MS(Cl): 582(M+2)

[2-benzofuran-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 527(M+H⁺)

1445

Esterul acidului 5-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-ilmetil}-furan-2-ilmetil acetic

MS(Cl): 549(M+H⁺)

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,02(s, 2H); 3,70(s, 2H); 3,60(s, 2H); 2,83(t, 2H); 2,75(t, 2H); 2,07(s, 3H).

1450

[2-{3-metil-tiofen-2-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 507(M+H⁺)

[2-tiofen-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

1455

MS(Cl): 493(M+H⁺)

[2-{2-metil-1H-indol-3-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 540(M+H⁺)

Esterul etilic al acidului 2-metil-5-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-ilmetil}-furan-3-carboxilic

1460

MS(Cl): 563(M+H⁺)

[2-{2,5-dimetoxi-tetrahidrofuran-3-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 541(M+H⁺)

1465

[2-{1-metil-1H-indol-3-ilmetil}-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

MS(Cl): 540(M+NH₄⁺)

Esterul etilic al acidului 2-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-ilmetil}-ciclopropan-carboxilic

1470

MS(Cl): 523(M+H⁺)

METODA G

Următorii compuși se prepară pe calea aminării reductive prin metode analoge procedurilor descrise de Abdel-Magid A.F.; Maryanoff C.A.; Carson, K.G. în *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5595. Această procedură este, în esență, la fel ca metoda F și folosește triacetoxiborohidru de sodiu, cu excepția anumitor modificări, care s-au făcut în general în alegerea solventului și a temperaturii de reacție, toate modificările fiind notate pentru fiecare compus. În plus, atunci când nu sunt alte indicații, s-au utilizat 1,5...2 echivalenți de compus carbonil. Pentru compușii preparați în această secțiune este de precizat că baza liberă a fost izolată. Pentru utilizare în modele biologice baza liberă, a fost, în cele mai multe cazuri, convertită la sare monoclorhidrat prin metode convenționale.

Exemplul 163. (2-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic s-a preparat prin reacția compusului II cu benzaldehida utilizând o metodă analoagă cu cea descrisă mai sus de Abdel-Magid și colaboratorii, cu următoarele modificări:

Solvent: DCE; Randament 56%; MS(Cl):487(M+H⁺).

¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,62(s, 2H); 3,46(s, 2H); 2,74(m, 2H); 2,63(m, 2H).

Exemplele 164...193. Următorii compuși se prepară prin reacția compusului II cu aldehida corespunzătoare adecvată utilizând metode analoge cu cele descrise de Abdel-Magid și colaboratorii, cu modificări adecvate notate.

(2-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: THF; Randament 62%; MS(Cl):488(M+H⁺).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,82(s, 2H); 3,63(s, 2H); 2,84(m, 2H); 2,77(m, 2H).

(2-piridin-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: THF; MS(Cl):488(M+H⁺).

(2-piridin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: THF; MS(Cl):488(M+H⁺).

(2-chinolin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: DCE; Randament 66%; MS(Cl):538(M+H⁺).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,99(s, 2H); 3,67(s, 2H); 2,82(m, 4H).

[2-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: DCE; Randament 63%; MS(Cl):502(M+H⁺).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,79(s, 2H); 3,63(s, 2H); 2,81(m, 2H); (2,76(s, 2H); 2,55(s, 3H).

[2-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: DCE; MS(Cl):568(M+H⁺).

[2-(6-formil-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

Solvent: DCE; s-au utilizat 10 echivalenți de aldehydă; MS(Cl):516(M+H⁺).

RO 116897 B1

<i>[2-(2-cloro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1520
Solvent: DCE; MS(Cl):521(M+H ⁺).	
<i>[2-(3-cloro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
Solvent: DCE; Randament 69%; MS(Cl):521(M+H ⁺).	
¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 3,64(s, 2H); 3,47(s, 2H); 2,74(t, 2H); 2,64(s, 2H).	1525
<i>[2-(4-cloro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
Solvent: DCE; MS(Cl):521(M+H ⁺).	
<i>[2-pirimidin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	1530
Solvent: Clorură de metilen; s-au utilizat 6 echivalenți de aldehydă.	
Randament 61%; MS(Cl):489(M+H ⁺).	
¹ H RMN (250 MHz, CDCl ₃) δ 3,87(s, 2H); 3,60(s, 2H); 2,77(m, 4H).	
<i>[2-(3-nitro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1535
Solvent: DCE; Randament 76%; MS(Cl):532(M+H ⁺).	
¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,75(s, 2H); 3,58(s, 2H); 2,84(t, 2H); 2,73(t, 2H).	
<i>[2-(3-metoxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	1540
Solvent: DCE; MS(Cl):517(M+H ⁺).	
<i>[2-(3-trifluorometil-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	
Solvent: DCE; MS(Cl):555(M+H ⁺).	
<i>[2-(3-ciano-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	1545
Solvent: DCE; MS(Cl):512(M+H ⁺).	
<i>[2-(3-hidroxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	1550
Solvent: DCE; MS(Cl):503(M+H ⁺).	
<i>[2-(3,5-dicloro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	
Solvent: DCE; MS(Cl):556(M+H ⁺).	
<i>[2-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic</i>	1555
Solvent: DCE; MS(Cl):622(M+H ⁺).	
<i>3-[6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-ilmetil]-fenil esterul acidului acetic</i>	
Solvent: DCE; MS(Cl):545(M+H ⁺).	
<i>[2-(3-sulfamoil-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilic</i>	
Solvent: DCE; MS(Cl):566(M+H ⁺).	

