



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 148108

(51) Int' Cl.³ C 07 D 217/14, 401/12
C 07 D 417/12

(21) Patentsøknad nr. 774500
(22) Inngitt 29.12.77
(24) Løpedag 29.12.77

(41) Alment tilgjengelig fra 03.07.78
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 02.05.83
(30) Prioritet begjært 30.12.76, Ungarn, nr. CI-1711

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive isokinolin-acetamid-derivater.

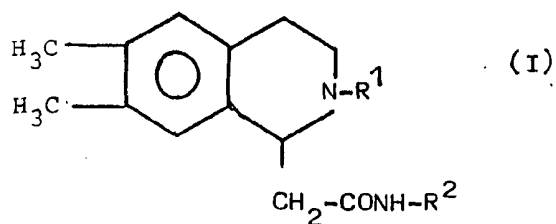
(71)(73) Søker/Patenthaver CHINOIN GYÓGYSZER- ES VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT,
1-5 Tó utca,
Budapest IV,
Ungarn.

(72) Oppfinner GÁBOR BERNÁTH, Szeged,
JENŐ KÓBOR, Szeged,
ZOLTÁN ECSERY, Budapest,
EMIL MINKER, Szeged,
MÁTYÁS KOLTAI, Szeged,
Ungarn.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-derivater med den generelle formel:

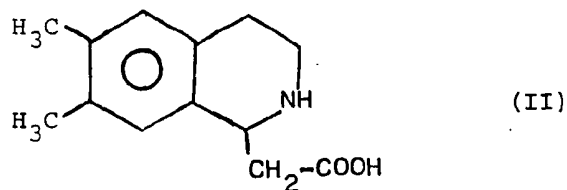


hvor

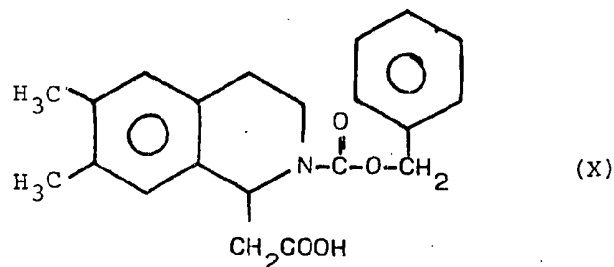
R^1 er hydrogen eller benzyloxycarbonyl, og

R^2 er pyridyl, thiazolyl, kinoxalyl eller fenyl, hvor fenyl-gruppen eventuelt er substituert med C_{1-4} -alkoxy, C_{2-4} -alkanoyl, C_{1-4} -alkyl og/eller med 1 eller 2 halogenatomer.

De nye forbindelser med formel I kan fremstilles ved å omsette 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre med formelen:



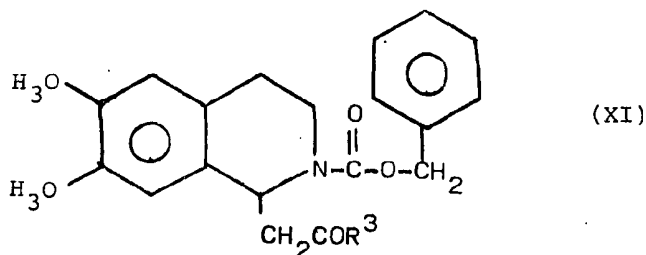
med benzyloxycarbonylhalogenid og omsette den således dannede 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre med formelen:



148108

2

eller et reaktivt syrederivat med den generelle formel:



derav, hvor

R^3 er C_{1-4} -alkoxy eller fenoxo eventuelt substituert med nitro,

med et amin med den generelle formel:



hvor R^2 er som ovenfor angitt, og eventuelt fjerne benzyloxy-carbonylgruppen, og eventuelt overføre den erholdte forbindelse med den generelle formel I til et farmasøytisk godtagbart salt derav eller å frigjøre den fra sitt salt.

1-(2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolyl)- og 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamidene med den generelle formel I er nye forbindelser. N-alkyl- og N-aralkylacetamid-derivatene som strukturelt er mest lik forbindelsene ifølge oppfinnelsen, ble fremstilt av Lombardino, J. G. et al. [J. Med. Chem. 3, 505 (1961), USP nr. 3 021 331 C. A. 57, 786 d (1962)], og forbindelsene ble anvendt som utgangsmaterialer ved fremstilling av kondenserte cycliske forbindelser.

