HU 0002170698

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 069 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 03322
(22) A bejelentés napja: 1993. 04. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/885,263 1992. 05. 19. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/03662
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/23338

(51) Int. Cl.[6]

C 07 D 217/26
A 61 K 31/47

(40) A közzététel napja: 1995. 10. 30.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1999. 11. 29.

(72) Feltalálók:
Blankley, Clifton John, Ann Arbor, Michigan (US)
Hodges, John Cooke, Ann Arbor, Michigan (US)
Klutchko, Sylvester, Ann Arbor, Michigan (US)

(73) Szabadalmas:
Warner-Lambert Co., Ann Arbor, Michigan (US)

(74) Képviselő:
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás angiotenzin II receptorantagonista tulajdonságokkal rendelkező 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-származékok, és azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói előállítására – mely képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, karboxicsoport, 1–7 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, nitro- és aminocsoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

R_3 jelentése 1–7 szénatomos alkoxicsoport;

R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport; és

R_5 jelentése COR_7 általános képletű csoport, melynek képletében

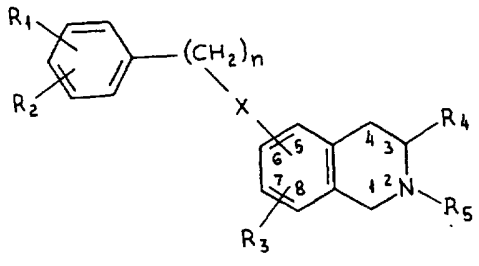
R_7 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, e csoportok szubsztituálatlanok vagy az alkilrész 3–7 szénatomos cikloalkilcsoporttal és a fenilcsoport halogénatommal lehet szubsztituálva, vagy

R_7 jelentése NR_8R_9 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, mely utóbbi adott esetben 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve.

A találmány e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására is kiterjed.

A találmány kiterjed egyes intermedierek előállítására is.



(I)

HU 217 069 B

A találmány tárgya eljárás I általános képletű kinazolinszármazékok, valamin a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó antiatheroscleroticus hatású, illetve női reprodukciós rendellenességek, restenosis, a felismerési képességek csökkenésének (cognitive decline), túlzott vasopressin- (AVP) kiválasztással kapcsolatos rendellenességek és vascularis szívhipertrófia kezelésében alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására.

A 4,812,462 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás az angiotenzin II (AII) antagonistáiként olyan 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinszármazékokat ismertet, amelyek a celluláris receptorok egy egyedi altípusánál, nevezetesen az AT_2 receptornál kötődnek. AT_2 receptorantagonista tulajdonságuknál fogva ezek a vegyületek – a leírás szerint – felhasználást nyerhetnek a vascularis restenosis, az atherosclerosis, a túlzott vasopressin (AVP) szekrécióval összefüggő rendellenességek, a központi idegrendszer (central nervous system; CNS) különféle rendellenességeinek kezelésében, illetve a vegyületek a női reprodukciós funkciók szabályozásában is alkalmazhatók.

Az Amerikai Egyesült Államokban az atheroscleroticus artériás elzáródásokkal kapcsolatos rendellenességek okozzák a legtöbb megbetegedést és elhalálozást [W. P. Castelli, *Am. J. Med.*, 76: 4–12 (1984)]. Az ilyen rendellenességek kezelésében alkalmazott stratégia egyik igen lényeges eleme a revascularizációs technikák felhasználása, amilyen például a vena saphena bypass beültetés, az endarterectomia és a transzluminális coronaria angioplastia. Sajnálatos módon ezeknek a revascularizációs eljárásoknak a sikerességét erősen korlátozza a neointimalis hyperplasia által okozott restenosis. A klinikai gyógyászatban ennek a problémának a jelentősége a cardiovascularis sebészet és az intervenciós terápia egyre gyorsuló terjedésének következtében mind nagyobb lesz.

A restenosis patogenezisébe már számos faktor beépült, egyebek mellett az angiotenzin II (Ang II) hormon, amely a renin-angiotenzin rendszer integrális része, egyben a vascularis tónus és struktúra egyik regulátora. Az Ang II egy olyan, potens vasoconstrictor (érszűkítő), ami központi szerepet játszik a hypertensióban, a pangásos/vértolulásos (congestive) szívelégtelenségben és a vascularis betegségekben. *In vivo* az ang II a hypertensio vascularis hypertrophiájának szerves részét képezi; az angiotenzin-konvertáló enzim (angiotensin converting enzyme; ACE) inhibitorai számos hypertenziós modellben képesek a mediális hypertrophia megelőzésére vagy gyengítésére [G. K. *Hypertension*, 9: 178–187 (1987)]. Az utóbbi időben azt találták, hogy az ACE inhibitorai és az angiotenzin II antagonisták (AT_1 altípus) patkányokban csökkentik vagy gyengítik a sérülésre adott válaszreakcióként jelentkező intimalis hyperplasia kifejlődését {J. S. Powell, et al., *Science*, 245: 186–188 (1989); A. W. Clowes, et al., *Hypertension*, 18 [Suppl. II]: II65–II69 (1991); W. Osterrieder, et al., *Hypertension*, 18 [Suppl. II]: II60–II64 (1991)}. Ezek a növekedésgátló hatások függetlenek az ACE inhibitorok hemodinamikus effektusaitól, mivel a más vérnyomáscsökkentő hatóanyagokkal végzett kezelés nem gátolja ezt a növekedést [J. S. Powell, et al., *J. Card. Pharmacol.*, 16 (Suppl. 4): S42–S49 (1990)]. Hasonló vizsgálatok azt mutatták ki, hogy az ACE inhibitorai meggátolják tengerimalacokban a sérülésre adott válaszreakcióként fellépő vascularis növekedést {J. P. Clozel, et al., *Hypertension*, 18 [Suppl. II]: II55–II59 (1991)}, illetve egerekben az artériás és vénás, az allograft által indukált vascularis sérülést {D. Plissonnier, et al., *Hypertension*, 18 [Supp. II]: II47–II54 (1991); valamint S. P. Roux, et al., *Hypertension*, 18 [Suppl. II]: II43–II46 (1991)}. Az előbbieken kívül az ACE inhibitorai képesek meggátolni vagy enyhíteni az atherosclerosist Watanebe nyulakban [A. V. Chobanian, et al., *Clinical Cardiol.*, 13: 43–48 (1990)], valamint koleszterintartalmú táplálékot fogyasztó főemlősökben {G. Abers, et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 15 [Suppl. 5]: S56–S72 (1990)}.

Az angiotenzin II-ről már azt is kimutatták, hogy szerepet játszik a vascularis simaizomsejtek *in vitro* növekedésének szabályozásában. Tenyésztett vascularis simaizomsejtekben az Ang II növeli az RNS- és a proteinszintézis sebességét, továbbá bizonyos körülmények között mitogén jellegű. Ezen túlmenően az Ang II fokozza a c-myc, c-jun és c-fos proto-onkogének expresszióját, valamint az olyan növekedési faktorok expresszióját is, amelyek az Ang II által indukált növekedésben vesznek részt, nevezetesen a vérlemezke eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor; PDGF), a bázikus fibroblaszt növekedési faktor és a transzformáló növekedési faktor-ß (TGF-ß) expresszióját [A. J. Naftilan, et al., *J. Clin. Invest.*, 83: 1419–1424 (1989)].

Számos laboratórium kutatási eredményei olyan receptor izoformák létezésére utalnak, amelyek eltérő kötési tulajdonságokkal és különböző intracelluláris szignálokkal rendelkeznek. Ezeknek a receptoroknak az osztályozására az utóbbi időben a receptorantagonisták két osztályát alkalmazzák [A. T. Chiu, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 165: 196–203 (1989)]. A számos sejttípus esetén jelen lévő AT-1 receptorok feltehetően G-proteineken keresztül foszfolipáz C-hez kapcsolódnak. Ismert, hogy az AT-1 receptorokat a Dup753 szelektíven antagonizálja [A. T. Chiu, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 182: 1195–1202 (1990); D. T. Dudley, et al., *Mol. Pharmacol.*, 38: 370–377 (1990)]. Ennek a receptornak a stimulálása inozit-metabolizmushoz vezet, növeli az intracelluláris kalcium mennyiségét, valamint aktiválja a protein-kináz C-t. Az AT-1 receptor a klasszikus membrán Ang II receptor. Amint azt korábban már kimutatták, ezeknek a receptoroknak a blokkolása gátolja az indukált vascularis növekedést. Beszámoltak már arról is, hogy az AT-1 receptorantagonisták egerekben csökkentik vagy mérsékelik a sérülésre adott válaszreakcióként fellépő intimalis hyperplasia kifejlődését [M. F. Prescott, et al., *American Journal of Pathology*, 139: 1291–1296 (1991); R. F. Kauffman, et al., *Life Sciences*, 49: PL–223–PL–228 (1991); valamint H. Azuma et al., *Br. J. Pharmacol.*, (1991)].

A második Ang II receptor altípust, az AT–2-t az utóbbi időben ismerték fel. Ez a receptor lényegesen

szűkebb körben fordul elő és emellett nem kapcsolódik G-proteinekhez. Azt találtuk, hogy ez a receptor szelektíven köti a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket. Az AT_2 receptor fiziológiai szerepéről feltételezhető, hogy a receptor az Ang II növekedést potencírozó effektusainak mediátora. Ez a feltételezés azon a megfigyelésen alapul, hogy ez a receptoraltípus a magzati fejlődés ideje alatt expresszálódik [E. F. Grady, et al al., *J. Clin. Invest.*, 88: 921–933 (1991)]. Viswanathan arról számolt be [Viswanathan, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 179: 1361–1367 (1991)], hogy az AT-2 receptorok képezik a neonatalis (újszülött) véredényrendszerben a predomináns izoformát, ugyanakkor azonban csak minor komponenst alkotnak a felnőtt véredényrendszerben. A találmány szerinti megoldás során alkalmazott vegyületek hatásmechanizmusa azzal van kapcsolatban, hogy a vegyületek hozzákapcsolódnak az osztódó vascularis simaizomban található AT-2 receptorokhoz.

A találmány szerinti megoldás kapcsolódik ahhoz a felismeréshez is, miszerint az AT_2 receptor megtalálható az emlősök központi idegrendszerében (central nervous system; CNS), továbbá hogy a jelen leírásban ismertetett I általános képletű vegyületek a különböző agyi régiókban lévő AT_2 receptoroknál hatékonyan blokkolják az angiotenzin II kötését. Az angiotenzin II-ről ismert, hogy modulálja a központi idegrendszernek a neurotranszmitterekkel (idegingerület-átvivő anyagokkal) – például a katocholaminokkal, a szerotoninnal és az enkefalinokkal – szembeni érzékenységét, továbbá hogy szabályozza az agyi hormonok felszabadulását [Phillips, *Ann. Rev. Physiol.*, 49: 413–435 (1987)]. Azok a hatóanyagok, amelyek blokkolják a központi idegrendszerben lévő AT_2 receptoroknál az angiotenzin II aktivitását, előnyösen befolyásolják az angiotenzin II-re adott – AT_2 által közvetített – túlzottan nagy válaszreakciókkal kapcsolatos abnormis idegi aktivitáshoz és abnormis hormonszekrécióhoz társult rendellenességeket. A találmány szerinti eljárással előállított AT_2 antagonista I általános képletű vegyületek jól alkalmazhatók számos neurológiai, pszichiátriai, neuroendokrin, neurodegeneratív és neuroimmunológiai rendellenesség terápiájában, illetve diagnózisában. Az ilyen jellegű rendellenességek közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: dependencia (függőség), szorongás, depresszió, epilepszia, hiperaktivitás, memóriazavarok, fájdalom, Parkinson-kór, pszichózis, az autonóm funkciók szabályozási zavarai, alvászavarok, valamint retardált dyskinesis.

Barnes [Barnes et al., *Brain Research*, 507: 341–343 (1990)] az angiotenzin II olyan hatásait írja le, amelyek alapján az angiotenzin II az Ach humán halántéki kéregből történő kálium-stimulált felszabadulásának – ami megnöveli a kérgi szövetben lévő Ach szinteket – az inhibitora. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) valamely inhibitorával – azaz egy, az angiotenzin II kialakulását blokkoló hatóanyaggal – kezelt patkányok esetében csökken a harántcsíkolt izomban lévő (striatal) Ach mennyisége. Az ACE inhibitorai esetében kimutatták azt is, hogy a rágcsálók felismerési tesztjeiben fokozzák a felismerési képességet [Costall, et al., *Pharmacol. Biochem. and Behavior*, 33: 573–579 (1989)].

Mivel az ACE inhibitorok és az angiotenzin receptorantagonisták egyaránt blokkolják az agyban az angiotenzin II aktivitását, érthető, hogy mindkettő fokozza a felismerési képességet.

Az angiotenzin II további ismert központi idegrendszeri hatásai közé tartozik a hypophysis- és a hypothalamushormonok, köztük a vasopressin (AVP), az oxitocin, az adrenokortikotróp hormon (ACTH), a prolaktin és a luteinizálási hormon (LH) felszabadulásának stimulálása. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek jól alkalmazhatók különféle olyan neuroendokrin rendellenességek kezelésében, amelyek az AT_2 receptorok angiotenzin II stimulációjából származó hormonok felszabadulásával állnak kapcsolatban.

Az antidiuretikus hormonként is ismert vasopressin (AVP) egy olyan peptidhormon, amely csökkenti a vizeletkiválasztást, növeli a vizelet sűrűségét, továbbá csökkenti a szomjúságot. A normális fiziológiában jelentős szerepe van a testfolyadék konzerválása szempontjából. Schiavone az AT_2 antagonistáknak a patkány hypothalamo-neurohypophysialis explantátumaiból történő AVP – angiotenzin II által indukált – szekréció antagonizálása során kifejtett hatásait ismerteti [Schiavone, et al., *Hypertension*, 17: 425 (1991)]. Számos rendellenesség áll kapcsolatban az AVP túlzott kiválasztásával, így – egyebek mellett – például a premenstruális syndroma (PMS) [Janowski, et al., *Psychosomatic Medicine*, 35: 143–154 (1973)] néven ismert női reprodukciós rendellenességgel kapcsolatos túlzott vízvisszatartás és a mellékvese-elégtelenséggel együtt járó csökkent vízkiválasztás. Ide tartoznak még a következők: Schwartz–Bartter-syndroma (egy AVP-t szekretáló agytumor), pangásos/vértolulásos (congestive) szívelégtelenség, májcirrhosis, nephroticus syndromák, központi idegrendszeri sérülések, akut pszichotikus állapotok, tüdőbaj, dysmenorrhoeas méhhiperaktivitás, valamint koraszülés (Laszlo, et al., *ibid.*).

Tekintettel arra, hogy a találmány szerinti, I általános képletű vegyületek képesek blokkolni az angiotenzin II által indukált AVP-szekréciót, az ilyen származékok előnyösen alkalmazhatók a fenti rendellenességek kezelése során.

A találmány összefüggésben áll azzal a felismeréssel is, hogy az AT_2 receptorok megtalálhatók az emlősök női reprodukciós szerveiben, köztük a méhben [lásd a jelen leírás 1. táblázatának adatait, valamint: D. T. Dudley, et al., *Mol. Pharmacol.*, 38: 370–377 (1990)] és a petefészkekben. Az angiotenzin II-nek a peteéréshez vezető szerepéről áttekintő összefoglalás található a következő szakirodalmi helyen: Andrade–Gordon, et al., *Biochemical Pharmacology*, 42: 715–719 (1991). Az I általános képletű vegyületek a reprodukciós szövetekben – köztük a méhben és a petefészektüszőkben – gátolják az angiotenzin II-nek az AT_2 receptorokhoz történő kötődését, s ezáltal antagonizálják az angiotenzin II ottani effektusait.

Ennek megfelelően az AT_2 receptorantagonisták felhasználhatók a termékenység és a menstruációs ciklus szabályozásában.