- 1565 [2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: 7:3 THF:DCE; Randament 59%; MS(Cl):477(M+H⁺).
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,79(s, 2H); 3,58(s, 2H); 2,82(m, 2H); 2,74(m, 2H).
- 1570 [2-(1-metil-1H-pirol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: DCE; Randament 57%; MS(Cl):490(M+H⁺).
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,64(s, 2H); 3,57(s, 2H); 3,51(s, 2H); 2,77(t, 2H); 2,65(t, 2H).
- 1575 [2-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: DCE; Randament 83%; MS(Cl):527(M+H⁺).
¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,89(s, 2H); 3,58(s, 2H); 2,76(m, 4H).
- 1580 [2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: DCE; Randament 66%; MS(Cl):477(M+H⁺).
¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,56(s, 2H); 3,46(s, 2H); 2,72(m, 2H); 2,63(m, 2H).
- 1585 [2-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: DCE; Randament 38%; MS(Cl):494(M+H⁺).
¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 3,99(s, 2H); 3,64(s, 2H); 2,76(s, 4H).
- 1590 [2-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: DCE; MS(Cl):557(M+H⁺).
[2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: 7:3 THF:DCE; Randament 72%; MS(Cl):491(M+H⁺).
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 3,66(s, 2H); 3,63(s, 3H); 3,47(s, 2H); 2,70(m, 2H); 2,62(m, 2H).
- 1595 [2-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: THF; MS(Cl):491(M+H⁺).
[2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: EtOH; Temperatura: 70°C; Randament 42%; MS(Cl):478(M+H⁺).
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,87(s, 2H); 3,63(s, 3H); 2,79(s, 4H).
- 1600 [2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic
Solvent: THF; 3 echivalenți de aldehidă s-au utilizat; MS(Cl):411(M+H⁺).
- 1605 **Exemplul 194.** Acest exemplu demonstrează modul de preparare a unui compus cu formula II, așa cum s-a ilustrat în Schema 2. Numerele din paranteze din fiecare titlu de compus corespund numerelor din Schema 2.
- a. Dimetilester al acidului 2-(carboxi-5-nitro-fenil)malonic (2)
O soluție constituită din 75 g (372 mmoli) de acid 2-clor-4-nitrobenzoic în 900 ml de dimetil malonat se barbotează cu azot timp de 15 min. 48,3 g (894 mmoli) de
- 1610

metoxid de sodiu se adaugă într-o porție și conținutul prezintă o exotermă la 48°C, apoi după 15 min se adaugă 5,4 g (37 mmoli) bromură de cupru (I) într-o singură porție și conținutul se încălzește la 70°C timp de 24 h. Reacția a fost completă în procent de 70% prin RMN, conținutul se încălzește la 85°C timp de 5 h până la consumarea completă a acidului 2-clor-4-nitrobenzoic. Se adaugă 900 ml apă la amestecul de reacție răcit, urmată de 900 ml hexani. Stratul apos se separă, se adaugă 900 ml toluen, se filtrează prin celită și se separă stratul apos. Se adaugă 1800 ml toluen proaspăt la stratul apos și amestecul bifazic se acidulează cu 90 ml HCl 6N apos. Se formează un precipitat alb și conținutul se agită timp de 18 h. Produsul se filtrează și se usucă pentru a da 78,1 g (randament 70%) de solid alb cu punct de topire 153°C.

1615

^1H RMN ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 8,37(d, $J=2$ Hz, 1H); 8,30(d, $J=1$ Hz, 2H); 5,82(s, 1H); 3,83(s, 6H).

^{13}C RMN ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 168,0, 167,3, 149,4, 137,1, 135,8, 132,5, 125,4, 123,7, 54,5, 53,4.

1620

1625

Analiză pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_8$:

calculat: C:48,49 H:3,73; N:4,71

găsit: C:48,27 H:3,72; N:4,76

b. Acid 2-carboximetil-4-nitro-benzoic (3)

La o soluție de 25,0 g (84 mmoli) de dimetil ester al acidului 2-(carboxi-5-nitro-fenil)malonic în 200 ml metanol, se adaugă 5 g (125 mmoli) hidroxid de sodiu în 200 ml apă. După 3 h reacția este completă, metanolul se îndepărtează sub vid, conținutul se răcește la 0°C și se acidulează cu 37 ml HCl concentrat. Stratul apos se extrage de două ori cu acetat de etil (cu 200 ml, apoi cu 100 ml). Straturile organice reunite se usucă cu sulfat de magneziu, majoritatea solventului se îndepărtează sub vid și apoi se adaugă 30 ml clorură de metilen. Solidul alb se filtrează și se usucă pentru a da 19,3 g produs ca un solid alb, cu punct de topire 180...182°C.

1630

1635

IR(KBr) 3080, 3055, 2983, 1707, 1611, 1585, 1516, 1491, 1424, 1358, 1298, 1237 cm^{-1} .

^{13}C RMN ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 172,3, 167,5, 149,2, 138,8, 137,3, 132,1, 127,2, 122,4, 39,8.

1640

Analiză pentru $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_6$:

calculat: C:48,01 H:3,13; N:6,22

găsit: C:47,67 H:3,19; N:6,31

c. 2-[2-hidroximetil-5-nitro-fenil]-etanol (4)

1645

60 ml dintr-o soluție în THF de 3,0 g (13,3 mmoli) de acid 2-carboximetil-4-nitro-benzoic se tratează cu 53,3 ml (53,3 moli) complex boran-THF peste 15 min la 0°C. Amestecul de reacție se agită 18,5 h și se stinge cu 30 ml THF/apă (1:1) și se adaugă 20 ml apă, apoi straturile se separă. Stratul apos se reextrage cu 30 ml THF, fazele organice reunite se spală cu saramură, se usucă pe sulfat de magneziu și solventul se îndepărtează sub vid pentru a da produsul ca un solid alb (2,05 g, 78%) cu punct de topire 79...81°C.

1650

IR(KBr) 3277, 3192, 2964, 2932, 1614, 1525, 1507, 1170, 1134, 1089, 1067 cm^{-1} .