De ovennevnte forbindelser ble anvendt som utgangsmaterialer også ifølge US P nr. 3 654 281 C. A. 77, 19688a (1972). Den biologiske aktivitet av forbindelsene med den generelle formel I som fremstilles ifølge oppfinnelsen, kunne ikke forut-sees på basis av de ovennevnte publikasjoner.

Ved foreliggende fremgangsmåte omsettes 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre med den generelle formel IX med benzyloxycarbonylchlorid. Reaksjonen utføres i et oppløsningsmiddel eller i fravær av et oppløsningsmiddel ved en reaksjonstemperatur på fra -10° til $+100^{\circ}\text{C}$. I løpet av reaksjonen frigjøres saltsyre som bindes med en organisk eller uorganisk base. Som organiske baser kan fortrinnsvis tertiære aminer, som triethylamin, dimethylamin eller pyridin, anvendes, men et overskudd av isokinolinderivatene kan også anvendes som et syrebindende middel. Som uorganiske baser kan et alkali-hydroxyd, alkalicarbonat, jordalkalimetallhydroxyd eller -carbonat anvendes. Reaksjonen kan utføres i et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan vann, lavere alkylalkoholer, ketoner og ethere anvendes. Reaksjonen kan utføres ved å tilsette 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre til oppløsningen av den ekvimolare base, og benzyloxycarbonylchlorid tildryppes under omrøring og avkjøling. Reaksjonen er fullstendig etter omrøring i 1 - 8 timer. Produktet isoleres etter surgjøring ved filtrering eller eventuelt ved inndampning. Det således erholdte faste stoff renses eventuelt ved krystallisasjon eller ved andre fysikalske metoder.

Den erholdte 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre omsettes med et amin med den generelle formel:



hvor R^2 er som ovenfor angitt,

i nærvær av et tertiært amin som triethylamin og alkoxy-carbonylchlorid som isobutyloxycarbonylchlorid. Reaksjonen utføres eventuelt i et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan fortrinnsvis anvendes ketoner, ethere som aceton, methylethylketon og tetrahydrofuran. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur i området fra -15°C til $+30^{\circ}\text{C}$. Temperaturen holdes fortrinnsvis under $+5^{\circ}\text{C}$ under reaksjonen og avsluttes ved 20 til 25°C . Produktet isoleres fortrinnsvis fra reaksjonsblandingen ved frafiltrering av det dannede tertiære aminsalt og inndampning av filtratet. Residuet inneholder det ønskede produkt som eventuelt renses ved en fysikalsk metode som krystallisasjon.

I henhold til en videre utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte omsettes en alkyl- eller arylester av 2-benzyloxy-carbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-1-eddiksyre med den generelle formel XI (fremstilt fra en syre eller et syreklorid med den generelle formel X, på i og for seg kjent vis) med et amin med den generelle formel V. Omsetningen kan utføres i et oppløsningsmiddel eller i fravær av et oppløsningsmiddel ved å oppvarme reaktantene. Som oppløsningsmiddel kan aromatiske eller alifatiske hydrocarboner, alkoholer eller ethere anvendes. Alkoholen som dannes under reaksjonen, avdestilleres fortrinnsvis. Reaksjonen kan utføres ved å anvende såkalte aktive estere, som p-nitrofenylester. Reaksjonstemperaturen og reaksjonstiden avhenger av substituenten R^3 , dvs. typen av ester som anvendes ved reaksjonen. I tilfelle av alkylestere kreves en høyere temperatur ($50 - 150^{\circ}\text{C}$) og en lengre reaksjonstid (2 - 10 timer) enn når arylestere, særlig aktive estere, anvendes. Etter at reaksjonen er avsluttet, fjernes det faste stoff ved filtrering eller inndampning. Det faste stoff renses eventuelt ved fysikalske metoder som krystallisasjon.

Ved et videre alternativ av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omsettes 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-1-eddiksyre med aminer med den generelle formel V i nærvær av carbodiimider, som dicyclohexylcarbodiimid. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel anvendes fortrinnsvis aromatiske eller alifatiske hydrocarboner som benzen og homologer derav, bensin, etc., ketoner som aceton, acetofenon, ethere som ethyl-ether, dioxan og tetrahydrofuran. Reaksjonen foregår lett, og den utføres derfor fortrinnsvis ved en lav temperatur som fra -20° til $+30^{\circ}\text{C}$. I løpet av reaksjonen dannes et ureaderivat fra carbodiimidet som felles som et uoppløselig fast stoff. Etter at reaksjonen er fullstendig, frafiltreres det uoppløselige ureaderivat og filtratet inndampes for å utvinne produktet, som eventuelt renses ved krystallisasjon eller ved annen fysikalsk metode.