A jelen találmány olyan, I általános képletű, új, helyettesített vegyületekre vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóira vonatkozik, amelyek képletében R_1, R_2, X, R_3, R_4 és R_5 jelentése, valamint n értéke az alábbiakban meghatározott.

Ezek a vegyületek potens és szelektív AT_2 antagonista aktivitással rendelkeznek (miközben nincs semmiféle AT_1 antagonista tulajdonságuk). Ennek az aktivitásnak az alapján az I általános képletű vegyületek jól felhasználhatók – egyebek mellett – a vascularis simaizom proliferatív megbetegedéseinek, köztük a műtét utáni vascularis restenosis és az atherosclerosis kezelésében; a központi idegrendszer (CNS) különféle rendellenességeinek, köztük a memória-rendellenességek és túlzott vasopressin (AVP) szekrécióval összefüggésben álló rendellenességek, így a Schwartz–Bartter syndroma, valamint a premenstruális syndroma (PMS) kezelésében; továbbá a női reprodukciós funkciók szabályozásában.

A találmány magában foglalja egy olyan gyógyszerkészítmény előállítását, amely egy fenti I általános képletű vegyület anti-atheroscleroticusan hatásos mennyiségét egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza. Emlősök kezelése során az emlősnek az egységdózis formájában lévő fenti gyógyszerkészítményt adjuk be.

A találmány kiterjed egy olyan gyógyszerkészítmény előállítására is, amely egy fenti I általános képletű vegyületnek a női reprodukciós rendellenességek kezelése szempontjából hatásos mennyiségét egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza. A női reprodukciós rendellenességben szenvedő emlős kezelése során a betegnek az egységdózis formájában lévő fenti gyógyszerkészítményt adjuk be.

A találmány kiterjed egy olyan gyógyszerkészítmény előállítására is, amely egy fenti I általános képletű vegyületnek a restenosis kezelése szempontjából hatásos mennyiségét egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza. Egy restenosisban szenvedő emlős kezelése, amelynek során az emlősnek az egységdózis formájában lévő fenti gyógyszerkészítményt adjuk be.

A találmány kiterjed egy olyan gyógyszerkészítmény előállítására is, amely egy fenti I általános képletű vegyületnek a felismerési képességek csökkenésének kezelése szempontjából hatásos mennyiségét egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza. A felismerési képességek csökkenésében szenvedő emlős kezelése során az emlősnek az egységdózis formájában lévő fenti gyógyszerkészítményt adjuk be.

A találmány kiterjed egy olyan gyógyszerkészítmény előállítására is, amely egy fenti I általános képletű vegyületnek a túlzott vasopressin-szekrécióval összefüggő rendellenességek kezelése szempontjából hatásos mennyiségét egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza. A túlzott vasopressin-szekrécióval összefüggő rendellenességben szenvedő beteg kezelése során a betegnek az egységdózis formájában lévő fenti gyógyszerkészítményt adjuk be.

A találmány kiterjed egy olyan gyógyszerkészítmény előállítására is, amely egy fenti I általános képletű vegyületnek a vascularis szívhipertrófia kezelése szempontjából hatásos mennyiségét egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza. A vascularis szívhipertrófiában szenvedő beteg kezelése során a betegnek az egységdózis formájában lévő fenti gyógyszerkészítményt adjuk be.

A találmány olyan, I általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói előállítására vonatkozik, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, karboxicsoport, 1–7 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, nitro- vagy aminocsoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R_3 jelentése 1–7 szénatomos alkoxicsoport;

R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport; és

R_5 jelentése COR_7 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_7 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, difenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, mely csoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy helyettesítettek, utóbbi esetben a fenilcsoporton vagy az alkilrészen egyaránt viselhetnek helyettesítőt; az alkilrész szubsztituense 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport lehet, míg a fenilcsoport halogénatommal lehet szubsztituálva, vagy

R_7 jelentése NR_8R_9 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fenilcsoport, vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, mely utóbbi adott esetben 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve.

Előnyösebbek az olyan, találmány szerinti vegyületek, amelyek I általános képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport, karboxicsoport és nitrocsoport;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

X jelentése az 5-ös helyzetben helyettesítő oxigénatom vagy kénatom;

R_3 jelentése a 6-os helyzetben helyettesítő, 1–7 szénatomos alkoxicsoport;

R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport; és

R_5 COR_7 általános képletű csoport.

Még előnyösebbek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek I általános képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, karboxicsoport és nitrocsoport;
n értéke 0, 1 vagy 2;
X jelentése az 5-ös helyzetben helyettesítő oxigénatom;
R_3 jelentése a 6-os helyzetben helyettesítő 1–7 szénatomos alkoxicsoport;
R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport; és
R_5 jelentése COR_7 általános képletű csoport, amelynek képletében
R_7 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport vagy NR_8R_9 általános képletű csoport, amelynek képletében
R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

Még inkább előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek I általános képletében
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metoxicsoport, karboxicsoport, metilcsoport, nitrocsoport vagy aminocsoport;
n értéke 0, 1 vagy 2;
X jelentése oxigénatom;
R_3 jelentése metoxicsoport;
R_4 jelentése karboxicsoport, metoxi-karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport; valamint
R_5 jelentése hidrogénatom, difenil-acetil-csoport (i képletű csoport), bisz(4-klór-fenil)-acetil-csoport (ii képletű csoport), α-ciklopentil-α-fenil-acetil-csoport (iii képletű csoport), (2,6-diklór-fenil)-acetil-csoport (iv képletű csoport, *N*-fenil-*N*-metil-amino-karbonil-csoport (v képletű csoport), (4-metoxi)-fenil-amino-karbonil-csoport (vi képletű csoport) és (4-fluor-fenil)-amino-karbonil-csoport (vii képletű csoport).

Bizonyos, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek egy vagy több királis centrummal rendelkeznek, amelyek mindegyike *R*- vagy *S*-konfigurációban lehet. A jelen találmány magában foglalja valamennyi enantiomer és diasztereomer formát, illetve ezek megfelelő keverékeit.

Még az előbbieknél is előnyösebb vegyületek a következők:

2-(difenil-acetil)-6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-butil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-[(difenil-metil)-szulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav; valamint

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-fenil-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav.

Még inkább előnyösek a következő találmány szerinti vegyületek:

5-[(4-amino-fenil)-metoxi]-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav;

5-[(4-amino-3-metil-fenil)-metoxi]-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav;

5-{[4-(dimetil-amino)-3-metil-fenil]-metoxi}-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav;

(S)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

(R)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(fenil-metil)-tio]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-(metil-tio)-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(fenil-metil)-amino]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[metil-(fenil-metil)-amino]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-tio)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-tio)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[metil-(fenil-amino)]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metil)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etil)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-fenil-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarboxamid; valamint

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N,N*-dimetil-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarboxamid.

A legelőnyösebb találmány szerinti vegyületek a következők:

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-6-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-[bisz(4-klór-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(α-ciklopentil-α-fenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-[(2,6-diklór-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-[(metil-fenil-amino)-karbonil]-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2{[(4-metoxi-fenil)-amino]-karbonil}-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-{[(4-fluor-fenil)-amino]-karbonil}-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

5-{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-metoxi}-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

5-[4-(karboxi-fenil)-metoxi]-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metil-fenil)-metoxi]-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metil-fenil)-metoxi]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter;

5-(4-amino-fenoxi)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter;

5-(amino-fenoxi)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav; valamint

(+)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav.

A találmány szerinti új intermedierek közé tartoznak a következő vegyületek:

3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

4-metoxi-3-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

3-metoxi-2-(2-fenil-etoxi)-fenil-alanin;

3-metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil-alanin;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter;

N-acetil-3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-2-[metil-(fenil-amino)-karbonil]-3-izokinolinkarbonsav; valamint

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter.

Ezek előállítása a következőképpen történik:

3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

4-metoxi-3-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

3-metoxi-2-(2-fenil-etoxi)-fenil-alanin;

3-metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil-alanin

előállítására a megfelelő helyettesítőket hordozó benzilidén-hidantoin-származékot redukáljuk, majd hidrolizáljuk.

Az N-acetil-3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin előállítására 3-(klór-metil)-2-(fenil-metoxi)-anizolt dietil-acetamido-malonáttal reagáltatunk, majd a kapott észtert hidrolizáljuk.

Az 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav és etil-észtere;

1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav és metil-észtere;

1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav és etil-észtere előállítására egy megfelelő módon helyettesített fenil-alanin-származékot savas közegben formaldehiddel reagáltatunk és kívánt esetben a kapott helyettesített karbonsavat észterré alakítjuk.

Az 1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-2-[metil-(fenil-amino)-karbonil]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter előállítására egy megfelelően helyettesített izokinolin-karbonsav-származékot egy megfelelő savkloriddal N-acilezünk.

Bizonyos, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek létezhetnek nem szolvatált formákban, illetve szolvatált formákban, köztük hidratált formákban is. Általában a szolvatált formák, köztük a hidratált formák ekvivalensek a nem szolvatált formákkal, s valamennyi ilyen forma a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az I általános képletű vegyületek alkalmasak gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sók és/vagy bázisokkal alkotott, gyógyszerészeti szempontból elfogadható sók kialakítására. Valamennyi ilyen forma a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az I általános képletű vegyületek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savaddíciós sói magukban foglalják azokat a sókat, amelyek nem toxikus szervetlen savakból, így például hidrogén-kloridból, salétromsavból, foszforsavból, kénsavból, hidrogén-bromidból, hidrogén-jodidból, foszforossavból stb. származnak, valamint azokat a sókat, amelyek nem toxikus szerves savakkal, így például alifás mono- és dikarbonsavakkal, fenilcsoporttal helyettesített alkánsavakkal, hidroxi-alkánsavakkal, alkándisavakkal, aromás karbonsavakkal, alifás és aromás szulfonsavakkal stb. képezhetők. Az ilyen sók közé tartoznak például a szulfátok, piroszulfátok, hidrogén-szulfátok, szulfitok, hidrogén-szulfitok, nitrátok, foszfátok, monohidrogén-foszfátok, dihidrogén-foszfátok, metafoszfátok, pirofoszfátok, kloridok, bromidok, jodidok, acetátok, propionátok, kaprilátok, izobutirátok, oxalátok, malonátok, szukcinátok, szuberátok, szebacátok, fumarátok, maleátok, fenil-glikolátok, benzoátok, klór-benzoátok, metil-benzoátok, dinitro-benzoátok, ftalátok, benzolszulfonátok, toluolszulfonátok, fenil-acetátok, citrátok, laktátok, maleátok, tartarátok, metánszulfonátok és az ezekhez hasonló anionokat tartalmazó sók. Hasonlóképpen figyelemre méltóak az aminosavak sói, amilyenek például az arginátok stb., továbbá az uronsavak sói, például a glükonátok és a galakturonátok [lásd például: Berge, S. M. et al.,

„Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science,* 66: 1–19 (1977)].

Az említett bázikus vegyületek savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis formájában lévő vegyületet a kívánt sav megfelelő mennyiségével szokásos módon érintkeztetjük. A szabad bázis formát úgy nyerhetjük vissza (regenerálhatjuk) a megfelelő savaddíciós sóból, hogy a sót egy bázissal reagáltatjuk, majd a szabad bázist hagyományos módon elkülönítjük. Noha a szabad bázis formák bizonyos fizikai tulajdonságaikat tekintve, például a poláros oldószerekben való oldékonyságuk vonatkozásában különböznek a savaddíciós sóiktól, azonban a találmány szerinti célkitűzések szempontjából a savaddíciós sók egyenértékűek a szabad bázisokkal.

A bázis hozzáadásával képződő, gyógyszerészeti szempontból elfogadható sókat fémekkel vagy aminokkal, így alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel, illetve szerves aminokkal alakíthatjuk ki. A kationként alkalmazott fémek példái közé tartoznak a nátrium, a kálium, a magnézium, a kalcium és az ezekhez hasonló fémek. Az alkalmas aminok példái közé tartozik – egyebek mellett – az *N,N'*-dibenzil-etilén-diamin, a klór-prokain, a kolin, a dietanol-amin, az etilén-diamin, az *N*-metil-glükamin, valamint a prokain [lásd például: Berge, S. M. et al., „Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science,* 66: 1–19 (1977)].

Az említett savas vegyületek bázis hozzáadásával képezett sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad sav formájában lévő vegyületet a kívánt bázis megfelelő mennyiségével szokásos módon érintkeztetjük. A szabad savas formát úgy nyerhetjük vissza (regenerálhatjuk) a megfelelő, bázis hozzáadásával képezett sóból, hogy a sót egy savval reagáltatjuk, majd a szabad savat hagyományos módon elkülönítjük. Noha a szabad savas formák bizonyos fizikai tulajdonságaikat tekintve, például a poláros oldószerekben való oldékonyságuk vonatkozásában különböznek a bázisok hozzáadásával képezett sóiktól, azonban a találmány szerinti célkitűzések szempontjából a bázisok hozzáadásával képezett sók egyenértékűek a szabad savakkal.

Az I általános képletű vegyületekkel kapcsolatban hivatkozott „alkilcsoport" kifejezés jelentése egy egyenes vagy elágazó láncú, 1–8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely magában foglalja például a következőket: metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil-, *szek*-butil-, izobutil-, *terc*-butil-, *n*-pentil-, *n*-hexil-csoport stb., kivéve, ahol ettől eltérő megjegyzés szerepel.

A „halogénatom" kifejezés fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot jelent; még előnyösebben a halogénatom fluoratomot és klóratomot jelent.

Az „alkoxicsoport" kifejezés olyan alkilcsoportra vonatkozik, amely egy oxigénatomon keresztül kapcsolódik a molekula további részéhez. Az alkoxicsoportok közé tartozik például – korlátozó jelleg nélkül – a metoxi-, etoxi- és a propoxicsoport.

Az „alkoxi-karbonil-csoport" kifejezés az olyan csoportokra vonatkozik, amilyenek például a karbonsavak alkil-észtereiben találhatók.

A fenilcsoport lehet szubsztituálatlan, illetve helyettesítheti egy vagy több csoport a következők közül: 1–7 szénatomos alkoxicsoport, például metoxi- vagy etoxicsoport vagy halogénatom.

A „fenilcsoport" és a „difenilcsoport" kifejezések magukban foglalják – egyebek mellett – például a fenil-metil-csoportot ($PhCH_2-$; benzilcsoportot) és a difenil-metil-csoportot (Ph_2CH-). Az ilyen csoportok lehetnek szubsztituálatlanok, illetve lehetnek helyettesítettek, utóbbi esetben az arilcsoporton és/vagy az alkilrészen [lásd például az α-ciklopentil-benzil-csoportot (viii képletű csoport)] egyaránt viselhetnek helyettesítőt.

Az alkilrész szubsztituense lehet egy cikloalkilcsoport.

A „cikloalkilcsoport" kifejezés egy 3–7 szénatomos gyűrűs csoportot jelent; az előnyös cikloalkilcsoportok közé tartozik – egyebek mellett – például a ciklopentil- és a ciklohexilcsoport.

A találmány szerinti eljárás lényege, hogy

a) valamely I általános képletű vegyületet, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, acilezőszerrel acilezünk; vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyben R_5 jelentése $-CONHR_8$ általános képletű csoport, egy I általános képletű vegyületet, ahol R_5 hidrogénatom, valamely R_8-izocianát vegyülettel – R_8 a már megadott jelentésű – reagáltatunk; vagy

c) valamely II általános képletű vegyületet – ahol X, R_3, R_4 és R_5 jelentése a megadott – egy III általános képletű vegyülettel – n értéke a fenti és hal halogénatomot képvisel – reagáltatunk; vagy

d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 és/vagy R_2 karboxicsoport, egy olyan I általános képletű vegyületet, ahol R_1 és/vagy R_2 1–7 szénatomos alkoxicsoport, hidrolizálunk; vagy

e) olyan I általános képletű vegyület előállítására, ahol R_6 jelentése hidrogénatom, egy olyan I általános képletű vegyületet, amelyben R_6 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, hidrolizálunk; vagy

f) egy olyan I általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 és/vagy R_2 jelentése aminocsoport, egy I általános képletű vegyületet, amelyben R_1 és/vagy R_2 jelentése NO_2 csoport, redukálunk, és

kívánt esetben bármely kapott I általános képletű vegyületet ismert módon sóvá alakítunk.