^{13}C RMN ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 149,1, 146,6, 139,2, 127,8, 124,3, 121,3, 61,2, 60,6, 34,9.

1655

Analiză pentru $C_9H_{11}NO_4$:

calculat: C:54,82 H:5,62; N:7,10

găsit: C:54,54 H:5,49; N:7,07

c'. *Procedură alternativă 2-(2-hidroximetil-5-nitro-fenil)-etanol (4)*

Un amestec de 13 g (57,7 mmoli) de acid 2-carboximetil-4-nitro-benzoic, 5,45 ml (57,7 mmoli) de anhidridă acetică și 130 ml toluen se încălzește la reflux timp de 5 h. Solventul se îndepărtează sub vid pentru a da 6-nitro-izocroman-1,3-dionă (compus (3a) în Schema 2) ca un solid (10,51 g, 88%). 35,6 ml (1M în THF) de complex boran tetrahidrofuran se adaugă în picături peste 40 min la o soluție de 2 g (9,66 mmoli) de 6-nitro-izocroman-1,3-dionă în 40 ml THF la 0°C. Conținutul se agită 18 h la 25°C, se răcește la 0°C, se stinge cu 30 ml metanol și se agită pentru 1 h. Solvenții se îndepărtează sub vid, se adaugă 30 ml acetat de etil și faza organică se spală cu acid clorhidric apos 10%. Stratul apos acid se reextrage cu 30 ml acetat de etil, straturile organice reunite se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid până ce 2 ml de acetat de etil rămâne. Această soluție se filtrează prin silica gel, spălând cu 30 ml clorură de metilen pentru a îndepărta impuritățile. Silicagelul se fluidizează cu acetat de etil, solventul se îndepărtează sub vid pentru a da un solid care se dispersează în clorură de metilen și se filtrează pentru a da diolul ca un solid alb, 1,38 g, 73%.

d. *6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină (5)*

0,9 ml (11,63 mmoli) de clorură de metansulfonil se adaugă în picături peste 10 min la o soluție de 1,0 g (5,07 mmoli) de 2-(2-hidroximetil-5-nitro-fenil)-etanol, 1,8 ml (12,91 mmoli) de trietil amină în 20 ml clorură de metilen. TLC arată reacție completă după 30 ml.

1H RMN (CD_3Cl): δ 8,17-11(m, 2H); 7,65(d, J=9 Hz, 1H); 5,36(s, 2H); 4,49(d, J=6 Hz, 2H); 3,25 (s, 1H); 3,83(d, J=6 Hz, 2H); 3,08(s, 3H); 2,98(s, 3H).

Amestecul de reacție se spală cu HCl 10% apos, cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și cu saramură. Stratul organic se usucă cu sulfat de magneziu, clorură de metilen, se îndepărtează sub vid și se mărunțește cu 3 x 100 ml THF, 1,9 g de produs se utilizează direct în reacția următoare fără purificare suplimentară. Se adaugă 50 ml amoniac la 1,9 g dimesilat în 30 ml THF la -78°C. Conținutul se încălzește la 24°C timp de 60 h, amoniacul se îndepărtează prin distilare și solventul se îndepărtează sub vid pentru a da 786 mg (82%) produs brut. Se adaugă toluen și soluția se filtrează pe sulfat de magneziu și solventul se îndepărtează sub vid pentru a da 721 mg (75% dintr-un ulei de culoare chihlimbarie).

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,97(m, 1H); 7,95(d, J=9 Hz, 1H); 7,15(d, J=9 Hz, 1H); 4,07(s, 2H); 3,15(d, J=6 Hz, 2H); 2,89(d, J=6 Hz, 2H); 1,89(bs, 1H).

e. *Ester tert-butilic al acidului 6-nitro-1H-izochinolin-2-carboxilic (6)*

La o soluție de 840 mg (4,71 mmoli) de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină în 17 ml clorură de metilen, care conține 0,72 (5,17 mmoli) ml trietilamină, se adaugă 1,44 ml (6,26 mmoli) de BOC-anhidridă. Soluție apoasă, saturată, de bicarbonat de sodiu se adaugă după 5 h, se separă fazele, stratul organic se usucă pe sulfat de magneziu și solventul se îndepărtează sub vid pentru a da produsul ca un solid alb pal (1,2 g, 92%). Punct de topire 138...141°C.

IR (KBr) 3056, 3018, 3982, 2935, 1734, 1684, 1612, 1522, 1399, 1236 cm^{-1}

RO 116897 B1

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,04(d, $J=5$ Hz, 1H); 8,01(s, 1H); 7,26(t, $J=5$ Hz, 1H); 3,65(s, 2H); 3,68(d, $J=6$ Hz, 2H); 2,93(d, $J=6$ Hz, 2H); 1,49(s, 9H).

e. Ester tert-butilic al acidului 6-amino-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (7)

1705

O cantitate de 82 mg (0,29 mmoli) ester tert-butilic al acidului 6-nitro-1H-izochinolin-2-carboxilic în 2 ml THF se hidrogenează cu 5% Pt-C (50% umiditate; 10 mg) la 3,5 atm timp de 5 h. Catalizatorul se filtrează, solventul se îndepărtează sub vid și se cromatografiază pe silicagel cu acetat de etil/hexani, pentru a da 42 mg (57%) de produs.

1710

IR (KBr) 3005, 2975, 2928, 1685, 1627, 1509, 1423, 1365, 1166 cm^{-1}

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,90(d, $J=6$ Hz, 1H); 6,56(d, $J=6$ Hz, 1H); 6,48(s, 1H); 4,47(s, 2H); 3,60(m, $J=6$ Hz, 4H); 2,73(t, $J=6$ Hz, 2H); 1,49(s, 9H).