Ved et ytterligere alternativ av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omsettes 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-1-eddiksyre med den generelle formel X fortrinnsvis under oppvarmning med aminer med den generelle formel V. Reaksjonen kan utføres i nærvær eller i fravær av et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel anvendes fortrinnsvis et oppløsningsmiddel som ikke er blandbart med vann, og vannet som dannes under reaksjonen, fjernes ved azeotrop destillasjon. Likevekten skiftes således i retning av dannelse av syreamidene med formel I. Når der arbeides uten oppløsningsmiddel, oppvarmes syrene med den generelle formel X sammen med aminene med den generelle formel V ved 100 - 200°C. Fjernelse av det dannede vann er ønskelig også i dette tilfelle. Dette kan gjøres ved å utføre reaksjonen i et åpent kar, eller nitrogen eller en annen inert gass føres over reaksjonsblandingen. Reaksjonen kan utføres i vakuum. Når et oppløsningsmiddel anvendes, fjernes oppløsningsmidlet ved destillasjon etter at reaksjonen er fullstendig, og det således erholdte produkt renses eventuelt ved krystallisasjon.

Benzyloxy-carbonylgruppen fjernes så eventuelt fra de erholdte 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamid-derivater ved å oppløse benzyloxycarbonyl-derivatet i konsentrert eddiksyre inneholdende hydrogenbromid, og etter henstand krystalliserer et 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamid-derivat fra oppløsningen og kan isoleres ved filtrering.

Benzyloxycarbonylgruppen kan likeledes fjernes ved katalytisk hydrogenering. Benzyloxycarbonyl-derivatet oppløses i et oppløsningsmiddel og hydrogeneres i nærvær av en hydrogenoverføringskatalysator som palladium/trekull. Katalysatoren frafiltreres, og produktet kan utvinnes ved filtrering eller inndampning.

Fremgangsmåteforbindelsene er effektive antiinflammatoriske midler. Denne antiinflammatoriske aktivitet er høyere enn den

antiinflammatoriske aktivitet av det kjente fenylbutazon, og toksisiteten av forbindelsene er også lavere enn den for fenylbutazonet. Således bevirker N-(2-kinoxalyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamid en inhibering på 44% i en carrageenin-fotødema-prøve i mus ved en 25 mg/kg i.p. dose, en inhibering på 30% ved en dose på 2,5 mg/kg i rotter og en inhibering på 47% i en dose på 10 mg/kg i rotter. Ved administrasjon i.p. av en dose på 80 mg/kg inntrådte ingen død av mus.

N-(p-methoxyfenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamid bevirker en inhibering på 25% i en carrageenin-fotødema-prøve på rotter administrert i.p. i en dose på 10 mg/kg, og en inhibering på 57% i en dose på 25 mg/kg. Toksisiteten administrert til mus i.p. er 280 mg/kg.

1-(p-klorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-2-indolyl-eddiksyre, det kjente indomethacin, bevirker en inhibering på 50% i carrageenin-fotødema-prøven på rotter administrert i.p. i en dose på 10 mg/kg, og toksisiteten er 33 mg/kg administrert pr. os.

Fenylbutazonet, (4-n-butyl-1,2-difenyl-pyrazolidin-3,5-dion), bevirker en inhibering på 22% i en carrageenin-fotødema-prøve på rotter ved en dose på 30 mg/kg, og toksisiteten administrert p.o. til mus er 660 mg/kg.

De farmasøytiske preparater av fremgangsmåteforbindelsene kan fremstilles i form for oral, parenteral eller lokale administrasjonsveier. Enhetsdoseformer av tabletter, kapsler eller dragéer, oppløsninger for injeksjon, salver, talcum og sprayer, etc., kan fremstilles. De farmasøytiske preparater kan inneholde uorganiske eller organiske faste eller flytende bærere, som vann, polyethylenglycol, talcum, stivelse, calciumcarbonat, magnesiumstearat, kakaosmør, vaselin, etc.