Az I általános képletű vegyületek előállításának stratégiáját az I. reakcióvázlaton mutatjuk be. Ennek során például egy *1* képletű fenol-aldehidet egy benzil-halogeniddel gyenge szervetlen bázis, például nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy kalcium-karbonát stb. jelenlétében és egy poláros oldószerben, például etanolban, metanolban, *N,N*-dimetil-formamidban (DMF) vagy *N,N*-dimetil-acetamidban (DMA) stb. benzilezünk. Az alkilezés körülményei között előnyösen 1–5 ekvivalens elporított kálium-karbonátot használunk etanolban, 25–80 °C hőmérsékleten és 1–12 órás reakcióidő mellett. A *2* képletű benzil-oxi-benzaldehid-származékot hidantoinnal kondenzáltatjuk. A kondenzációs reakciót 25–135 °C hőmérsékleten, enyhén savas körülmények között oldószerben, például ecetsavban vagy propionsavban stb. és egy megfelelő katalizátor, például ß-alanin vagy nátrium-acetát alkalmazásával végezzük. A *2* képletű aldehiddel végrehajtott kondenzációs reakció so-

rán előnyösen 1–1,2 ekvivalensnyi mennyiségű hidantoint és 0,1–0,3 ekvivalensnyi mennyiségű ß-alanint alkalmazunk jégecetben. A reakciókeveréket 1–12 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk (refluxáltatjuk). A *3* képletű benzilidén-hidantoin redukcióját olyan körülmények között kell végezni, hogy meggátolható legyen a benzil-éter debenzileződése; ennek megfelelően előnyösen alkalmazhatjuk a cink/sósavas módszert vagy a Raney-nikkel katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezési eljárást.

A cink/savas módszer alkalmazása esetén 2–4 ekvivalensnyi mennyiségű cinkport adunk a benzilidén-hidantoin poláros oldószerrel, például metanollal készült és 10–100 ekvivalensnyi mennyiségű tömény, vizes hidrogén-klorid-oldatot tartalmazó, kevertetett szuszpenziójához, majd a reakciókeveréket 50 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 0,5–2 órán keresztül kevertetjük. A benzilidén-hidantoin Raney-nikkel katalizátoros hidrogénezését úgy végezzük, hogy a hidantoin-vegyületet egy erős bázist, például – korlátozó jelleg nélkül – 1,1 ekvivalensnyi mennyiségű kálium-hidroxidot vagy tetrametil-ammónium-hidroxidot [$(CH_3)_4NOH$] tartalmazó poláros oldószerben, például metanolban feloldjuk. Oldékonysági okok miatt az előnyös bázis a tetrametil-ammónium-hidroxid. Amennyiben a debenzilezés nem jelent problémát, ezzel a bázikus oldószerrendszerrel más katalizátorok – például 20%-os palládium/szén katalizátor – is hatékonyan alkalmazhatók (lásd például a fenil-etoxi-benzilidén-hidantoin redukcióját a 8. példában).

Az előbbiekben előállított benzil-hidantoinokból erősen lúgos hidrolízissel állítjuk elő például a *4* képletű helyettesített fenil-alanin-származék intermediert, oly módon, hogy a reakció során vizes közegben 5% és 50% közötti koncentrációjú nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot alkalmazunk. A reakció hőmérséklete 50 °C és 120 °C közötti értékű, mimellett a reakciót 1–48 órán keresztül végezzük.

A *4* képletű fenil-alaninnak az *5* képletű tetrahidroizokinolint eredményező gyűrűzárását savas körülmények között hajtjuk végre. Alkalmasan 1–10 ekvivalensnyi mennyiségű formaldehid jelenlétében 1–10 ekvivalensnyi mennyiségű 1–3 N sósavat vagy kénsavat alkalmazunk vizes közegben, vagy pedig a formaldehidet dimetil-acetálja formájában metilálként használjuk. A reakcióhőmérséklet 25 °C és 100 °C közötti értékű. Előnyösen 1 N sósavat alkalmazunk metilállal mint formaldehidforrással.

A kívánt *6* képletű acilezett tetrahidroizokinolint az *5* képletű aminosavnak egy acil-kloriddal végzett, Schotten–Baumann-típusú acilezésével állíthatjuk elő. Az előnyös megvalósítás során az aminosav, 0,20–0,22 mol erős bázis, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy tetrametil-ammónium-hidroxid, valamint víz és metilén-klorid, etil-acetát, tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán lehűtött (0–5 °C hőmérsékletű) és erőteljesen kevertetett keverékéhez egy tiszta acil-klorid acilezőszert (0,12 mol, 20% felesleg) adunk vagy az acilezőszer metilén-kloriddal, etil-acetáttal, tetrahidrofuránnal (THF) vagy dioxánnal készült oldatát adjuk. A reakciókeverék pH-jának 3-as értékre történő beállításával a *6* képletű acilezett aminosavat nyerjük. Az előnyös bázis a tetrametil-ammónium-hidroxid és az előnyös oldószer a metilén-klorid.

Alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy az *5* képletű vegyületet először vízmentes alkoholokkal és hidrogén-kloriddal *7* képletű vegyületté észterezzük, majd ezt követően egy $YCOR_7$ általános képletű vegyülettel – amelynek képletében Y egy aktiváló funkciós csoportot, például halogénatomot vagy egy aktív észtercsoportot jelent – acilezést végzünk. A *8* képletű észternek alkoholos oldószerekben, például metanol vagy etanol és 1–2 M nátrium-hidroxid keverékében 50 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten 0,26–6 órán keresztül végzett ezt követő lúgos hidrolízise a megfelelő karbonsavszármazékokat, például a *9* képletű vegyületet eredményezi.

Különféle fenol-éterek egy alternatív előállítási eljárását mutatja be a II. reakcióvázlat.

Az *5* képletű vegyület 20%-os palládium/szén katalizátorral végzett katalitikus hidrogénezésével vagy az *5* képletű vegyület tömény sósavval 50 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végzett kezelésével egy *15* képletű fenol intermediert állítunk elő. Az előnyös megoldás értelmében a kiindulási anyagot koncentrált sósavval 10 percen keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. Az így nyert köztitermék *16* képletű vegyületté történő észteresítését a standard Fischer-féle módszerrel, azaz abszolút etanol/hidrogén-klorid reagensrendszerrel végezzük.

A *16* képletű vegyület acilezését egy savkloriddal vízmentes körülmények között egy aprotikus oldószerben, például metilén-kloridban, tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben és egy szerves amin, például trietil-amin savmegkötő szer (protonakceptor) jelenlétében végezzük. Az így nyert *17* képletű vegyületet ezt követően különféle alkilezőszerekkel a *18* képletű vegyületnek megfelelő származékokká alkilezhetjük. Az alkilezés reakciókörülményei hasonlóak ahhoz, mint amiket az I. reakcióvázlatban szereplő *1* képletű vegyület esetén ismertettünk. Ebben az esetben oldószerként *N,N*-dimetil-formamidot, bázisként nátrium-karbonátot, refluxhőmérsékletet és 5 perces reakcióidőt alkalmazunk. A *18* képletű vegyület 2N metanolos nátrium-hidroxid-oldattal visszafolyatási hőmérsékleten végzett lúgos hidrolízise a *19* képletű terméket eredményezi.

A III. reakcióvázlat a helyettesített fenil-alanin-származék intermedierek *(4, 14* képletű vegyületek) alternatív előállítási eljárását mutatja be.

A III. reakcióvázlat szerinti példa egy *10* képletű *p*-nitro-fenoxi-benzaldehidből kiinduló reakciósort ismertet. A *10* képletű vegyületet az *1* képletű vegyület éteresítésével állítjuk elő, amelynek során reagensként *p*-fluor-nitro-benzolt alkalmazunk. A reakciót *N,N*-dimetil-formamidban, elporított kálium-karbonát savmegkötő szer jelenlétében, refluxhőmérsékleten 10 percen keresztül végezzük. A reakciósor további részében az acetamido-malonát módszeren keresztül a fenil-alanin-származékok *(4, 14)* standard eljárásokkal történő előállítását végezzük el.

A 2-es típusú angiotenzin (AT_2) antagonistáinak detektálására szolgáló, nyúl uterusban végzett kötési vizsgálat során aktív vegyületek jellegzetes példája a *6* képletű vegyület. A jelen kísérletsorozatban alkalmazott AT_2 kötési vizsgálat a Dudley-féle eljárás [D. T. Dudley, et al., *Mol. Pharmacol.*, 38: 370–377 (1990)] egy módosított változatának felel meg. A *6* képletű vegyület kötési affinitása IC_{50}=2,8 nM értékű.

További, találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kötési aktivitását soroljuk fel az alábbi I. táblázatban.

I. táblázat

Példa	AT_2 kötés, IC_{50} (nM)
26	8,4
20 (*6* képletű vegyület)	2,8
23	24,2
25	117,0
24	1,6
22	8,9
21	58,5
27	1110,0
35	1,9
30	151,0
33	752,0

Amint az a fenti I. táblázatból látható, az AT_2 receptorhelynél a 20. példa szerinti *(6* képletű) vegyület nagy kötési affinitással rendelkezik. Mivel ez a vegyület az AT_1 kötési vizsgálatban 10^{-5} M koncentráció mellett inaktívnak bizonyult, megállapítható, hogy a vegyület igen nagy mértékben szelektív az AT_2 helyre nézve.

A fenti adatok alapján várható, hogy a jelen találmány szerinti eljárással előállított vegyületek felhasználást nyerhetnek a restenosis, az atherosclerosis és a túlzott vasopressin-kiválasztással összefüggő rendellenességek, a központi idegrendszeri rendellenességek, bizonyos női reprodukciós rendellenességek, valamint bizonyos felismerési rendellenességek kezelésében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása során alkalmazandó hordozóanyagok szilárd vagy folyadék halmazállapotúak lehetnek. A szilárd készítményformák magukban foglalják a porokat, tablettákat, pirulákat, kapszulákat, ostyákat, kúpokat, valamint a diszpergálható granulákat. A szilárd hordozó egy vagy több olyan anyag lehet, amely egyidejűleg hígítószerként, ízesítőanyagként, kötőanyagként, szolubilizálószerként, lubrikánsként, szuszpendálószerként, tartósítószerként, tablettaszétesést elősegítő szerként, illetve kapszulázóanyagként funkcionál.

A porkészítményekben a hordozó olyan, finoman eloszlatott szilárd anyag, amelyet alaposan összekevertünk a finoman eloszlatott hatóanyaggal.

A tabletták esetében a hatóanyag megfelelő mennyiségei össze vannak keverve a megfelelő kötési jellemzőkkel rendelkező hordozóval, majd a tabletták a kívánt alakban és méretben kerülnek kiszerelésre.

A portok és a tabletták a hatóanyagot 5 vagy 10 tömeg%-tól 70 tömeg%-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák. Ezekben az esetekben az alkalmas hordozóanyagok például a következők lehetnek: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, szacharóz, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és más, ezekhez hasonló anyagok. A „készítmény" definícióba beleértjük a hatóanyagnak egy kapszulázóanyaggal mint hordozóval készült formáját is. Az ennek megfelelő kapszulában a hatóanyag önmagában vagy más hordozóanyagokkal együtt a kapszulázóanyaggal (hordozóanyaggal) van körülvéve. Hasonlóképpen ebbe a körbe tartoznak az ostyák és a rombusztabletták (lozengek). A tablettákat, porokat, kapszulákat, pirulákat, ostyákat és rombusztablettákat orális beadásra alkalmas szilárd dózisformákként használhatjuk fel.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket beadhatjuk orálisan, buccalisan, parenteralisan, inhalációs spray segítségével, rectalis úton vagy topikálisan olyan egységdózis készítmények formájában, amelyek a hatóanyag mellett kívánság szerint hagyományos, nem toxikus, gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyagokat, adjuvánsokat és vivőanyagokat tartalmazhatnak. A parenterális úton történő beadás – a jelen leírás szerinti értelmezésnek megfelelően – magában foglalja – egyebek mellett – a szubkután injekciókat, az intravénás, intramuscularis és az intrasternalis (szegycsonti) injekciókat, vagy az infúziós technikákat, például a megfelelő infúziós pumpa alkalmazásával végzett műveleteket.

A kúpok előállítása során először megolvasztunk egy alacsony olvadáspontú viaszt, például egy zsírsavglicerid keveréket vagy kakaóvajat, majd kevertetés közben a hatóanyagot diszpergáljuk az olvadt viaszban, végül a teljes homogenitás eléréséig tovább kevertetjük a keveréket. A homogén olvadékkeveréket ezt követően hagyományos méretű formákba öntjük és hagyjuk lehűlni, miáltal az anyag megszilárdul.

A folyadék formájú készítmények magukban foglalják az oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat, például a vizes vagy vizes propilénglikolos oldatokat. A parenteralis injekciók céljára szolgáló folyékony készítményeket vizes polietilénglikol-oldatban történő oldással formálhatjuk.

Az orális beadás céljaira szolgáló vizes szuszpenziókat úgy állíthatjuk elő, hogy a finoman eloszlatott hatóanyagot vízben szuszpendáljuk valamely szuszpendálószer, azaz olyan viszkózus anyag jelenlétében, amilyenek például a természetes vagy szintetikus gumik, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és más, jól ismert szuszpendálószerek.

Ugyancsak a találmány szerinti gyógyszerkészítmények körébe tartoznak azok a szilárd formák is, amelyeket olyan céllal állítunk elő, hogy a felhaszná-

lást közvetlenül megelőzően egy orális vagy parenteralis felhasználásra alkalmas, folyadék formájú készítménnyé alakítsuk át. Az ilyen folyadék formájú készítmények oldatok, szuszpenziók és emulziók is lehetnek. Az ilyen szilárd formájú készítmények legelőnyösebben olyan egységdózis formájában vannak, amelyek egyetlen folyadék dózisegységet szolgáltatnak. Alternatív módon kellő mennyiségű szilárd anyagból az átalakítás után olyan, többszörös dózisnak megfelelő folyadék formát nyerhetünk, amelyet a folyadék formájában lévő készítmény előre meghatározott térfogatmennyiségeinek például fecskendővel, kanállal vagy más, térfogatbeosztással ellátott edénnyel történő kimérésével több, egyszeres dózissá oszthatunk szét. Amennyiben ilyen többszörös dózisnak megfelelő mennyiségű folyadék formájában lévő készítményt állítunk elő, annak érdekében, hogy elkerüljük az esetleges bomlást, a fel nem használt mennyiséget célszerű alacsony hőmérsékleten (például hűtőszekrényben) tárolni. A folyadék formává átalakítandó szilárd készítmények a hatóanyag mellett színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket, puffereket, mesterséges és természetes édesítőszereket, diszpergálószereket, sűrítőszereket, szolubilizálószereket és más, hasonló adalékanyagokat is tartalmazhatnak. A folyadék formában lévő készítmények előállításához felhasznált folyadékok közé tartoznak például a következők: víz, izotóniás víz, etanol, glicerin, propilénglikol stb., valamint az előbbiek egymással alkotott keverékei. Természetesen az alkalmazott folyadék kiválasztása során tekintettel kell lenni a beadási módra (útra); például a nagy mennyiségű etanolt tartalmazó folyadékkészítmények nem alkalmasak a parenterális felhasználásra.

A gyógyszerkészítmények előnyösen egységdózis formájában vannak. Ebben a formában a készítmény a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazó egységdózisokra van osztva. Az egységdózis forma lehet egy olyan csomagolt készítmény, amely a készítmény diszkrét mennyiségeit tartalmazza, például csomagolt tabletták, kapszulák és fiolákban vagy ampullákban lévő porok formájában. Tehát az egységdózis forma lehet önmagában egy kapszula, tabletta, ostya vagy rombusztabletta, illetve ezeknek egy megfelelő számú mennyiségét tartalmazó csomagolt forma.