Produsul preparat ca în exemplul 194 de mai sus poate fi reacționat cu acid 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic, așa cum s-a descris în exemplul 1, pentru a da compusul II N-blocat, deblocat apoi pentru a da compusul II.

1715

Exemplul 195. Acest exemplu demonstrează cum se prepară compusul II așa cum se arată în Schema 3. Numerele din paranteze corespund acelor din Schema 3.

a. Clorură de 4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil

1720

O soluție de 9,08 g (34 mmoli) de acid 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic, 12 ml clorură de tionil și 0,05 ml dimetilforamidă se încălzește la reflux timp de 2 h. Reacția a fost completă, prin determinare RMN. Clorura de tionil se îndepărtează prin distilare, prin înlocuire cu 56 ml toluen. Solventul se îndepărtează sub vid pentru a da clorura acidă ca un solid alb (9,46 g, 97%).

1725

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,12(dd, $J=1$ Hz, $J=8$ Hz, 1H); 7,70-7,37(m, 7H);

^{13}C RMN (CD_3) $\delta(\text{CO})$: 168

b. [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidroximetilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic (10)

O cantitate de 20 mg Pt-C (50% umiditate) se adaugă la o soluție (40 ml) THF de 1,0 g (5 mmoli) de 2-(2-hidroximetil-5-nitro-fenil)-etanol și amestecul de reacție se hidrogenează la 3,5 atm timp de 2 h. RMN arată reacție completă cu obținerea compusului 2-(5-amino-2-hidroximetil-fenil)-etanol (compus (9) în Schema 3);

1730

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,08(d, $J=2$ Hz, 1H); 6,54-6,50(m, 2H); 4,51(s, 2H); 3,82(t, $J=6$ Hz, 2H); 3,80-2,95(bs, 4H); 2,84(t, $J=6$ Hz, 2H).

1735

Catalizatorul se filtrează, se adaugă 1,4 ml (10 mmoli) trietilamină, urmată de adăugarea în picături a 10 ml soluție în THF a 1,44 g (5 mmoli) de clorură de 4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil peste 1 h. Conținutul se agită timp de 24 h, solventul se îndepărtează sub vid și se adaugă 40 ml acetat de etil. Faza organică se spală cu (2 x 40) ml apă, se usucă cu sulfat de magneziu, solventul se îndepărtează sub vid și se macerează cu (3 x 40) ml toluen. După îndepărtarea solventului se obțin 2,11 g dintr-un solid alb care se redispersează în 21 ml de clorură de metilen, timp de 18 h, produsul se filtrează și se usucă pentru a da produsul din titlu ca un solid alb (1,71 g, 81%).

1740

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 10,22(s, 1H); 7,73(d, $J=8$ Hz, 2H); 7,62-28(m, 8H); 7,20(d, $J=8$ Hz, 1H); 4,96(bs, 1H); 4,69(bs, 1H); 4,43(s, 2H); 3,51(t, $J=7$ Hz, 2H); 2,67(t, $J=7$ Hz, 2H).

1745

IR (KBr) 3264, 3232, 3127, 3124, 3106, 2956, 2928, 1649, 1613, 1533, 1328, 1129 cm^{-1} .

1750 ^{13}C RMN (CD_3) $_2\text{SO}$ δ (CO amidic) 167,7, carboni alifatici 62,3, 61,1, 36,0.

Analiză pentru $\text{C}_{23}\text{F}_3\text{H}_{20}\text{NO}_3$:

calculat: C:66,50 H:4,85; N:3,37

găsit: C:66,29 H:4,79; N:3,27

c. 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic (Compus II)

1755 0,085 ml clorură de metansulfonil se adaugă la o soluție la 0°C de 214 mg (0,51 mmoli) de [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidroximetilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic și 0,18 ml trietilamina în 8,5 ml THF. Analiza TLC a indicat reacție completă după 30 min. Conținutul se răcește la -78°C și se adaugă amoniac și se agită pentru 18 h la 25°C. Solvenții se îndepărtează sub vid, apoi se adaugă 10 ml clorură de metilen și HCl apos 1N și conținutul se agită 1 h. Fazele se separă și faza apoasă se bazeifică cu hidroxid de sodiu apos până la pH 12. Faza organică se extrage cu (4 x 10) ml clorură de metilen și se îndepărtează solventul sub vid pentru a da 108 g de solid alb care se cromatografiază pe silica gel eluând cu 5% metanol/clorură de metilen cu 0,5% hidroxid de amoniu. Produsul se obține ca un solid alb (40 mg, 20%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,76-6,83(m, 11H); 3,89(s, 2H); 3,52(d, J=7 Hz, 0,5H); 3,04(t, J=6 Hz, 2H); 2,74(m, 0,5H); 2,66(t, J=7 Hz, 2H); 2,27(s, 1H).

^{13}C RMN CD_3Cl δ (numai carboni alifatici) 47,8, 43,6, 29,1.

1770 Exemplele 196...197 demonstrează cum se prepară compuși conform cu invenția, așa cum s-a ilustrat în Schema 3.

Exemplul 196. (2-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

1775 0,041 ml clorură de metansulfonil se adaugă la o soluție la 0°C, de 100 mg (0,24 mmoli) de [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidrometilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic și 0,084 ml trietilamină în 2 ml THF. Analiza TLC a indicat o reacție completă după 30 min. Se adaugă 0,132 ml benzilamină și conținutul se agită pentru 18 h la 25°C și 60 h la 50°C. Solventul se îndepărtează sub vid, reziduul se dizolvă în 15 ml clorură de metilen, se spală cu tampon la pH=9, fazele se separă și faza organică se usucă cu sulfat de magneziu. Îndepărtarea solventului sub vid dă produs brut ca un solid alb (204 mg), care se resuspendă în CDCl_3 , se filtrează și se usucă pentru a da produsul ca un solid alb (46 mg, 39%), punct de topire 230...232°C.