De vanlige remedier kan også tilsettes som stabilisatorer, desintegreringsmidler, etc. Preparatene fremstilles på i og for seg kjent vis.

Videre detaljer ved foreliggende oppfinnelse er illustrert av de følgende eksempler.

Fremstilling av utgangsmateriale

28,7 g (0,1 mol) 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre oppløses i 50 ml vandig oppløsning av 4 g natriumhydroxyd. Oppløsningen avkjøles til fra -10° til -15°C , og 17 g (0,1 mol) benzyloxycarbonylchlorid tildryppes til oppløsningen under avkjøling i løpet av 30 minutter. Den avkjølte reaksjonsblanding omrøres i ytterligere 3 timer, hvorefter den surgjøres med 40 ml 20%-ig saltsyre. De utfelte krystaller frafiltreres, vaskes med vann, tørres og omkrystalliseres. Man får 32,5 g 2-benzyloxy-carbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre. Smp.: $153 - 154^{\circ}\text{C}$.

Analyse for formelen $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6$

beregnet: C 65,44% H 6,01% N 3,63%

funnet: C 65,26% H 5,90% N 3,46%.

Eksempel 1

0,02 mol 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre oppløses i 80 ml vannfri tetrahydrofuran, oppløsningen avkjøles til fra -10 til -15°C , og samtidig tildryppes 0,02 mol triethylamin og 0,02 mol isobutyloxy-carbonylchlorid i 5 ml tetrahydrofuran i løpet av 5 minutter til oppløsningen under omrøring. Etter omrøring i ytterligere 5 minutter tildryppes 0,02 mol av det tilsvarende amin til reaksjonsblandingen i 20 ml tetrahydrofuran, blandingen omrøres i 5 timer og henses over natten. Det utfelte triethylammoniumklorid frafiltreres og vaskes med tetrahydrofuran. Tetrahydrofuranoppløsningene inndampes. Residuet oppløses i 70 ml ethylacetat og vaskes med 2,6 ml vann og 1% natriumhydroxydoppløsning, og igjen med vann til nøytralitet. Ethylacetatet tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet krystalliseres. Data for de erholdte forbindelser er angitt i tabell I.

Eksempel 2

7,7 g (0,02 mol) 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre oppløses i 30 ml kloroform, og oppløsningen oppvarmes med 2,83 g (0,024 mol) thionylchlorid under tilbaketiløpsskokning i 1 time. Reaksjonsblandingen inndampes så i vakuum, og det gjenværende syreklorid oppløses i 10 ml benzen.

2,9 g (0,02 mol) 2-amino-kinoxalin oppløses i 10 ml benzen

og tildryppes til blandingen ved 0°C samtidig med oppløsningen av 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1-isokinolyl-acetylklorid fremstilt som beskrevet ovenfor sammen med 15 ml 2 N natriumhydroxyd. Etter at tilsetningen er avsluttet, tillates blandingen å oppvarmes og omrøres ved værelsetemperatur i 3 timer. Etter fraskillelse vaskes benzenskiktet med 2 N natriumhydroxyd og vann. Benzenoppløsningen tørres og inndampes. Man får 9,4 g 2-(2-benzyloxycarbonyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl-acetamido)-kinoxalin. Smp.: $166 - 167^{\circ}\text{C}$ (fra ethanol og ether).

Eksempel 3

10,12 g (0,02 mol) p-nitrofenyl-(2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin)-acetat og 2,14 g (0,02 mol) p-toluidin oppvarmes i 50 ml toluen under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles og vaskes med 1 N natriumhydroxyd og med vann. Toluenoppløsningen tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes. Man får 9,2 g N-tolyl-(2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl)-acetamid. Smp. $167 - 169^{\circ}\text{C}$ (ethanol).

Eksempel 4

7,7 g (0,02 mol) 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre og 1,86 g (0,02 mol) anilin oppløses i 80 ml tetrahydrofuran, og ved 0°C tildryppes 4,52 g (0,022 mol) dicyclohexyl-carbodiimid oppløst i 20 ml tetrahydrofuran under omrøring. Denne blanding omrøres ved 0°C i 1 time og ved værelsetemperatur i 2 timer. Det utfelte dicyclohexylurea frafiltreres, vaskes med tetrahydrofuran, og filtratet inndampes.

Man får 9,2 g 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl-acetanilid. Smp.: $104 - 106^{\circ}\text{C}$ (benzen:ether).