Az egységdózis formában lévő hatóanyag mennyisége az adott alkalmazásnak és a hatóanyag erősségének megfelelően 1 mg és 1000 mg, előnyösen 5 mg és 200 mg között változhat, illetve változtatható. Adott esetben a készítmény további más, kompatibilis terápiás ágenseket is tartalmazhat.

Az emlősök esetében történő terápiás felhasználás során a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket egy 70 kg tömegű alanynál napi körülbelül 0,1 mg/kilogramm és körülbelül 1500 mg/kilogramm összmennyiségű, több részre osztott dózisban alkalmazzuk. A dózisok ugyanakkor a beteg szükségletei szerint, a kezelendő állapot súlyosságának megfelelően és az alkalmazott vegyület tulajdonságainak függvényében változtathatók. Az egyedi esetekben alkalmazandó javasolt dózis meghatározása a szakterületen jártas szakember számára ismert módszerekkel történhet. Általában a kezelést a vegyület optimális dózisánál kisebb mennyiségekkel kezdjük. Ezt követően a dózist kis mennyiségekkel fokozatosan növeljük mindaddig, amíg elérjük az adott körülmények közötti optimális hatást. Célszerűségi okokból a napi összdózist több részre oszthatjuk és kívánság szerint a nap folyamán részletekben is beadhatjuk.

A következő – nem korlátozó jellegű – példák a találmány szerinti vegyületek előállításának általunk előnyösnek tartott eljárásait hivatottak illusztrálni.

1. példa

3-Metoxi-2-(fenil-metoxi)-benzaldehid

[(a) képletű vegyület]

o-Vanillin (196,0 g; 1,30 mol; Aldrich), benzil-bromid (200 g; Aldrich), vízmentes kálium-karbonát (500 g) és abszolút etanol (1500 ml) keverékét keverés közben 6 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. Lehűtés után a felülúszót dekantáljuk és a maradékot szűrjük. A szűrletet és a felülúszót egyesítjük és az oldószer eltávolítása érdekében csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A visszamaradó olajat felvesszük 1 liter dietil-éterben, majd az oldatot mossuk vízzel (500 ml), 1%-os kálium-hidroxid-oldattal (600 ml), majd ismételten vízzel (500 ml), s ezt követően kálium-karbonát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. Ily módon a terméket 263,4 g mennyiségben (84%-os kitermeléssel) nyerjük.

Olvadáspont: 41–43 °C. Irodalmi olvadáspont: 43 °C (Chem. Abstr. 62: 16110a).

2. példa

3-Metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehid

[(b) képletű vegyület]

4-Fluor-nitro-benzol (14,10 g; 0,10 mol), 16,40 g (0,10 mol) *o*-vanillin, elporított kálium-karbonát (30 g) és *N,N*-dimetil-formamid (40 ml) keverékét kevertetés mellett forráshőmérsékletre melegítjük. Tíz perc elteltével a keveréket lehűtjük 100 °C hőmérsékletre, majd jeges vizet (300 ml), s ezt követően petrolétert (200 ml) adunk hozzá. Az egész keveréket szűrjük és a kiszűrt anyagot előbb vízzel (200 ml), ezt követően petroléterrel (200 ml) mossuk. A nedves szűrőlepényt felszuszpendáljuk metanolban (200 ml) és szűrjük. Az így nyert anyag tömege 19,50 g (71%-os kitermelés).

Olvadáspont: 130–131 °C.

Tömegspektrum (DEI): 273 (M^+).

3. példa

5-{[3-Metoxi-2-(2-fenil-metoxi)-fenil]-metilén}-2,4-imidazolidindion

[(c) képlet vegyület]

2-Benzil-oxi-3-metoxi-benzaldehid (96,90 g; 0,40 mol), hidantoin (48,04 g; 0,48 mol), ß-alanin (8,02 g; 0,09 mol) és jégecet (200 ml) oldatát kevertetés mellett 6 órán keresztül visszafolyatás mellett for-

raljuk. Ezt követően vizet (500 ml) adunk hozzá, és az elkülönült szilárd anyagot kiszűrjük, majd alaposan mossuk vízzel, metanollal és végül dietil-éterrel. A címvegyületet 109,00 g mennyiségben (84%-os kitermeléssel) nyerjük.
Olvadáspont: 210–212 °C.
Elemanalízis $C_{18}H_{16}N_2O_4$ összegképletre:
számított: C, 66,65%; H, 4,97%; N, 8,64%;
talált: C, 66,77%; H, 4,84%; N, 8,74%.

4. példa
5-{[4-Metoxi-3-(fenil-metoxi)-fenil]-metilén}-2,4-imidazolidindion
[(d) képletű vegyület]

A címvegyületet 3-benzil-oxi-4-metoxi-benzaldehidből (Aldrich) és hidantoinból a 3. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.
Olvadáspont: 242–244 °C.
Elemanalízis: $C_{18}H_{16}N_2O_4$ összegképletre:
számított: C, 66,65%; H, 4,97%; N, 8,64%;
talált: C, 67,01%; H, 5,07%; N, 8,64%.

5. példa
5-{[3-Metoxi-2-(2-fenil-etoxi)-fenil]-metilén}-2,4-imidazolidindion
[(e) képletű vegyület]

A címvegyületet a 46. példa szerint előállított 2-(2-fenil-etoxi)-3-metoxi-benzaldehidből a 3. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.
Olvadáspont: 199–201 °C.
Elemanalízis $C_{19}H_{18}N_2O_4$ összegképletre:
számított: C, 67,44%; H, 5,36%; N, 8,28%;
talált: C, 67,48%; H, 5,53%; N, 8,36%.

6. példa
(RS)-5-{[3-Metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil]-metil}-2,4-imidazolidindion
[(f) képletű vegyület]

A 3. példa szerinti eljárással előállított benzilidén-hidantoin (48,00 g; 0,16 mol) metanollal (1200 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához nitrogénatmoszféra alatt cinkport (40,00 g; 0,61 mol) adunk. Koncentrált sósavat (30 ml) adunk a keverékhez, majd gőzfürdőn 20 percen keresztül melegítjük (10 perc elteltével a kiindulási anyag benzilidén-hidantoin feloldódik). Ezt követően további koncentrált, vizes hidrogén-klorid-oldatot (30 ml) adunk a keverékhez, majd újabb 20 percen keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. Az 50 °C hőmérsékletre lehűtött keveréket óvatosan leszűrjük, és a kiszűrt szilárd anyagot metanollal (100 ml) mossuk. A szűrlethez vizet (500 ml) adunk, amelynek eredményeképpen a terméket kristályos formában és 24,60 g mennyiségben nyerjük.
Olvadáspont: 202–204 °C.

Metanolból végzett átkristályosítással a tiszta címvegyületet kapjuk.
Olvadáspont: 205–207 °C.
Elemanalízis $C_{18}H_{18}N_2O_4$ összegképletre:
számított: C, 66,24%; H, 5,56%; N, 8,59%;
talált: C, 66,10%; H, 5,68%; N, 8,60%.

7. példa
(RS)-5-{[4-Metoxi-3-(fenil-metoxi)-fenil]-metil}-2,4-imidazolidindion
[(g) képletű vegyület]

A 4. példa szerinti eljárással előállított benzilidén-hidantoin (16,20 g; 0,05 mol) metanollal (100 ml) készült oldatának és tetrametil-ammónium-hidroxid 20%-os metanolos oldatának (25,0 g; 0,055 mol) a keverékét Raney-nikkel katalizátor alkalmazása mellett hidrogénnel redukáljuk. Az elméleti mennyiségű hidrogén felvételét követően a keveréket szűrjük és ecetsavat (körülbelül 5 ml), majd ezt követően zavarosodásig vizet adunk hozzá. A szilárd anyag első részletét kiszűrjük. Ez a kiindulási anyag. A termék precipitálása céljából további 2 liter vizet adunk hozzá, s így a 2. részletként 7,60 g mennyiségben (47%-os kitermeléssel) nyerjük a címvegyületet. Metanolból végzett átkristályosítással a tiszta terméket kapjuk.
Olvadáspont: 155–157 °C.
Elemanalízis $C_{18}H_{18}N_2O_4$ összegképletre:
számított: C, 66,24%; H, 5,56%; N, 8,59%;
talált: C, 66,19%; H, 5,60%; N, 8,68%.

8. példa
(RS)- 5-{[3-Metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil]-metil}-2,4-imidazolidindion
[(h) képletű vegyület]

Az 5. példa szerinti eljárással előállított benzilidén-hidantoin (16,92 g; 0,055 mol) metanollal (100 ml) készült oldatának és tetrametil-ammónium-hidroxid 20%-os metanolos oldatának (25,0 g; 0,055 mol) a keverékét 20%-os palládium/szén katalizátor alkalmazása mellett hidrogénnel redukáljuk. Az elméleti mennyiségű hidrogén abszorbeálódását követően a katalizátort kiszűrjük. Ecetsavat (körülbelül 5 ml), majd ezt követően a termék precipitálása céljából vizet (200 ml) adunk hozzá. Ennek eredményeképpen 15,00 g mennyiségben nyerjük a kristályos címvegyületet.
Olvadáspont: 163–165 °C.

Metanolból végzett átkristályosítással a tiszta terméket kapjuk.
Olvadáspont: 163–165 °C.
Elemanalízis $C_{19}H_{20}N_2O_4$ összegképletre:
számított: C, 67,04%; H, 5,92%; N, 8,23%;
talált: C, 66,97%; H, 5,84%; N, 8,24%.

9. példa
(RS)-3-Metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin
[(j) képletű vegyület]

A 6. példa szerinti eljárással előállított megfelelő hidantoinszármazék (8,50 g; 0,026 mol) 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal (500 ml) készült oldatát 16 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. A hidrolízis teljessé tétele érdekében az oldatot fűtőlapon melegítve 6 óra alatt körülbelül 150 ml-es térfogatra töményítjük. A keveréket lehűtjük és a ragacsos nátriumsót kiszűrjük. A kiszűrt szilárd anyagot feloldjuk vízben (200 ml), majd a kristályos termék kicsapása céljából 7,2-es pH eléréséig jégecetet adunk az oldathoz. A nyerstermékét kiszűrjük és hideg vízzel igen alaposan mossuk. Az ily

módon kapott anyag tömege 5,90 g. Metanol/dietil-éter oldószerelegyből végzett átkristályosítással a tiszta racém aminosavat 3,70 g mennyiségben nyerjük.
Olvadáspont: 190–194 °C.
Elemanalízis $C_{17}H_{19}NO_4 \cdot 0{,}1\ H_2O$ összegképletre:
számított: C, 67,35%; H, 6,38%; N, 4,62%; H_2O (KF), 0,59%
talált: C, 67,18%; H, 6,32%; N, 4,53%; H_2O, 0,80%.

10. példa
(RS)-4-Metoxi-3-(fenil-metoxi)-fenil-alanin
[(k) képletű vegyület]
A címvegyületet a megfelelő, 7. példa szerinti eljárással előállított hidantoinszármazékból a 9. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módszerrel állítjuk elő.
TLC (1:5:20 térfogatarányú ecetsav/metanol/kloroform rendszer): R_f=0,4 (ninhidrin).

11. példa
(RS)-3-Metoxi-2-(2-fenil-etoxi)-fenil-alanin
[(l) képletű vegyület]
A címvegyületet a megfelelő, 8. példa szerinti eljárással előállított hidantoinszármazékból a 9. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módszerrel állítjuk elő.
Olvadáspont: 180–182 °C.
Elemanalízis: $C_{18}H_{21}NO_4$ összegképletre:
számított: C, 68,55%; H, 6,71%; N, 4,44%;
talált: C, 68,61%; H, 6,69%; N, 4,46%.

12. példa
(RS)-3-Metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil-alanin
[(m) képletű vegyület]
A 41. példa szerinti eljárással nyert malonészter (5,47 g; 0,0115 mol), etanol (150 ml) és koncentrált hidrogén-klorid-oldat (100 ml) keverékét egy éjszakán keresztül kevertetés közben visszafolyatás mellett forraljuk. Húsz órányi forralás után további 50 ml koncentrált hidrogén-klorid-oldatot adunk a reakciókeverékhez és újabb négy órán keresztül folytatjuk a visszafolyatás mellett végzett forralást. Az oldatot csökkentett nyomás alatt bepároljuk és a maradékot feloldjuk vízben (körülbelül 200 ml). A zavaros oldatot derítjük (Celite) és szárazra pároljuk. A víz utolsó nyomait 3 × 100 ml abszolút etanol hozzáadásával és bepárlásával távolítjuk el. Ennek eredményeképpen 3,50 g mennyiségben egy száraz habot nyerünk. Az anyagot etanol/dietil-éter oldószerelegyből átkristályosítva a tiszta terméket hidrokloridsó formájában és 2,95 g mennyiségben kapjuk.
Olvadáspont: 168–171 °C.
Elemanalízis $C_{16}H_{16}N_2O_6 \cdot HCl \cdot 1{,}25\ H_2O$ összegképletre:
számított: C, 49,11%; H, 5,03%; N, 7,16%; Cl, 9,06%;
talált: C, 49,26%; H, 5,14%; N, 7,15%; Cl, 8,91.

13. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(n) képletű vegyület]
A 9. példa szerinti eljárással előállított fenil-alanin-származék (0,58 g; 0,019 mol) 1 M hidrogén-klorid-oldattal (15 ml) készült oldatát metilállal (1,0 ml) reagáltatjuk és a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A szabad aminosav precipitációja érdekében telített, vizes nátrium-acetát-oldatot (5 ml) adunk a keverékhez. A szabad aminosavat fehér, szilárd anyag formájában és 0,50 g mennyiségben nyerjük. A nyersterméket metanolból átkristályosítva a tiszta terméket kapjuk.
Olvadáspont: 236–238 °C (bomlás közben).
Elemanalízis $C_{18}H_{19}NO_4$ összegképletre:
számított: C, 68,99%; H, 6,11%; N, 4,47%;
talált: C, 68,64%; H, 6,23%; N, 4,35%.

14. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-7-metoxi-6-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(o) képletű vegyület]
A címvegyületet a 10. példa szerint előállított fenil-alanin-származékból a 13. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.
Olvadáspont: 230–240 °C.
Elemanalízis $C_{18}H_{19}NO_4$ összegképletre:
számított: C, 68,64%; H, 6,23%; N, 4,47%;
talált: C, 68,55%; H, 6,03%; N, 4,41%.

15. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(p) képletű vegyület]
A címvegyületet a 11. példa szerint előállított fenil-alanin-származékból a 13. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.
Olvadáspont: 232–235 °C.
Elemanalízis $C_{19}H_{21}NO_4$ összegképletre:
számított: C, 69,70%; H, 6,47%; N, 4,28%;
talált: C, 69,33%; H, 6,64%; N, 4,33%.

16. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(q) képletű vegyület]
A címvegyületet a 12. példa szerint előállított fenil-alanin-származékból a 13. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő. A terméket hidrokloridsó formájában izoláljuk a reakcióközegből.
Olvadáspont: 260–265 °C.
Elemanalízis $C_{17}H_{16}N_2O_6 \cdot HCl$ összegképletre:
számított: C, 53,76%; H, 4,25%; N, 7,38%;
talált: C, 53,29%; H, 4,69%; N, 7,25%.

17. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav
[(r) képletű vegyület]
A 13. példa szerinti eljárással előállított aminosav (5,01 g; 0,016 mol) és koncentrált hidrogén-klorid-oldat (25 ml) keverékét kevertetés közben 10 percen keresztül

visszafolyatás mellett forraljuk. A reakciókeveréket lehűtjük, majd a benzil-klorid-tartalmú ragacsos, szilárd anyagot kiszűrjük és előbb 2-propanollal, s ezt követően dietil-éterrel mossuk. A nyersterméket 3,80 g mennyiségben (86%-os kitermeléssel) kapjuk. Az anyagot metanol/dietil-éter oldószerelegyből átkristályosítva hidrokloridsó formájában nyerjük a tiszta címvegyületet.
Olvadáspont: 254–257 °C (bomlás közben).
Elemanalízis $C_{11}H_{13}NO_4 \cdot HCl$ összegképletre:
számított: C, 50,87%; H, 5,43%; N, 5,40%;
talált: C, 50,69%; H, 5,52%; N, 5,43%.

18. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter
[(s) képletű vegyület]

A 13. példa szerinti eljárással előállított aminosav 7,85 g-nyi mennyiségét (0,025 mol) feloldjuk meleg (35 °C) abszolút etanolban (1300 ml). Hidrogén-kloridgázt vezetünk a reakcióelegybe addig, amíg a belső hőmérséklet eléri az 55 °C-os értéket. Az oldatot ezt követően két napon keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd körülbelül 100 ml-es térfogatra betöményítjük. A hidrokloridsó formájában lévő észter precipitációja érdekében dietil-étert (200 ml) adunk az oldathoz. A nyersterméket 8,30 g mennyiségben nyerjük.
Olvadáspont: 193–195 °C.

A nyersterméket etanol/dietil-éter oldószerelegyből átkristályosítva a hidrokloridsó formájában lévő tiszta terméket kapjuk.
Olvadáspont: 193–195 °C.
Elemanalízis $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ összegképletre:
számított: C, 63,57%; H, 6,40%; N, 3,71%;
talált: C, 63,62%; H, 6,49%; N, 3,65%.

19. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter
[(t) képletű vegyület]

A címvegyületet a 17. példa szerinti eljárással előállított aminosav-hidrokloridból a 18. példában ismertetett eljárással hasonló módon állítjuk elő. A terméket hidrokloridsó formájában nyerjük.
Olvadáspont: 213–214 °C (bomlás közben).
Elemanalízis $C_{13}H_{17}NO_4 \cdot HCl$ összegképletre:
számított: C, 54,26%; H, 6,30%; N, 4,87%;
talált: C, 54,11%; H, 6,27%; N, 4,76%.

20. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(u) képletű vegyület]

A 13. példa szerinti eljárással előállított aminosav (1,56 g; 0,005 mol) metilén-kloriddal (50 ml) készült szuszpenziójához 4,55 g-nyi mennyiségű tetrametil-ammónium-hidroxid 20%-os metanolos oldatát adjuk. A kapott oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd kevertetés közben 1,09 g (0,005 mol) difenil-acetil-klorid metilén-kloriddal (5 ml) készült oldatát adjuk. Miután 5 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd ezt követően fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük a reakcióelegyet, a metilén-kloridot eltávolítjuk és vizet (80 ml) mérünk be. Az oldódás elősegítése érdekében 1 M nátrium-hidroxid-oldatot (10 ml) adunk hozzá. A felülúszót dekantáljuk és 6 M hidrogén-klorid-oldattal a pH értékét 2,0-re állítjuk be. Gumiszerű anyag csapódik ki, amihez dietil-étert (10 ml) adunk. Ennek eredményeképpen kristályok képződnek. Az egész keveréket leszűrjük, és a kiszűrt anyagot dietil-éterrel és vízzel mossuk. A nyersterméket 1,40 g mennyiségben nyerjük. Ezt az anyagot etil-acetát/petroléter oldószerelegyből átkristályosítjuk, s így 1,20 g mennyiségben (48%-os kitermeléssel) állítjuk elő a tiszta címvegyületet.
Olvadáspont: 163–165 °C.
Elemanalízis $C_{32}H_{29}NO_5$ összegképletre:
számított: C, 75,72%; H, 5,76%; N, 2,76%;
talált: C, 75,84%; H, 5,72%; N, 2,75%.

21. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-6-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(w) képletű vegyület]

A címvegyületet a 14. példa szerinti eljárással előállított aminosavból a 20. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő. A terméket amorf, szilárd anyag formájában nyerjük.
Tömegspektrum (DEI): 507 (M^+).
Elemanalízis $C_{32}H_{29}NO_5 \cdot 0{,}7\ H_2O$ összegképletre:
számított: C, 73,88%; H, 5,89%; N, 2,69%;
talált: C, 73,89%; H, 5,81%; N, 2,68%.

22. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(x) képletű vegyület]

A címvegyületet a 15. példa szerinti eljárással előállított aminosavból a 20. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.
Olvadáspont: 136–138 °C.
Elemanalízis $C_{33}H_{31}NO_5$ összegképletre:
számított: C, 75,99%; H, 5,99%; N, 2,69%;
talált: C, 75,69%; H, 6,03%; N, 2,61%.

23. példa
(RS)-2-[Bisz(4-klór-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav
[(y) képletű vegyület]

A címvegyületet a 13. példa szerinti eljárással előállított aminosavból és bisz(4-klór-fenil)-acetil-kloridból a 20. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.
Olvadáspont: 186–188 °C.
Elemanalízis $C_{32}H_{27}Cl_2NO_5$ összegképletre:
számított: C, 66,67%; H, 4,72%; N, 2,42%;
talált: C, 66,67%; H, 4,81%; N, 2,42%.

24. példa
(RS)-2-(Ciklopentil-fenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav

[(z) képletű vegyület)

A címvegyületet a 13. példa szerinti eljárással előállított aminosavból és α-fenil-ciklopentánacetil-kloridból a 20. példa szerinti eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

Elemanalízis $C_{31}H_{33}NO_5$ összegképletre:

számított: C, 74,52%; H, 6,61%; N, 2,80%;
talált: C, 73,47%; H, 6,82%; N, 2,65%.

25. példa

(RS)-2-[(2,6-Diklór-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav

[(aa) képletű vegyület]

A címvegyületet a 13. példa szerinti eljárással előállított aminosavból és 2,6-diklór-fenil-acetil-kloridból a 20. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

Olvadáspont: 205–207 °C.

Elemanalízis $C_{26}H_{23}Cl_2NO_5$ összegképletre:

számított: C, 62,41%; H, 4,63%; N, 2,80%;
talált: C, 62,34%; H, 4,53%; N, 2,81%.

26. példa

(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-[(metil-fenil-amino)-karbonil]-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav

[(bb) képletű vegyület]

A címvegyületet a 13. példa szerinti eljárással előállított aminosavból és *N*-metil-*N*-fenil-karbamoil-kloridból a 20. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

Olvadáspont: 134–136 °C.

Elemanalízis $C_{26}H_{26}N_2O_5$ összegképletre:

számított: C, 69,94%; H, 5,87%; N, 6,28%;
talált: C, 69,91%; H, 6,00%; N, 6,05%.

27. példa

(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-2-{[(4-metoxi-fenil)-amino]-karbonil}-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav

[(cc) képletű vegyület]

p-Metoxi-fenil-izocianát (1,49 g; 0,01 mol) tetrahidrofuránnal (10 ml) készült oldatát 10 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk a 13. példa szerinti eljárással előállított aminosav (2,95 g; 0,0094 mol), 1 M nátrium-hidroxid-oldat (10,0 ml) és tetrahidrofurán (15 ml) keverékéhez. A hozzáadást követően a reakciókeveréket körülbelül egy órás időtartam alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A tetrahidrofuránt eltávolítjuk, majd a maradékhoz vizet (150 ml) adunk, s nyerstermék kicsapása érdekében ezt követően 3 ml jégecetet mérünk az oldathoz. Az ily módon precipitált anyagot 4,00 g mennyiségben nyerjük. A nyersterméket metanolból átkristályosítva tiszta formában kapjuk a címvegyületet.

Olvadáspont: 178–180 °C (bomlás közben).

Elemanalízis $C_{26}H_{26}N_2O_6$ összegképletre:

számított: C, 67,52%; H, 5,67%; N 6,06%;
talált: C, 67,53%; H, 5,60%; N, 5,86%.

28. példa

(RS)-2-{[(4-Fluor-fenil)-amino]-karbonil}-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav

[(dd) képletű vegyület]

A címvegyületet a 13. példa szerinti eljárással előállított aminosavból és 4-fluor-fenil-izocianátból a 27. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.

Olvadáspont: 186–187 °C (bomlás közben).

Elemanalízis $C_{25}H_{23}FN_2O_5$ összegképletre:

számított: C, 66,66%; H, 5,15%; N, 6,22%;
talált: C, 66,43%; H, 5,08%; N, 6,08%.

29. példa

(RS)-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-2-[metil-(fenil-amino)-karbonil]-3-izokinolinkarbonsav

[(ee) képletű vegyület]

N-Metil-*N*-fenil-karbamoil-klorid (1,23 g; 0,108 mol) dioxánnal (5 ml) készült oldatát kevertetés közben szobahőmérsékleten hozzáadjuk a 17. példa szerinti eljárással előállított vegyület (hidrokloridsó; 2,07 g; 0,008 mol), 1 M nátrium-hidroxid-oldat (24 ml; 0,024 mol) és dioxán (15 ml) keverékéhez. A reakciókeveréket előbb 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 5 percen keresztül 75 °C hőmérsékleten melegítjük. A dioxánt csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. A maradékhoz előbb vizet (10 ml), majd a termék precipitálása céljából 1 M hidrogén-klorid-oldatot (16 ml; 0,016 mol) adunk. A nyersterméket 2,00 g mennyiségben (64%-os kitermeléssel) nyerjük. Az anyagot metanol/metilén-klorid oldószerelegyből átkristályosítva tiszta, kristályos formában és 1,50 g mennyiségben kapjuk a címvegyületet.

Olvadáspont: 235–255 °C.

Elemanalízis $C_{19}H_{20}N_2O_5 \cdot 0{,}33\ CH_3OH$ összegképletre:

számított: C, 63,27%; H, 5,86%; N, 7,64%;
talált: C, 63,27%; H, 5,64%; N, 7,79%.

30. példa

(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter

[(ff) képletű vegyület]

Difenil-acetil-klorid (0,76 g; 0,0033 mol) metilén-kloriddal (5 ml) készült oldatát kevertetés közben hozzáadjuk a 18. példa szerinti eljárással előállított vegyület (hidrokloridsó; 1,25 g; 0,033 mol), metilén-klorid (20 ml), valamint trietil-amin (0,74 g; 0,0073 mol) oldatához. Tizenöt perc elteltével az oldószert eltávolítjuk, és a maradékhoz jeges vizet (30 ml) és dietil-étert (50 ml) adunk. A dietil-éteres fázist elválasztjuk és előbb vízzel (25 ml), majd ezt követően 0,1 M hidrogén-klorid-oldattal mossuk. Az így nyert szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A nyersterméket 1,20 g mennyiségben nyerjük.

Olvadáspont: 111–113 °C.

A nyersterméket etil-acetát/izopropil-éter oldószerelegyből átkristályosítva 0,90 g mennyiségben kapjuk a tiszta címvegyületet.

Olvadáspont: 114–115 °C.
Elemanalízis $C_{34}H_{33}NO_5$ összegképletre:
számított: C, 76,24%; H, 6,21%; N, 2,62%;
talált: C, 76,23%; H, 6,26%; N, 2,55%.

31. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter
[(gg) képletű vegyület]

A címvegyületet a 19. példa szerinti eljárással előállított aminosavból, valamint difenil-acetil-kloridból a 30. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.
Tömegspektrum (CI): 446 (M^+1).

32. példa
(RS)-5-{[4-(Metoxi-karbonil)-fenil]-metoxi}-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter
[(hh) képletű vegyület]

A 31. példa szerinti eljárással előállított vegyület (0,89 g; 0,002 mol), 4-(metoxi-karbonil)-benzil-bromid (Aldrich; 0,69 g; 0,003 mol), elporított, vízmentes nátrium-karbonát (5,0 g) és *N,N*-dimetil-formamid (5 ml) keverékét 5 percen keresztül kevertetés közben visszafolyatás mellett forraljuk. A lehűtött keverékhez jeges vizet (50 ml) adunk. A kicsapódott terméket dietil-éterben (150 ml) extraháljuk át. Az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A címvegyületet ily módon amorf, szilárd anyag formájában és 1,20 g mennyiségben állítjuk elő.
Tömegspektrum (CI): 594 (M^+).

33. példa
(RS)-5-[(4-Karboxi-fenil)-metoxi]-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav
[(jj) képletű vegyület]

A 32. példa szerinti eljárással előállított diészter (1,10 g; 0,0019 mol) metanollal (100 ml) készült oldatának és 2 M nátrium-hidroxid-oldatnak (15 ml) a keverékét forráshőmérsékletre melegítjük és a metanolt kidesztilláljuk. Egy óra elteltével (edényhőmérséklet=90 °C) 1 M hidrogén-klorid-oldatot adunk a reakciókeverékhez. Ennek eredményeképpen gumiszerű csapadék válik ki. Dietil-éter hozzáadására az anyag kristályosodik. A nyersterméket 0,84 g mennyiségben nyerjük.
Olvadáspont: 190–192 °C.
Elemanalízis $C_{33}H_{29}NO_7$ összegképletre:
számított: C, 71,86%; H, 5,30%; N, 2,54%;
talált: C, 71,46%; H, 5,15%; N, 2,38%.

34. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metil-fenil)-metoxi]-3-izokinolinkarbonsav-etilészter
[(kk) képletű vegyület]

A címvegyületet a 31. példa szerinti eljárással előállított fenolszármazékból és 4-metoxi-3-metil-benzil-kloridból a 32. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő. A terméket szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk.
VRK (1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán): egyetlen folt; R_f 0,7.

35. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metil-fenil)-metoxi]-3-izokinolinkarbonsav
[(ll) képletű vegyület]

A címvegyületet a 34. példa szerinti eljárással előállított észter hidrolízisével a következő módon állítjuk elő: az észter (0,50 g; 0,86 mmol), metanol (50 ml) és 1 M nátrium-hidroxid-oldat (2,0 ml) együttes oldatát 15 percen keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. A metanolt eltávolítjuk, a maradékhoz előbb vizet (30 ml), majd jégecetet adunk. Ennek eredményeképpen a termék gumiszerű formában precipitálódik. A nyersterméket 5 térfogat% metanolt tartalmazó kloroform eluensként történő alkalmazásával szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, s így a tiszta címvegyületet nyerjük.
Olvadáspont: 140–142 °C.
Elemanalízis $C_{34}H_{33}NO_6$ összegképletre:
számított: C, 74,03%; H, 6,03%; N, 2,54%;
talált: C, 73,64%; H, 6,04%; N, 2,42%.

36. példa
2-(Benzil-oxi)-3-metoxi-benzil-alkohol
[(mm) képletű vegyület]

Az 1. példa szerinti eljárással előállított 2-(benzil-oxi)-3-metoxi-benzaldehid [(a) képletű vegyület] (43,00 g; 0,18 mol) abszolút etanollal (300 ml) készült oldatát kevertetés közben nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk. A hőmérséklet 50 °C-ra emelkedik. Harminc perc elteltével acetont (10 ml) adunk a reakciókeverékhez, miközben hűtéssel a hőmérsékletet 60 °C-nál kisebb értéken tartjuk. Tizenöt perc múlva az illékony komponenseket csökkentett nyomás alatt végzett bepárlással eltávolítjuk. Jeges vizet (500 ml) adunk a maradékhoz és a terméket etil-acetátban (600 ml) extraháljuk. A szerves oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A visszamaradó olajat meleg dietil-éterben (100 ml) oldjuk. Kezdődő zavarosodásig petrolétert adunk az oldathoz, s ennek eredményeképpen a tiszta címvegyületet 37,70 g mennyiségben (86%-os kitermeléssel) nyerjük.
Olvadáspont: 58–60 °C.
Elemanalízis $C_{15}H_{16}O_3$ összegképletre:
számított: C, 73,75%; H, 6,60%;
talált: C, 73,74%; H, 6,62%.

37. példa
3-Metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-benzil-alkohol
[(nn) képletű vegyület]

A címvegyületet a 2. példa szerinti eljárással előállított megfelelő aldehidből a 36. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.
Olvadáspont: 121–122 °C.
Tömegspektrum (EI): 275 (M^+).