^1H RMN (CD_3) $_2\text{SO}$: δ 7,73(d, J=8 Hz, 2H); 7,60-7,23(m, 12H); 7,17(d, J=8 Hz, 1H); 6,87(d, J=8 Hz, 1H); 3,60(s, 2H); 3,43(s, 2H); 2,71(m, 2H); 2,62(m, 2H).

1785 Analiză pentru $\text{C}_{30}\text{F}_3\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$:

calculat: C:74,06 H:5,18; N:5,76

găsit: C:74,08 H:5,38; N:5,76

Exemplul 197. (2-alil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic

1790 0,041 ml (0,53 mmoli) de clorură de metansulfonil se adaugă în picături la o soluție în THF (2 ml) de 0,08 ml (0,6 mmoli) de trietilamină și 0,1 g (0,24 mmoli) de [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidrometilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic. După 15 min de la încetarea aditiei, se adaugă 0,09 ml (1,2 mmoli) de alilamină, conținutul se agită pentru 18 h la 25°C și apoi 70 h la 60°C. Solventul se îndepărtează sub vid, se adaugă 10 ml clorură de metilen și faza organică se spală cu 10 ml apă, la

pH=12. Solventul organic se îndepărtează sub vid pentru a obține 281 mg de produs brut. Acest material se cromatografiază pe silice eluând cu 10% clorură de metilen pentru a obține produsul ca un solid alb (91 mg, 87%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,80(d, J=8 Hz, 1H); 7,68(d, J=8 Hz, 2H); 7,60-7,42(m, 5H); 6,93-6,83(m, 3H); 6,00-5,86(m, 1H); 5,27-5,17(m, 2H); 3,55(s, 2H); 3,15(d, J=7 Hz, 2H); 2,83(t, J=6 Hz, 2H); 2,69(t, J=6 Hz, 2H); 1,66(bs, 1H).

1800

^{13}C RMN CD_3Cl δ (numai carboni alifatici) 61,4, 55,6, 50,3, 29,1.

Testarea compușilor conform invenției

Un compus de testat este considerat activ dacă este activ în oricare din următoarele moduri de testare.

1805

Activitatea unui compus conform invenției poate fi încercată prin măsurarea inhibării secreției apo B în celulele Hep G2.

Celulele Hep G2 sunt crescute în Dulbecco's Modified Eagles Medium la care se adaugă 10% ser fetal de bovină (mediu de cultură; Gibco), în plăcuțe cu 96 de godeuri într-o atmosferă de umiditate care conține 5% dioxid de carbon până ce ele sunt aderente aproximativ 70%. Compușii de testat sunt dizolvați la 10...20 mM în dimetilsulfoxid, care este apoi diluat la 1 μM în mediul de cultură. Se fac serii de diluții 1:1 din acest stoc, în mediul de cultură și 100 μl din fiecare se adaugă în godeurile separate ale unei plăci cu 96 de godeuri care conțin celule Hep G₂, 24 de ore mai târziu, mediul de cultură este colectat și evaluat prin testul ELISA specific pentru apo B, și drept control, la concentrații apo A1. Inhibitorii sunt identificați drept compuși care reduc secreția de apo ApoA1. Testul ELISA pentru apoB se realizează după cum urmează.

1810

1815

Anticorpi monoclonali împotriva apo B umană (Chemicon) se diluează la 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sare de magneziu tamponată cu fosfat/azidă (PBS + 0,02% azidă de sodiu) și sunt adăugați 100 μl în fiecare godeu al plăcuței cu 96 de godeuri (NUNC Maxisorb). După incubare peste noapte la temperatura camerei, soluția de anticorpi se îndepărtează și godeurile se spală de 3 ori cu PBS/azidă. Situsurile nespecifice pe plastic sunt blocate prin incubarea godeurilor timp de 1...3 h într-o soluție 1% de albumină de ser de bovină (BSA) preparată în PBS/azidă. 100 μl de diluții diferite din mediul de cultură din celule HepG₂ sau din standardele apoB (preparate în 0,004% Tween 20/1% BSA în PBS/azidă) se adaugă în fiecare godeu și sunt incubate timp de 18 h. Godeurile sunt aspirate și spălate de 3 ori (0,1% Tween 20 în PBS) înainte de a adăuga 100 μl dintr-o diluție 1/1000 din anticorpii secundari, anti-human apoB de capră (Chemicon). După o incubare de 3 h la temperatura camerei, această soluție este aspirată și godeurile sunt apoi spălate de 3 ori în același mod ca mai sus. 100 μl dintr-o diluție 1/1600 (în PBS 1% BSA/2 mM MgCl_2) de IgG anti-capră de iepure, conjugată cu fosfatază alcalină (sigma) se adaugă apoi la fiecare godeu și se incubează timp de 1 h la temperatura camerei. După aspirare, godeurile se spală de 4 ori ca mai sus și se adaugă în fiecare celulă 100 μl de 1 mg/ml p-nitrofenilfosfat (pNPP; Sigma) în 25 mM bicarbonat de sodiu/2 mM MgCl_2 , pH=9,5 și se incubează 20...30 min și apoi reacția se termină prin adăugarea de 50 μl de 0,2N NaOH. Absorbanta fiecărui godeu este citită la 405 nm din care se scade linia de bază de la 650 nm. Concentrația de ApoB se calculează dintr-o curbă standard construită pentru standardele LDL care sunt folosite în paralel în aceleași test. ApoA1 este măsurată într-o manieră analoagă exceptând faptul că sunt utilizați anticorpii pentru ApoA1 în locul