Eksempel 5

7,7 g (0,02 mol) 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre og 2,9 g (0,02 mol) 2-amino-kinoxalin blandes sammen, og blandingen oppvarmes ved $170 - 180^{\circ}\text{C}$ i 3 timer under en svak nitrogenstrøm. Ved avkjøling fåes 8,2 g 2-(2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl-acetamido)-kinoxalin med smp. $165 - 166^{\circ}\text{C}$ (ethanol:ether).

Eksempel 6

0,02 mol av et av de i tabell I angitte substituerte 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamider oppløses i en oppløsning av 4 - 5 ekvivalenter 30%-ig hydrogenbromidoppløsning i iseddik. Etter 30 til 50 minutter felles krystaller fra oppløsningen, og oppløsningen blir fast. Etter tilsetning av ether vil felningen av krystaller være fullstendig, og det faste stoff frafiltreres og vaskes med ether. Etter tørring følger omkrystallisasjon. Data for de erholdte produkter er samlet i tabell II.

Tabell I

Fysikalske og kjemiske konstanter for forbindelsene med formel I fremstilt i henhold til eksempel 1

R^1 = benzyloxycarbonyl

R^2	Smp. krystallisasjonsoppløsningsmiddel	Utbytte	Analyse beregnet/funnet		
			C	H	N
fenyl	smp. 104-106°C benzen-ether	86	70,41	6,13	6,08
			69,9	6,05	6,17
p-tolyl	smp. 168-169°C ethanol	66	70,86	6,37	5,90
			70,81	6,41	6,16
4-fluor-fenyl	smp. 142-144°C benzen-ether	72	67,77	6,69	5,86
			67,47	5,75	6,00
4-brom-fenyl	smp. 152-154°C ethanol-ether	64	60,11	5,04	5,10
			59,86	5,00	5,09
4-methoxy-fenyl	smp. 145°C benzen-petrolether	86	68,55	6,16	5,71
			68,87	6,55	5,85
3-klor-4-methyl-fenyl	smp. 185-186°C benzen	82	69,30	6,02	5,58
			69,64	6,63	6,02
2,4-dibrom-fenyl	smp. 125-126°C benzen-ether	84	66,07	5,74	5,51
			66,40	6,01	5,74
4-acetyl-fenyl	smp. 168-169°C benzen	76	52,44	4,24	4,53
			52,55	4,46	4,41
3-pyridyl	smp. 113-115°C benzen-ether	89	61,66	5,90	9,11
			67,32	6,15	8,92
1,3-thiazol-2-yl	olje	78	61,66	5,39	8,99
			62,02	5,56	8,75
2-kinoxalyl	smp. 166-167°C ethanol-ether	70	67,91	5,50	10,93
			67,89	5,95	10,85

Tabell II

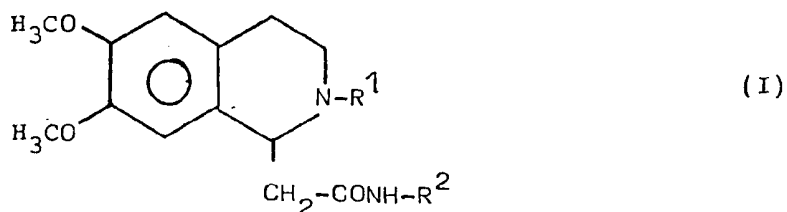
Fysikalske og kjemiske konstanter for forbindelsene
med formel I fremstilt i henhold til eksempel 6