Elemanalízis $C_{14}H_{13}NO_5$ összegképletre:
számított: C, 61,08%; H, 4,76%; N, 5,04%;
talált: C, 60,95%; H, 4,73%; N, 5,25%.

38. példa
3-(Klór-metil)-2-(fenil-metoxi)-anizol
[(oo) képletű vegyület]

A 36. példa szerinti eljárással előállított alkohol (92,00 g; 0,377 mol) toluollal (300 ml) készült szuszpenzióját 10 °C hőmérsékletre hűtjük. Kevertetés közben részletekben hozzáadjuk 75,0 g (0,63 mol) tionil-klorid toluollal (100 ml) készült oldatát. Öt perccel a beadagolás után szobahőmérsékleten kevertetjük a reakciókeveréket 30 percen keresztül. Az illékony komponenseket csökkentett nyomás alatti bepárlással eltávolítjuk. A címvegyületet olaj formájában és 99,0 g mennyiségben (100%-os kitermeléssel) nyerjük.
VRK (1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán): egyetlen folt; R_f 0,8.

39. példa
3-(Klór-metil)-2-(4-nitro-fenoxi)-anizol
[(pp) képletű vegyület]

A címvegyületet a 37. példa szerinti eljárással előállított alkoholból a 38. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon állítjuk elő.
Olvadáspont: 120–123 °C.
Tömegspektrum (EI): 293 (M^+).

40. példa
2-(Acetil-amino)-2-{[3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil]-metil}-propándikarbonsav-dietil-észter
[(qq) képletű vegyület]

Dietil-acetamido-malonát (Aldrich; 90,14 g; 0,415 mol) abszolút etanollal (800 ml) készült, kevertetett oldatához nátrium-etoxid 21%-os, etanollal készült oldatát (136,20 g; 0,42 mol) adjuk. Az így nyert keverékhez hozzáadjuk a 38. példa szerinti eljárással előállított benzil-klorid-származék abszolút etanollal (500 ml) készült oldatát és a keveréket 2 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. A lehűtött keveréket 20,0 g jégecetet tartalmazó jeges vízbe (4 liter) öntjük. Az elkülönült gumiszerű anyagról dekantálással eltávolítjuk a felülúszót. A gumiszerű anyagot feloldjuk dietil-éterben (2 liter), majd körülbelül 300 ml-es térfogatra töményítjük. A maradékhoz petrolétert (100 ml) adunk. Ennek eredményeképpen a precipitálódott, kristályos címvegyületet 107,1 g mennyiségben (66,4%-os kitermeléssel) nyerjük.
Olvadáspont: 94–96 °C.
Elemanalízis $C_{24}H_{29}NO_7$ összegképletre:
számított: C, 65,00%; H, 6,59%; N, 3,16%;
talált: C, 65,12%; H, 6,75%; N, 3,13%.

41. példa
(Acetil-amino-{[3-metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-metil}-propándikarbonsav-dietil-észter
[(rr) képletű vegyület]

Nátrium-hidrid 60%-os olajos diszperziójának 0,50 g-nyi (12,5 mmol) mennyiségét átöblítjük száraz tetrahidrofuránnal (5 ml). A tetrahidrofuránt dekantáljuk, majd a nátrium-hidridhez nitrogénatmoszféra alatt dimetil-szulfoxidot (DMSO; 20 ml) adunk. Kevertetés közben dietil-acetamido-malonátot (2,50 g; 11,5 mmol) adunk a keverékhez. Erőteljes hidrogénfejlődés kezdődik. A reakciókeveréket két órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hozzáadjuk a 39. példa szerinti eljárással előállított benzil-klorid-származékot (3,00 g; 10,2 mmol) és (elporított) nátrium-jodidot (0,30 g; 2,0 mmol). A reakciókeveréket három napon keresztül kevertetjük, s ezt követően jégecetet (2 ml) tartalmazó jeges vízre (300 ml) öntjük. Az így nyert csapadékot etil-acetátba extraháljuk át. A szerves oldatot mossuk vízzel és 5%-os nátrium-tioszulfáttal, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. Ennek eredményeképpen a nyersterméket 4,64 g mennyiségben (96%-os kitermeléssel) nyerjük. Az anyagot etil-acetátból átkristályosítva kapjuk a tiszta címvegyületet.
Olvadáspont: 189–190 °C.
Tömegspektrum (DEI): 474 (M^+).
Elemanalízis $C_{23}H_{26}N_2O_9$ összegképletre:
számított: C, 58,22%; H, 5,52%; N, 5,90%;
talált: C, 58,39%; H, 5,54%; N, 5,99%.

42. példa
(RS)-1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter
[(ss) képletű vegyület]

A 16. példa szerinti eljárással előállított, hidroklo-ridsó formájában lévő aminosav (1,00 g; 0,0026 mol) metanollal (75 ml) készült oldatát hidrogén-klorid-gázzal telítjük, miközben a hőmérséklet közel forráspontra emelkedik. Az oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált fehér kristályokat kiszűrjük és 1:1 térfogatarányú metanol/dietil-éter oldószereleggyel mossuk. Ennek eredményeképpen a tiszta amino-észtert hidrokloridsó formájában és 0,86 g mennyiségben nyerjük.
Olvadáspont: 237–239 °C (bomlás közben).
Elemanalízis $C_{18}H_{18}N_2O_6 \cdot HCl$ összegképletre:
számított: C, 54,76%; H, 4,85%; N, 7,10%;
talált: C, 54,51%; H, 4,81%; N, 7,00%.

43. példa
(RS)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter
[(tt) képletű vegyület]

Difenil-acetil-klorid (0,35 g; 1,30 mmol) acetonitrillel (2 ml) készült oldatát kevertetés közben hozzáadjuk a 42. példa szerinti eljárással előállított amino-észter-hidroklorid (0,60 g; 1,50 mmol), acetonitril (8 ml) és trietil-amin (0,33 g; 3,30 mmol) keverékéhez. Egy óra elteltével a keveréket hideg, 2%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldatba öntjük. A kivált, gumiszerű anyagról a felülúszót dekantáljuk. A visszamaradó gumiszerű anyagot metilén-kloridba (50 ml) extraháljuk át. A szerves oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk, csontszénnel derítjük és szűrjük, majd ezt követően csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A tiszta címvegyületet szilárd hab formájában és 0,81 g mennyiségben állítjuk elő.

Elemanalízis $C_{32}H_{28}N_2O_7$ összegképletre:
számított: C, 69,56%; H, 5,11%; N, 5,07%;
talált: C, 69,29%; H, 5,19%; N, 4,78%.

44. példa
(RS)-5-(4-Amino-fenoxi)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter
[(uu) képletű vegyület]

A 43. példa szerinti eljárással előállított nitro-benzol-származék (0,80 g; 1,45 mmol) 1:1 térfogatarányú metanol/tetrahidrofurán oldószereleggyel készült oldatát 5%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében redukáljuk. A reakciókeveréket szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomás alatt bepároljuk. Ennek eredményeképpen a tiszta címvegyületet szilárd hab formájában és 0,75 g mennyiségben állítjuk elő.
Tömegspektrum (EI): 522 (M^+).
Elemanalízis $C_{32}H_{30}N_2O_5$ összegképletre:
számított: C, 73,55%; H, 5,79%; N, 5,36%;
talált: C, 72,37%; H, 5,76%; N, 5,06%.

45. példa
(RS)-5-(4-Amino-fenoxi)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav
[(ww) képletű vegyület]

A címvegyületet a 44. példa szerinti eljárással előállított megfelelő észternek a 35. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon végrehajtott hidrolízisével állítjuk elő.
Tömegspektrum (FAB): 509,2 (M+1).

46. példa
3-Metoxi-2-(2-fenil-etoxi)-benzaldehid
[(xx) képletű vegyület]

o-Vanillin (111,0 g; 0,73 mol), ß-fenetil-bromid (130 g; 0,70 mol), *N,N*-dimetil-formamid (1 liter) és elporított, vízmentes kálium-karbonát keverékét kevertetés közben 3 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. A lehűtött keveréket jeges vízbe (2 liter) öntjük. A kivált terméket dietil-éterbe (1 liter) extraháljuk át. A dietil-éteres oldatot 1 M nátrium-hidroxid-oldattal (500 ml) mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatti bepárlással körülbelül 300 ml-es térfogatra töményítjük be. Kezdődő zavarosodásig hexánt adunk a betöményített oldathoz, majd az így nyert oldatot szilikagéloszlopra visszük, majd a nagy mozgékonyságú foltnak (R_f 0,9; 1:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát VRK rendszer) megfelelő anyag eltávolítása érdekében az oszlopot először hexánnal eluáljuk, majd ezt követően a termék kinyerése érdekében az elúciót etil-acetáttal folytatjuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet 87,1 g (49%-os kitermeléssel) nyerjük.
VRK (1:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát): R_f: 0,8.

47. példa
(+)-2-(Difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav [d(+)-forma]
[(yy) képletű vegyület]

A 20. példa szerinti eljárással előállított vegyületet (0,342 g; 0,67 mmol) feloldjuk etil-acetátban (10 ml). Az így nyert oldatot 98%-os 1(−)-α-metil-benzil-aminnal (0,083 g; 0,67 mmol) reagáltatjuk. Enyhe, kezdődő opalizációig petrolétert adunk a reakciókeverékhez. Beoltás hatására kristályok válnak ki, összesen 0,185 g mennyiségben.
Olvadáspont: 147–149 °C.

Az etil-acetát/petroléter oldószerelegyből végzett átkristályosítás a tisztított, kevésbé oldékony diasztereomer sót eredményezi.
Olvadáspont: 157–159 °C.

A szabad sav felszabadítását úgy végezzük, hogy a sót minimális mennyiségű metanolban feloldjuk, majd az amorf terméket 1%-os kálium-hidrogén-szulfát feleslegének hozzáadásával kicsapjuk.
Olvadáspont: 80–91 °C.
$[\alpha]_D^{23}$: +17,44° (0,9%; metanol).
Elemanalízis $C_{32}H_{29}NO_5 \cdot 0,3\ H_2O$ összegképletre:
számított: C, 74,92%; H, 5,82%; N, 2,73%;
talált: C, 74,54%; H, 5,42%; N, 2,49%.

48. példa
(RS)-N-Acetil-3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin
[(zz) képletű vegyület]

A 40. példa szerinti eljárással előállított vegyület (44,40 g; 0,10 mol) metanollal (500 ml) készült forró oldatához 300 ml-nyi mennyiségben 1 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A kapott keveréket gőzfürdőn melegítjük, miközben a metanolt egy órán keresztül kidesztilláljuk. A maradékhoz vizet (500 ml) adunk, majd a kivált gumiszerű anyagról a felülúszót dekantáljuk. A leöntött anyaghoz pH 3 érték eléréséig 6 M hidrogén-klorid-oldatot adunk. Erőteljes szén-dioxid-fejlődés közben durva, szilárd anyag válik ki.

A nyerstermék átkristályosítását metanol/víz oldószerelegyből végezzük, s így a címvegyületet 21,3 g mennyiségben (62%-os kitermeléssel) nyerjük.
Olvadáspont: 169–170 °C.
Elemanalízis $C_{19}H_{21}NO_5$ összegképletre:
számított: C, 66,46%; H, 6,17%; N, 4,08%;
talált: C, 66,37%; H, 6,39%; N, 4,02%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói előállítására – mely képletben
R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, karboxicsoport, 1–7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, nitro- és aminocsoport;
n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
X jelentése oxigénatom vagy kénatom;
R_3 jelentése 1–7 szénatomos alkoxicsoport;
R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport, amelynek képletében
R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport; és
R_5 jelentése COR_7 általános képletű csoport, melynek képletében

R_7 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, e csoportok szubsztituálatlanok vagy az alkilrész 3–7 szénatomos cikloalkilcsoporttal és a fenilcsoport halogénatommal lehet szubsztituálva, vagy

R_7 jelentése NR_8R_9 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, mely utóbbi adott esetben 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve –,

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, míg a többi helyettesítő jelentése a tárgyi kör szerinti, acilezőszerrel acilezünk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben R_5 jelentése $-CONHR_8$ általános képletű csoport, és a többi helyettesítő jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, valamely R_8-izocianát vegyülettel – R_8 a már megadott jelentésű – reagáltatunk; vagy

c) valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol X, R_3, R_4 és R_5 jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel – n értéke a tárgyi kör szerinti és hal halogénatomot képvisel – reagáltatunk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 és/vagy R_2 karboxicsoport, a többi helyettesítő a tárgyi kör szerinti, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 és/vagy R_2 1–7 szénatomos alkoxicsoport, és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk; vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_6 jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő pedig a tárgyi kör szerinti, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_6 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, míg a többi szubsztituens jelentése a már megadott, hidrolizálunk; vagy

f) egy olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 és/vagy R_2 jelentése aminocsoport, és a többi helyettesítő a már megadott jelentésű, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 és/vagy R_2 jelentése NO_2 csoport, a többi helyettesítő jelentése a fenti, redukálunk, és kívánt esetben bármely kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, karboxicsoport és nitrocsoport;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom;

R_3 jelentése 1–7 szénatomos alkoxicsoport;

R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport, ahol R_6 jelentése az 1. igénypont szerinti; és

R_5 jelentése COR_7 általános képletű csoport, ahol R_7 jelentése az 1. igénypontban megadott,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 1–7 szénatomos alkoxicsoport, karboxicsoport és nitrocsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése oxigénatom;

R_3 jelentése 1–7 szénatomos alkoxicsoport;

R_4 jelentése CO_2R_6 általános képletű csoport – R_6 az 1. igénypont szerinti jelentésű –; és

R_5 jelentése COR_7 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_7 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport vagy NR_8R_9 általános képletű csoport, amelynek képletében

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metoxicsoport, karboxicsoport, metilcsoport, nitrocsoport vagy aminocsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése oxigénatom;

R_3 jelentése metoxicsoport;

R_4 jelentése karboxicsoport, metoxi-karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport; valamint

R_5 jelentése hidrogénatom,

(i) képletű difenil-acetil-csoport,

(ii) képletű bisz(4-klór-fenil)-acetil-csoport,

(iii) képletű α-ciklopentil-α-fenil-acetil-csoport,

(iv) képletű (2,6-diklór-fenil)-acetil-csoport,

(v) képletű *N*-fenil-*N*-metil-amino-karbonil-csoport,

(vi) képletű (4-metoxi)-fenil-amino-karbonil-csoport és

(vii) képletű (4-fluor-fenil)-amino-karbonil-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-6-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-[bisz(4-klór-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

(RS)-2-(ciklopentil-fenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-[(2,6-diklór-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-[(metil-fenil-amino)-karbonil]-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-{[(4-metoxi-fenil)-amino]-karbonil}-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-{[(4-fluor-fenil)-amino]-karbonil}-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

5-{[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-metoxi}-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

5-[4-(karboxi-fenil)-metoxi]-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metil-fenil)-metoxi]-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metil-fenil)-metoxi]-3-izokinolinkarbonsav;

2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter;

5-(4-amino-fenoxi)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-metil-észter;

5-(4-amino-fenoxi)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav; valamint

(+)-2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav előállítására,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Eljárás

3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

4-metoxi-3-(fenil-metoxi)-fenil-alanin;

3-metoxi-2-(2-fenil-etoxi)-fenil-alanin;

3-metoxi-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil-alanin előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a tárgyi kör szerinti helyettesítőket hordozó benzilidén-hidantoin-származékot redukáljuk, majd hidrolizáljuk.

7. Eljárás N-acetil-3-metoxi-2-(fenil-metoxi)-fenil-alanin előállítására, *azzal jellemezve,* hogy 3-(klór-metil)-2-(fenil-metoxi)-anizolt dietil-acetamido-malonáttal reagáltatunk, majd a kapott észtert hidrolizáljuk.