1820

1825

1830

1835

1840

anticorpilor pentru ApoB și incubarea antigenului este la 37°C în loc de temperatura camerei. Activitatea poate fi, de asemenea, confirmată dacă un compus de test inhibă în mod direct activitatea MTP. Inhibarea activității MTP printr-un compus poate fi determinată cantitativ prin observarea inhibării transferului trigliceridei radiomarcate din veziculele donoare în veziculele acceptoare în prezența de MTP uman, solubil. Procedura de preparare MTP se bazează pe metoda Wetterau și Zilverman (1845) (*Biochem. Biophys. Acta* (1986), 875:610). Pe scurt, bucăți mari de ficat uman, răcit la -80°C sunt dezghețate, tocate mărunt și spălate de câteva ori cu sucroză 0,25M răcită cu gheață. Toate etapele ulterioare sunt realizate în gheață. Se prepară un omogenizat 50% în sucroză 0,25M utilizând un mojar cu pistil din teflon, de tip Elvehjem. Omogenizatul se diluează la 1:1 cu sucroză 0,25M și se centrifughează la 10000 x g timp de 20 min la 4°C. Granulele sunt suspendate în sucroză și centrifugare la 10000 x g timp de 20 min. Supernatantele sunt reunite și microzomii granulați prin centrifugare la 105000 x g timp de 75 min. Supernatantul este îndepărtat și granulele microzomale sunt suspendate într-un volum minim de 0,25M sucroză, diluat la 3 ml/mg de ficat cântărit ca materie primă, cu 0,15M tris-HCl pH=8,0. Această suspensie se împarte în 12 fracțiuni și se centrifughează la 105000 x g timp de 75 min. Supernatanții sunt îndepărtați și granulele microzomale sunt stocate și înghețate la -80°C atâta timp cât este nevoie. Pentru prepararea MTP înainte de realizarea testului, se suspendă o granulă dezghețată în 12 ml de 50 mM tris-HCl, 50 mM KCl, 5 mM MgCl, pH=7,4 și 1,2 ml de soluție 0,54% de deoxicolat (pH=7,4) se adaugă lent sub amestecare pentru a rupe membrana microzomală. După o incubare de 30 min pe gheață cu amestecare ușoară suspensia este centrifugată la 105000 x g timp de 75 min. Supernatantul care conține proteină MTP solubilă se dializează 2...3 zile cu 4 schimbări ai tamponului de testare (150 mM tris-HCl, 40 mM NaCl, 1mM EDTA, 0,02% NaN₃, pH=7,4). MTP de ficat uman se stochează la 4°C și se diluează 1:5 cu tamponul de testare utilizat deja înainte. Preparatele de MTP nu arată scăderi substanțiale ale activității de transfer la stocare până la 30 de zile.

Lipozomii sunt preparați sub azot la temperatura camerei, într-o baie de sonicare a unei dispersii de 400 μM de fosfatidilcolină din ou (PC), 75 μM cardiolipină din inimă de bovină și 0,82 μM [14C]trioleină (110 Ci/mol) în tamponul de testare. Lipidele în cloroform sunt adăugate în cantități potrivite și uscate în curent de azot înaintea hidratării cu tampon de testare. Lipozomii acceptori sunt preparați sub azot prin baie de sonicare la temperatura camerei, a unei dispersii de 1,2 mM PC, 2,3 μM trioleină și 30 pM/3H/-PC (50 Ci/mol) în tamponul de testare. Lipozomii donori și acceptori sunt centrifugați la 160000 x g timp de 2 h la 7°C. 80% din partea superioară a supernatantului, care conține lipozomi unilamelari mici, este îndepărtată cu grijă și stocată la 4°C până ce se utilizează pentru testele de transfer.

Activitatea MTP se măsoară utilizând un test de transfer care este inițiat prin amestecarea împreună a veziculelor donoare și acceptoare cu MTP solubil și cu compus de testat. La 100 μl fie dintr-un (control) BSA 5%, fie din BSA-5% care conține compusul de testat, sunt adăugați 500 μl tampon de testare, 100 μl lipozomi donori, 200 μl lipozomi acceptori și 100 μl proteină MTP diluată. După incubare la 37°C timp de 45 min, transferul de trigliceridă este terminat prin adăugarea a 500 μl dintr-o suspensie de celuloză DEAE 50% (w/v) în tamponul de testare. După 4 min de agitare, lipozomii donori, legați la celuloza DAEA sunt sedimentați selectiv prin

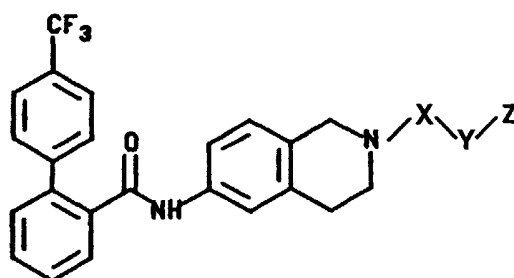
centrifugare la viteză redusă. O parte alicotă din supernatant care conține lipozomi acceptori este luată în considerare și sunt utilizate numărările de ^3H și ^{14}C pentru a calcula procentul de recuperare a lipozomilor acceptori și procentul de transfer al glicerinei utilizând cinetici de ordinul I. Inhibarea transferului de trigliceridă de către compusul de testat se manifestă ca o descreștere a radioactivității ^{14}C comparativ cu controlul în care compusul de testat nu este prezent.

Activitatea compușilor de testat ca inhibitori de MTP sunt măsurați de asemenea *in vivo*, conform cu următorul test.

Șoareci masculi (20...30 g; diferite specii) sunt dozați prin gavaj oral (0,25 ml/25 h greutate corp) cu compusul de testat suspendat într-o soluție apoasă 0,5% de metil celuloză. Soluțiile de compuși sunt dozate fie de mai multe ori pe parcursul a câtorva zile, fie în mod alternativ, o dată la 90 min, înainte ca șoarecii să fie uciși, și sângele este colectat pentru prepararea serului. Serul este testat pentru concentrația de trigliceridă printr-o probă enzimatică comercială (Trigliceridă G: Wako Fine Chemicals). Inhibitorii de MTP sunt identificați prin capacitatea lor de a reduce trigliceridele din ser comparativ cu șoarecii de control dozați cu vehicul.