R^1 = hydrogen

R^2	Smp. krystallisa- sjonsoppløsnings- middel	Utbytte	Analyse beregnet/funnet			
			C	H	N	Br
fenyl	smp. 232-233°C ethanol-vann 3:2	74	56,02 55,92	5,69 5,67	6,88 6,49	
p-tolyl	smp. 253-254°C ethanol-vann 3:2	84	57,01 57,25	5,98 6,10		ion 18,97 18,67
4-fluor- fenyl	smp. 232-234°C ethanol-vann 4:1	72	53,65 54,02	5,21 5,35	6,59 6,14	ion 18,19 18,18
4-brom- fenyl	smp. 234-236°C ethanol-vann 3:2	82	46,93 46,80	4,56 4,50		ion 32,87 kovalenter 32,90
4-methoxy- fenyl	smp. 238-239°C ethanol-vann 2:3	90	54,92 55,12	5,76 5,69	6,40 6,63	
3-klor- 4-methyl- fenyl	smp. 224-225°C ethanol-vann 4:1	94	52,70 53,01	5,31 5,48		ion 17,53 17,40
2,4-di- brom- fenyl	smp. 207-208°C ethanol-vann 9:1	95	40,38 40,79	3,75 3,93	4,96 4,91	ion 14,13 14,57
4-acetyl- fenyl	smp. 206-208°C ethanol-vann 7:3	86	56,13 55,98	5,61 5,85	6,24 6,17	
3-pyridyl	smp. 224-226°C ethanol-vann 9:1	88	42,61 42,36 med 1 mol vann	4,96 5,12	8,28 8,66	31,51 30,98
1,3-thia- zol-2-yl	smp. 238-240°C ethanol-vann 1:1	72	46,39 46,53	4,87 5,03		ion 19,29 19,12
2-kinoxa- lyl	smp. 192-194°C ethanol-vann 7:3	84	52,83 52,83	5,28 5,23	11,74 11,38	16,76 16,48

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling af terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel:

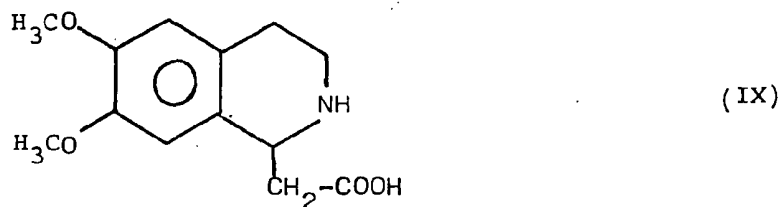


og salter derav, hvor

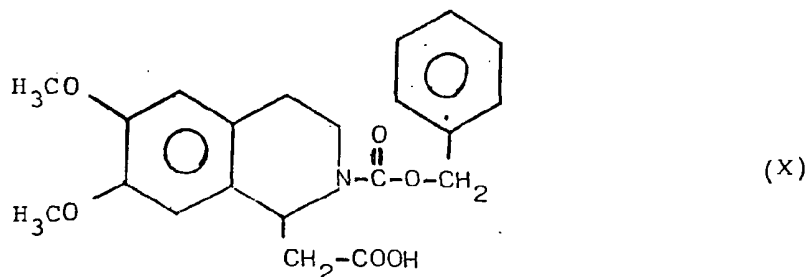
R^1 er hydrogen eller benzyloxycarbonyl, og

R^2 er pyridyl, thiazolyl, kinoxalyl eller fenyl, hvor fenylgruppen eventuelt er substitueret med C_{1-4} -alkoxy, C_{2-4} -alkanoyl, C_{1-4} -alkyl og/eller med 1 eller 2 halogenatomer,

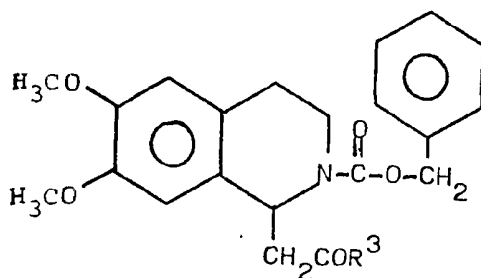
karakteriseret ved at 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-eddiksyre med formelen:



omsettes med benzyloxycarbonylhalogenid, og den erholdte 2-benzyloxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-eddiksyre med den generelle formel:



eller et reaktivt derivat derav med den generelle formel:



(XI)

hvor

R^3 er en C_{1-4} -alkoxy- eller en eventuelt NO_2 -substituert fenoxigruppe, omsettes med et amin med den generelle formel:



hvor R^2 er som ovenfor angitt,

og om ønskes fjernes benzyloxycarbonylgruppen, og eventuelt overføres den erholdte forbindelse med den generelle formel I til et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller den frigjøres fra sitt salt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av N-[2-kinoxalyl]-6,7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamid, karakterisert ved at en forbindelse med formel (X) eller (XI) omsettes med et amin med formel (V) hvor R^2 er 2-kinoxalyl, og benzyloxycarbonylgruppen fjernes.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av N-[p-methoxyfenyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolin-acetamid, karakterisert ved at en forbindelse med formel (X) eller (XI) omsettes med et amin med formel (V) hvor R^2 er p-methoxyfenyl, og benzyloxycarbonylgruppen fjernes.