8. Eljárás

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav és etil-észtere;

1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-5-(fenil-metoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

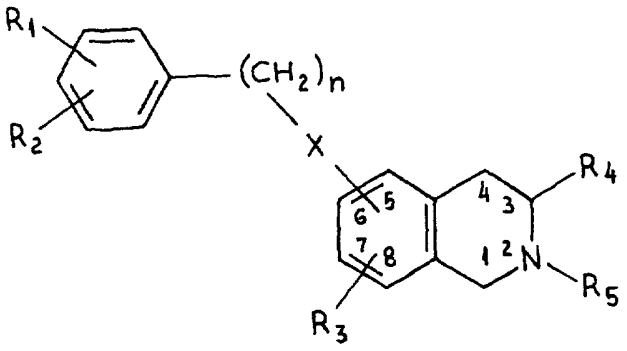
1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-3-izokinolinkarbonsav;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-5-(4-nitro-fenoxi)-3-izokinolinkarbonsav és metil-észtere;

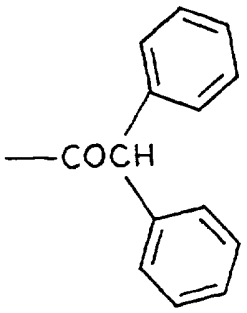
1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav és etil-észtere előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy megfelelő módon helyettesített fenil-alanin-származékot savas közegben formaldehiddel reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott helyettesített karbonsavat észterré alakítjuk.

9. Eljárás 1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-2-[metil-(fenil-amino)-karbonil]-3-izokinolinkarbonsav; 2-(difenil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-3-izokinolinkarbonsav-etil-észter előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy megfelelően helyettesített izokinolin-karbonsav-származékot egy megfelelő savkloriddal N-acilezünk.

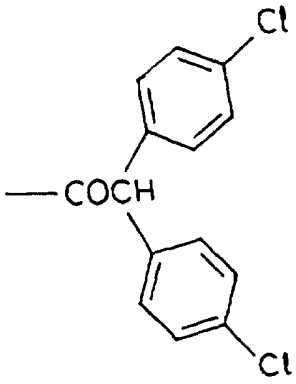
10. Eljárás felismerési képességcsökkenésben szenvedő emlősök kezelésére és/vagy atherosclerosisban szenvedő emlősök kezelésére, és/vagy női reprodukciós rendellenességekben szenvedő emlősök kezelésére, és/vagy depresszióban szenvedő emlősök kezelésére, és/vagy túlzott vasopresszin – AVP – kiválasztással összefüggő rendellenességekben szenvedő emlősök kezelésére, és/vagy vascularis és kardiális hypertrophiában szenvedő emlősök kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület megfelelő mennyiségét gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozó- és/vagy egyéb adalékanyaggal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.



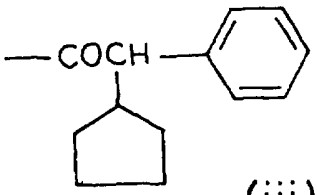
(I)



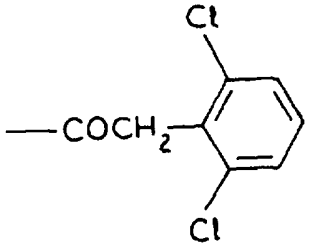
(i)



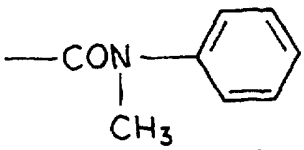
(ii)



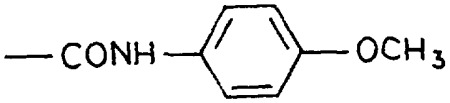
(iii)



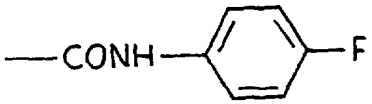
(iv)



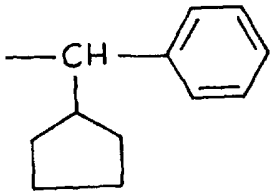
(v)



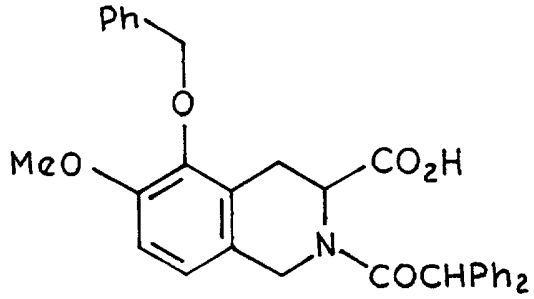
(vi)



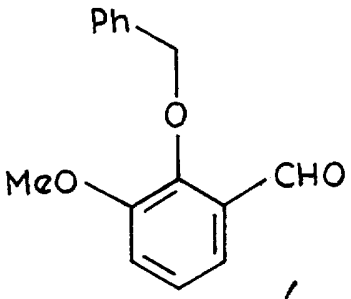
(vii)



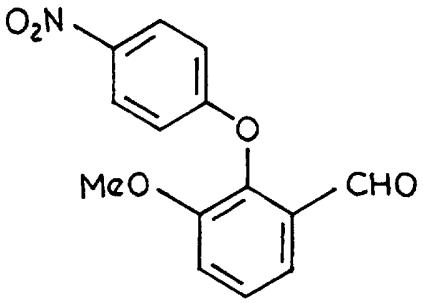
(viii)


Ph
O
MeO
CO2H
N
COCHPh2

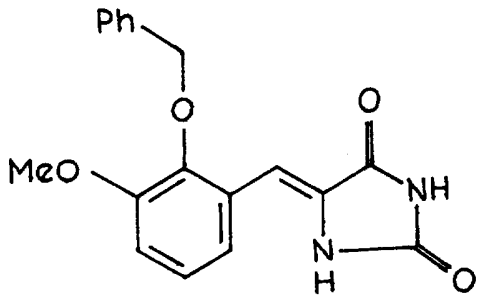
(6)


Ph
O
MeO
CHO

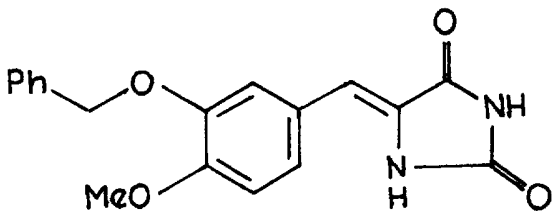
(a)


O2N
O
MeO
CHO

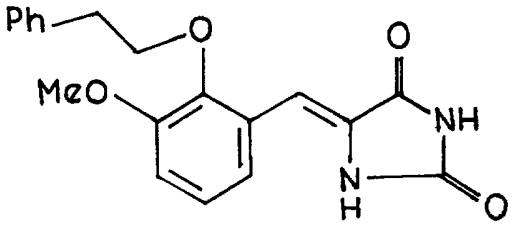
(b)


Ph
O
MeO
O
NH
N
H
O

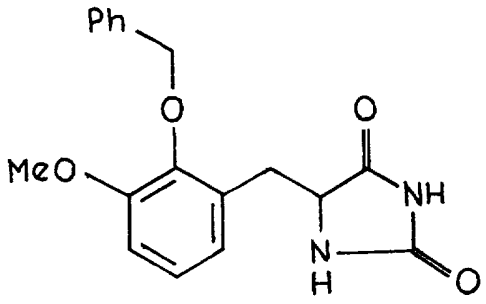
(c)


O
Ph
O
NH
MeO
N
H
O

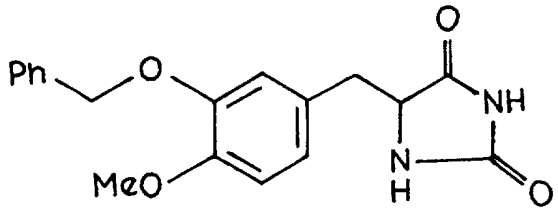
(d)


Ph
O
O
MeO
NH
N
H
O

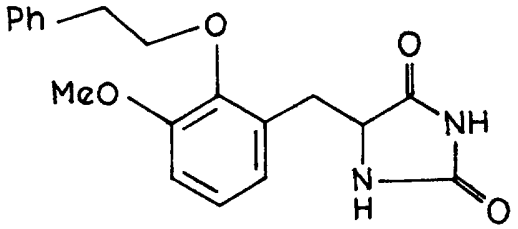
(e)


Ph
O
MeO
O
NH
N
H
O

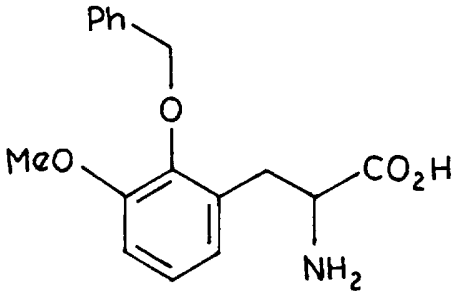
(f)


O
Ph
O
NH
MeO
N
H
O

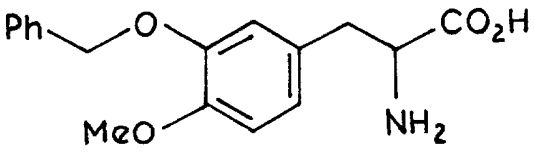
(g)


Ph
O
O
MeO
NH
N
H
O

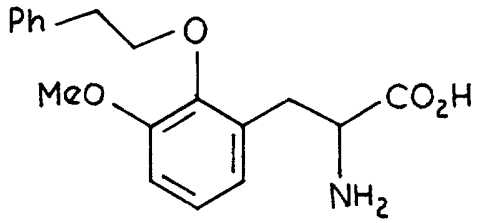
(h)


Ph
O
MeO
CO2H
NH2

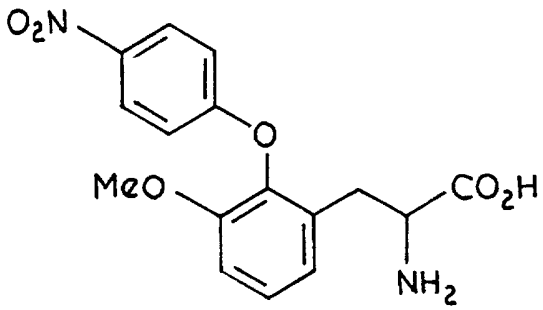
(i)


Ph
O
CO2H
MeO
NH2

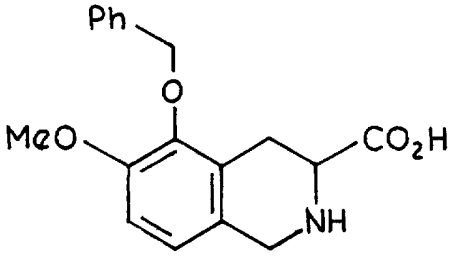
(k)


Ph
O
MeO
CO2H
NH2

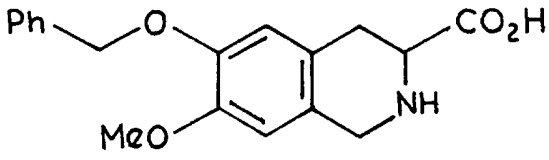
(l)


O2N
O
MeO
CO2H
NH2

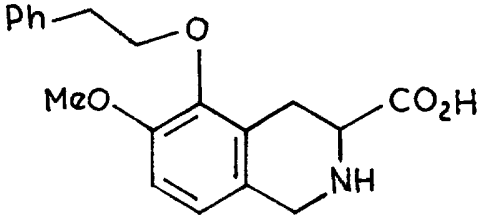
(m)


Ph
O
MeO
CO2H
NH

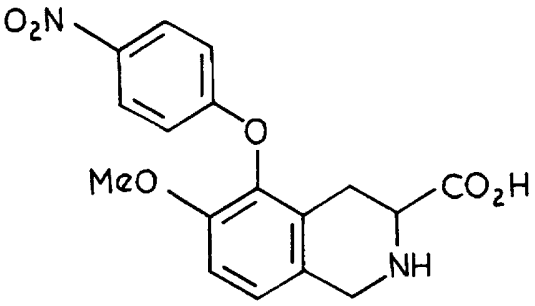
(n)


Ph
O
CO2H
NH
MeO

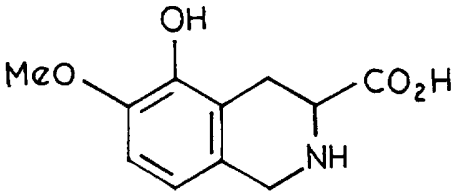
(o)


Ph
O
MeO
CO2H
NH

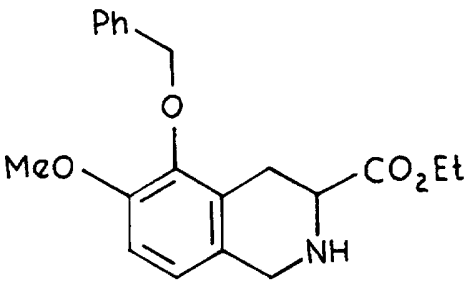
(p)


O2N
O
MeO
CO2H
NH

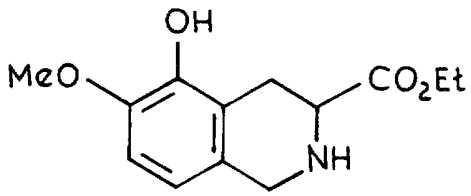
(q)


OH
MeO
CO2H
NH

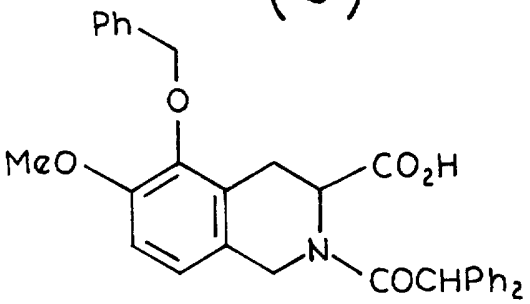
(r)


Ph
O
MeO
CO2Et
NH

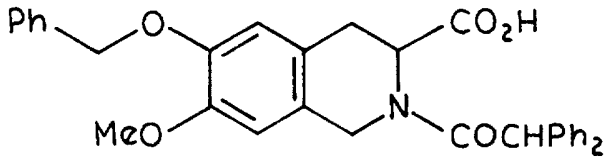
(s)


OH
MeO
CO2Et
NH

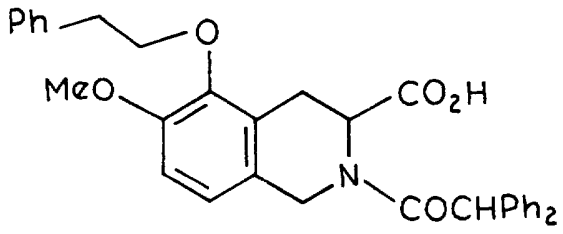
(t)


Ph
O
MeO
CO2H
N
COCHPh2

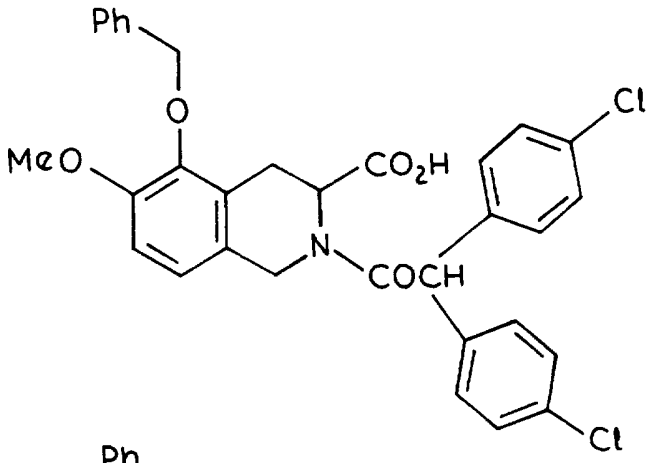
(u)