Revendicări

1. Derivați de tetrahidroizochinolin-6-il amide ale acidului bifenil-2-carboxilic cu formula I:



caracterizați prin aceea că,

X este CH_2 , CO, CS sau SO_2 ;

Y este selectat din: o legătură directă, radicali hidrocarbilen alifatici care au până la 20 de atomi de carbon, radicali care pot fi monosubstituiți cu hidroxi, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), acil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), aciloxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) sau aril ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), NH și O cu condiția ca, dacă X este CH_2 , Y este o legătură directă;

Z este selectat dintre următoarele grupări:

- 1) H, halogen, cian,
- 2) hidroxi, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), tioalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), acil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), tiofenilcarbonil, alcoxi-carbonil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$),
- 3) aminoalchil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), di($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchilamino, aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)aminoalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), cu condiția ca Y să nu fie O sau NH,

4) vinil nesubstituit, aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), cicloalchil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) și derivați condensati cu benzen ai acestora, policicloalchil($\text{C}_7\text{-C}_{10}$), cicloalchenil ($\text{C}_4\text{-C}_8$), policicloalchenil ($\text{C}_7\text{-C}_{10}$);

5) ariloxi ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), tioaril ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), aril ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)tioalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), ($\text{C}_3\text{-C}_8$)cicloalchiloxi, ($\text{C}_4\text{-C}_8$)cicloalcheniloxi,

6) heterocicilul selectat din grupa care constă din radicali monociclici și radicali policiclici condensați în care radicalii menționați conțin un număr total de 5 la 14 atomi în nucleu în care radicalii menționați conțin un total de la 1 la 4 heteroatomi în nucleu, selectați în mod independent dintre oxigen, azot și sulf și în care nucleele individuale ale radicalilor menționați pot fi în mod independent saturate, parțial nesaturate sau aromatice, cu condiția ca, dacă X este CH_2 , Z este H sau este selectat dintre grupările (4) și (6) și în care Z conține unul sau mai multe nuclee, nucleul menționat putând să aibă fiecare în mod independent 0 la 4 substituenți în mod independent selectați dintre halogen, hidroxi, cian, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonil, fenil, fenoxi, feniltio, halofeniltio, benzil, benziloxi, alchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alcoxycarbonil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), tioalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), aminoalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchilaminocarbonil, di($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchilamino, di($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchil-aminocarbonil, di($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchilamino($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alcoxi, perfluoralchil($\text{C}_1\text{-C}_3$), perfluoralcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), acil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) și pirolidinil; și săruri farmaceutice ale acestora.

2. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** X este CH_2 , CO sau SO_2 ; Y este selectat dintre: o legătură directă, NH , alchilen($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) și alchenilen($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), fiecare putând fi substituit cu fenil, cu condiția ca, dacă X e CH_2 , Y este o legătură directă;

Z este selectat din următoarele grupări:

1) H,

2) alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), tioalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$),

3) aminoalchil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), di($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)alchilamino, aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)aminoalchil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), cu condiția ca Y să nu fie NH ,

4) vinil nesubstituit, aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), cicloalchil ($\text{C}_3\text{-C}_8$), cicloalchenil($\text{C}_4\text{-C}_8$),

5) ariloxi ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$).

6) heterocicilul selectat din grupa care constă din radicali heterociclici cu cinci și șase atomi de carbon în care radicalii menționați care pot fi saturați, parțial nesaturați sau aromatici și derivați condensați cu benzen ai acestora în care radicalii menționați pot conține un total de 1 la 3 heteroatomi în nucleu selectați în mod independent dintre oxigen, azot și sulf, cu condiția ca, dacă X este CH_2 , Z este selectat din grupele 4) și 6) în care Z conține unul sau mai multe nuclee, nucleele menționate putând fiecare, în mod independent, să aibe 0 la 3 substituenți, selectați în mod independent dintre halogen, hidroxi, nitro, alchil($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), di($\text{C}_1\text{-C}_6$) alchil-aminocarbonil, perfluoralcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), acil($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), aciloxi($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) și săruri farmaceutice ale acestora.

3. Derivați conform revendicării 2, **caracterizați prin aceea că** X este metilen, Y este o legătură directă, Z este selectat dintre aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), cicloalchil($\text{C}_3\text{-C}_8$) și cicloalchenil($\text{C}_4\text{-C}_8$), fiecare putând avea în mod independent 0 la 3 din substituenții menționați și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

4. Derivați conform revendicării 2, **caracterizați prin aceea că** X este metilen sau CO , Y este o legătură directă, Z este un heterocicilul selectat dintre tiofenil, pirolidinil, pirolil, furanil, tiazolil, izoxazolil, imidazolil, 1,2,4-triazolil, piridil, pirimidinil și derivați biciclici condensați (în orto) cu benzen ai acestuia din care fiecare poate să aibă 0 la 3 substituenți independenți menționați și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

5. Derivați conform revendicării 2, **caracterizați prin aceea că** X este CH₂ sau CO, Y este o legătură directă, Z este H, vinil nesubstituit, fenil, imidazolil, tiazolil, tiofenil, 1,2,4-triazolil, piridinil și pirimidinil, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

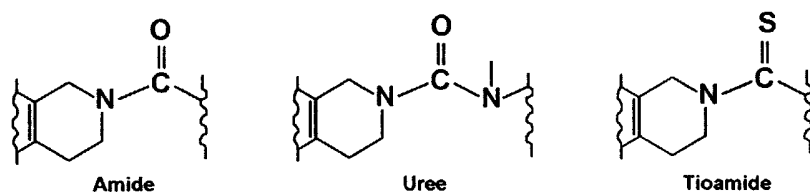
1980

6. Derivați conform revendicării 5, **caracterizați prin aceea că**, X este CO.

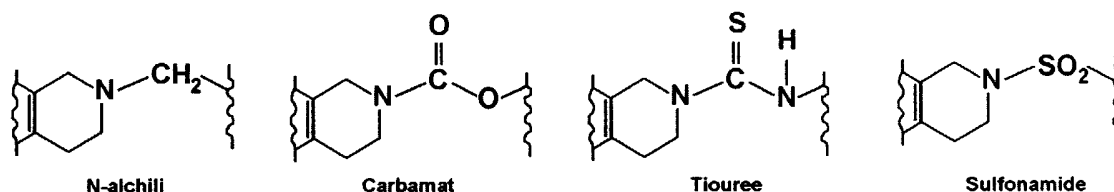
7. Derivați conform revendicării 5, **caracterizați prin aceea că** X este CH₂.

8. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare formată de azotul din nucleul 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinic din formula I luat împreună cu gruparea-XYZ care leagă restul XYZ la azotul din nucleul menționat este selectată dintre:

1985



1990



1995

9. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare este o amidă.

2000

10. Derivați conform revendicării 9, **caracterizați prin aceea că**, sunt selectați din grupa care constă din:

(2-fenil-acetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2005

(2-fenoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

(2-pentanoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2010

(2-ciclobutan-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

(2-(tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

(2-butiril-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2015

(2-etoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

{2-[(4-fluor-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2020

[2-(3-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

(2-but-3-enoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

- 2025 (2-metoxi-acetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
(2-etiltio-acetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
[2-(6-dietil-carbamoil-ciclohex-3-enecarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
2030 [2-(ciclopent-1-enil-acetil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
(2-hex-3-enoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
2035 [2-(tetrahydrofuran-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
[2-(tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic și
[2-(piridin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.
2040

11. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare este o uree.

12. Derivați conform revendicării 11, **caracterizați prin aceea că** sunt selectați din grupa care constă din:

- 2045 Fenilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,
Hexilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,
Benzilamida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,
2050 [(R)-1-fenil-etil]-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,
Piridin-2-il-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic.

2055 13. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare menționată este o sulfonamidă.

14. Derivați conform revendicării 13, **caracterizați prin aceea că** sunt selectați din grupa care constă din:

- 2060 [2-(propan-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
(2-dimetilsulfamoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,
[2-(2-trifluormetoxibenzensulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

2065 15. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare menționată este o tiouree.

16. Derivați conform revendicării 15, **caracterizați prin aceea că**, în grupa selectată, este (2-ciclopropiltiocarbamoil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

2070 17. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare menționată este N-alchil.

RO 116897 B1

18. Derivați conform revendicării 17, **caracterizați prin aceea că** sunt selectați din grupa care constă din:

[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2075

[2-(2,4-diclorbenzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4H-dibenzofuran-4a-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2080

[2-tiofen-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-pirol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-furan-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2085

5-{6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-ilmetil}-furan-2-ilmetil esterul acidului acetic,

[2-tiofen-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(2,5-dimetoxi-tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2090

[2-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2095

[2-chinolin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(3-clor-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-pirimidin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2100

[2-(3-nitro-benzil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2105

[2-(1-metil-pirol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2110

[2-(1-metil-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2115

[(2-alil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

19. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare este un carbamat.

2120 20. Derivați conform revendicării 19, **caracterizați prin aceea că**, în grupa selectată, este esterul *tert*-butilic al acidului 6-[4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil]-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic.

21. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** gruparea de legare menționată este o tioamidă.

2125 22. Derivați conform revendicării 8, **caracterizați prin aceea că** sunt selectați din grupa care constă din:

[2-(tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2130 [(R)-1-fenil-etil]-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,

(2-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

[2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2135 [2-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic și

[2-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

2140 23. Derivat conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** este [2-(tiofen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

24. Derivat conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** este (1-fenil-etil)-amida acidului 6-[(4'-trifluormetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic.

2145 25. Derivat conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** este (2-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

26. Derivat conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** este [2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

2150 27. Derivat conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** este [2-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

2155 28. Derivat conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** este [2-(1H-[1,2,4]-triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic.

29. Intermediari în sinteza compuşilor cu formula I, **caracterizați prin aceea că** sunt selectați dintre:

(1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic,

2160 [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidroximetilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil 2-carboxilic, 2-(2-hidroximetil-5-nitro-fenil)-etanol,

ester terțiar butilic al acidului 6-nitro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic,

2-(5-amino-2-hidroximetil-fenil)-etanol.

30. Intermediari conform revendicării 29, **caracterizați prin aceea că** sunt (1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-il)-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil-2-carboxilic și [3-(2-hidroxi-etil)-4-hidroximetilfenil]-amida acidului 4'-trifluormetil-bifenil 2-carboxilic. 2165

31. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, cuprinde o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus cu formula I definit în revendicarea 1, un purtător acceptabil farmaceutic și eventual un agent suplimentar care reduce lipidele. 2170

32. Metodă de tratament a stărilor selectate dintre ateroscleroză, pancreatită, obezitate, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipidemie și diabet, **caracterizată prin aceea că**, cuprinde administrarea, la un mamifer care necesită un astfel de tratament, a unei cantități eficiente terapeutică dintr-un compus cu formula I definit ca în revendicarea 1, pentru a descrește secreția de apolipoproteină B. 2175

33. Metodă conform revendicării 32, **caracterizată prin aceea că** starea de boală este selectată dintre ateroscleroză, pancreatită, obezitate și diabet.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Hăulică Mariela**

Examinator: **chim. Gruia Amelia**