Ph
O
CO2H
MeO
N
COCHPh2

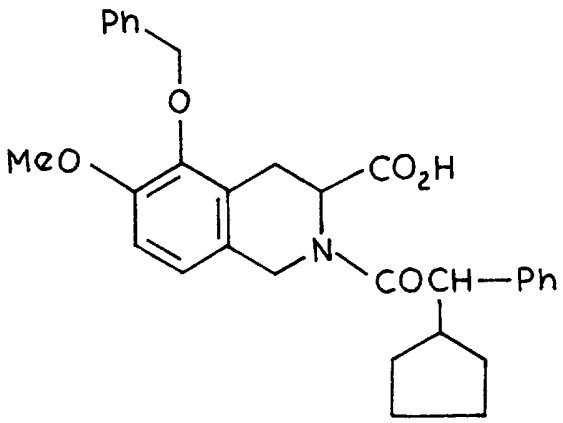
(w)



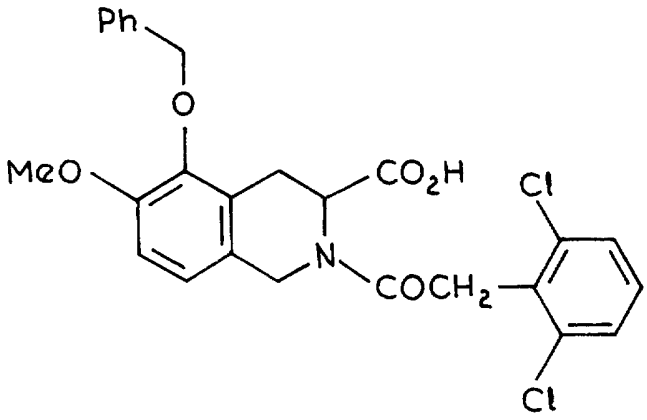
(X)



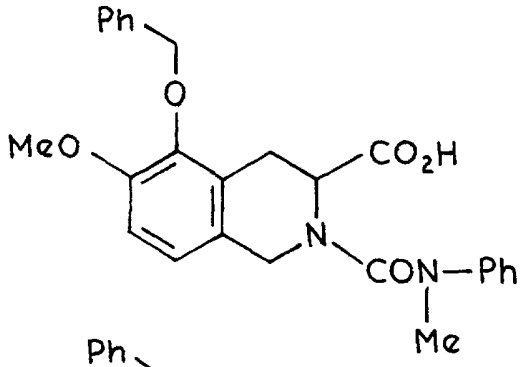
(y)



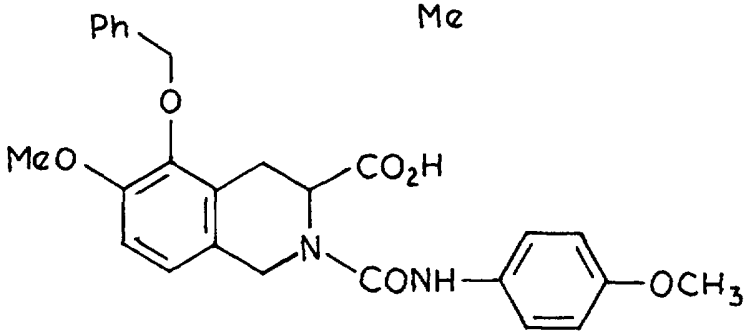
(z)



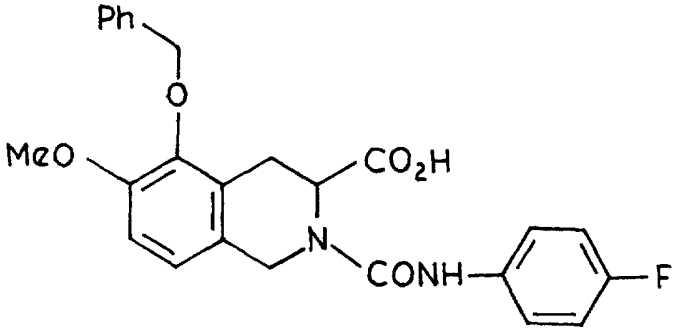
(aa)


Ph
O
MeO
CO2H
N
CON—Ph
Me

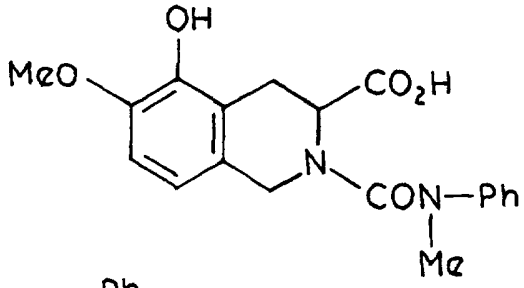
(bb)


Ph
O
MeO
CO2H
N
CONH
OCH3

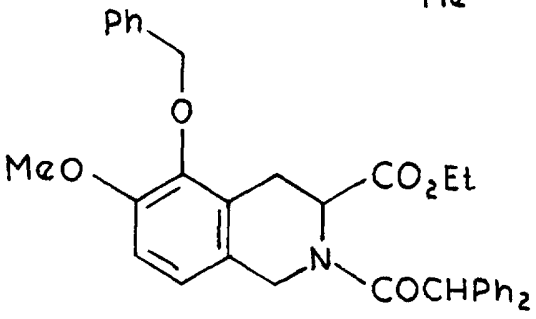
(cc)


Ph
O
MeO
CO2H
N
CONH
F

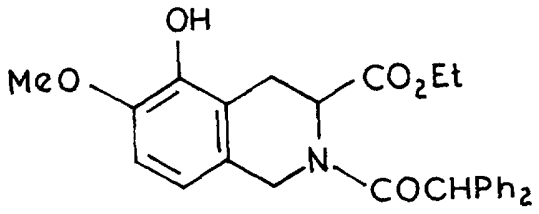
(dd)


OH
MeO
CO2H
N
CON—Ph
Me

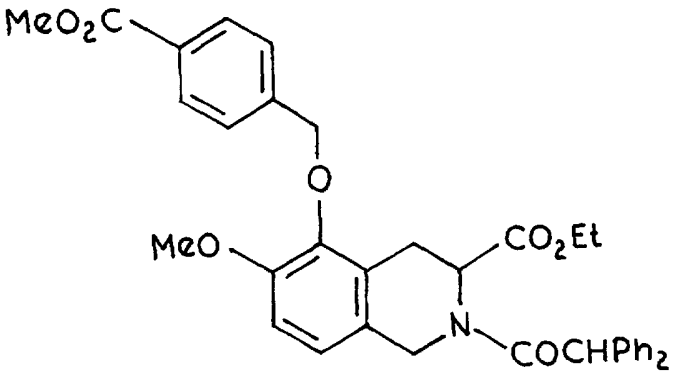
(ee)


Ph
O
MeO
CO2Et
N
COCHPh2

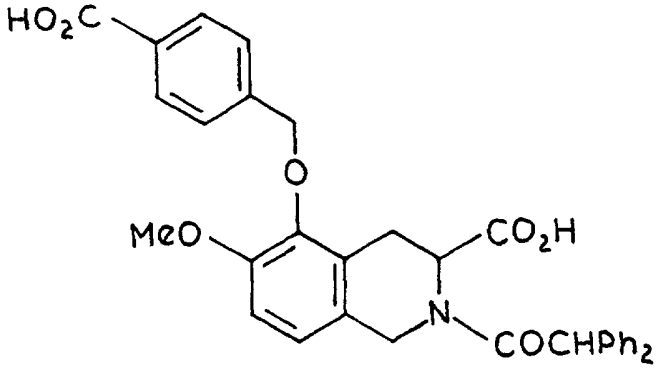
(ff)


OH
MeO
CO2Et
N
COCHPh2

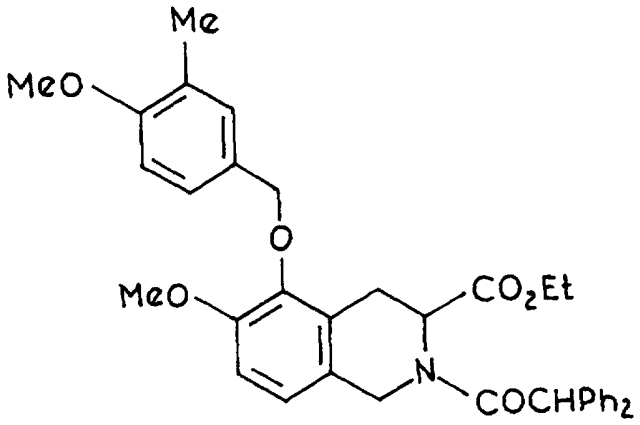
(gg)


MeO2C
O
MeO
CO2Et
N
COCHPh2

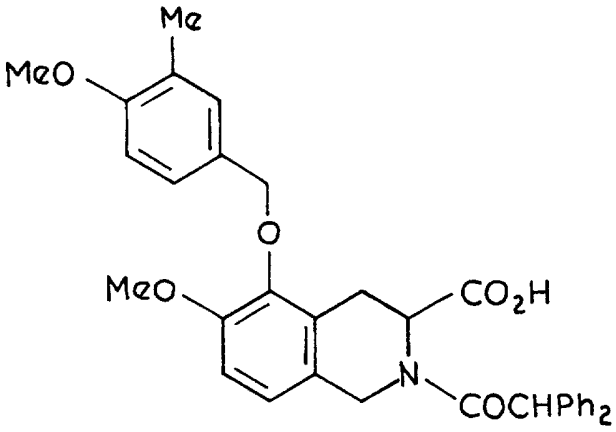
(hh)


HO2C
O
MeO
CO2H
N
COCHPh2

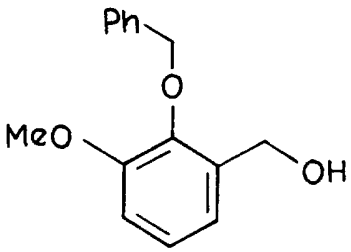
(ii)


Me
MeO
O
MeO
CO2Et
N
COCHPh2

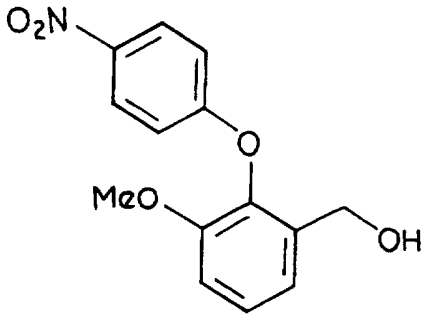
(kk)



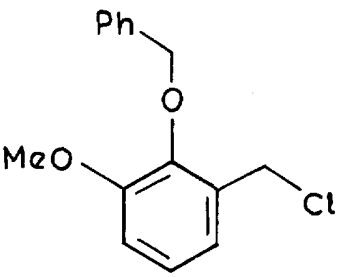
(ll)



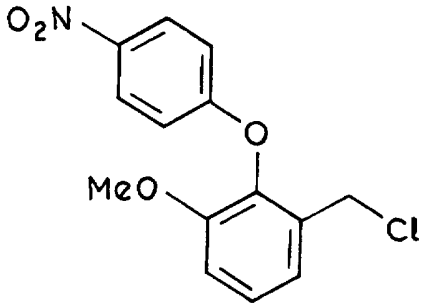
(mm)



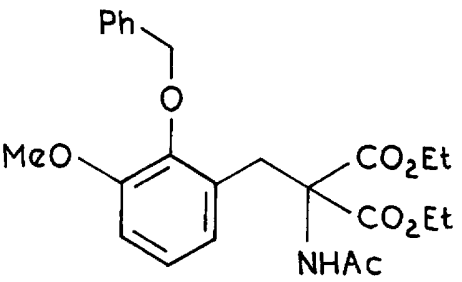
(nn)



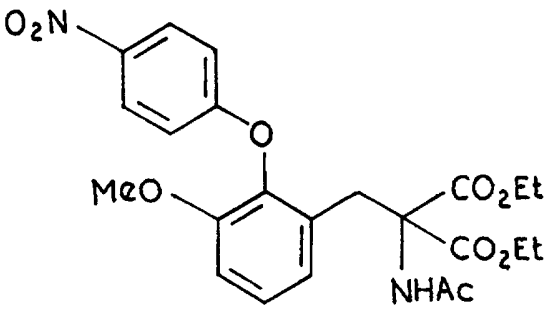
(oo)



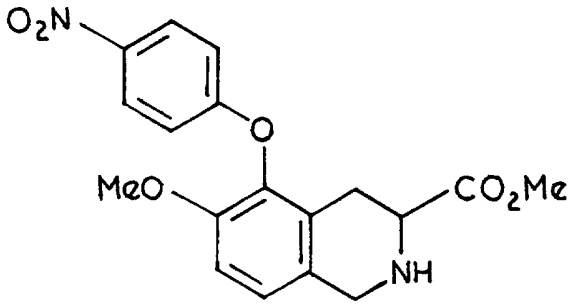
(pp)



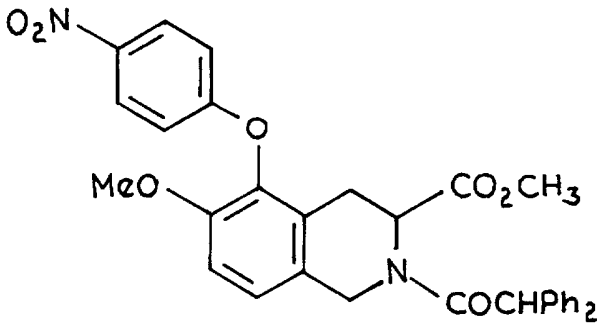
(qq)


O2N
O
MeO
CO2Et
CO2Et
NHAc

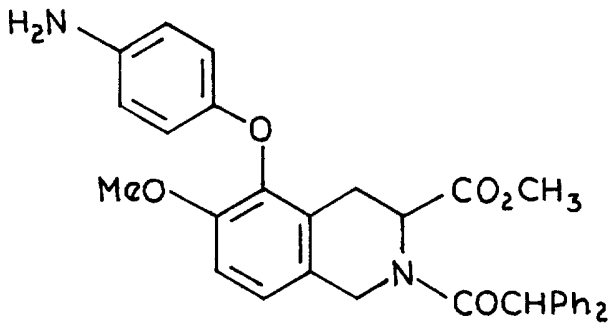
(rr)


O2N
O
MeO
CO2Me
NH

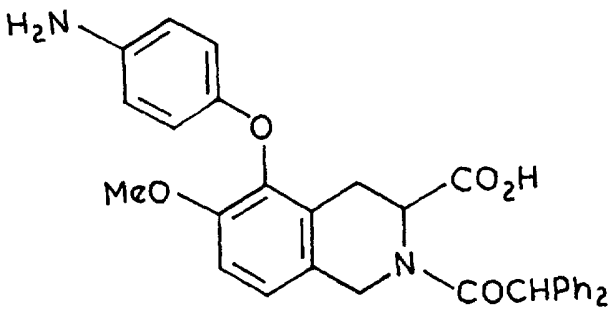
(ss)


O2N
O
MeO
CO2CH3
N
COCHPh2

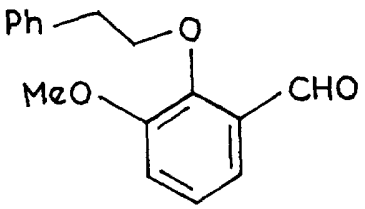
(tt)


H2N
O
MeO
CO2CH3
N
COCHPh2

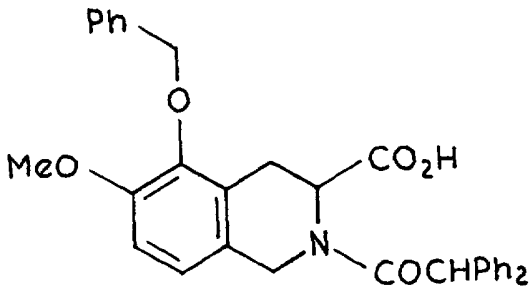
(uu)



(ww)

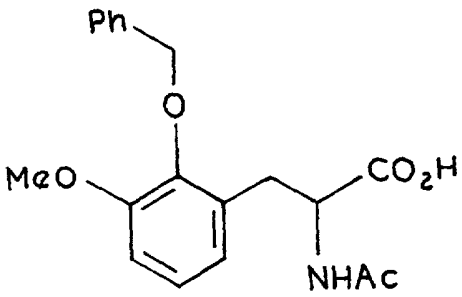


(xx)



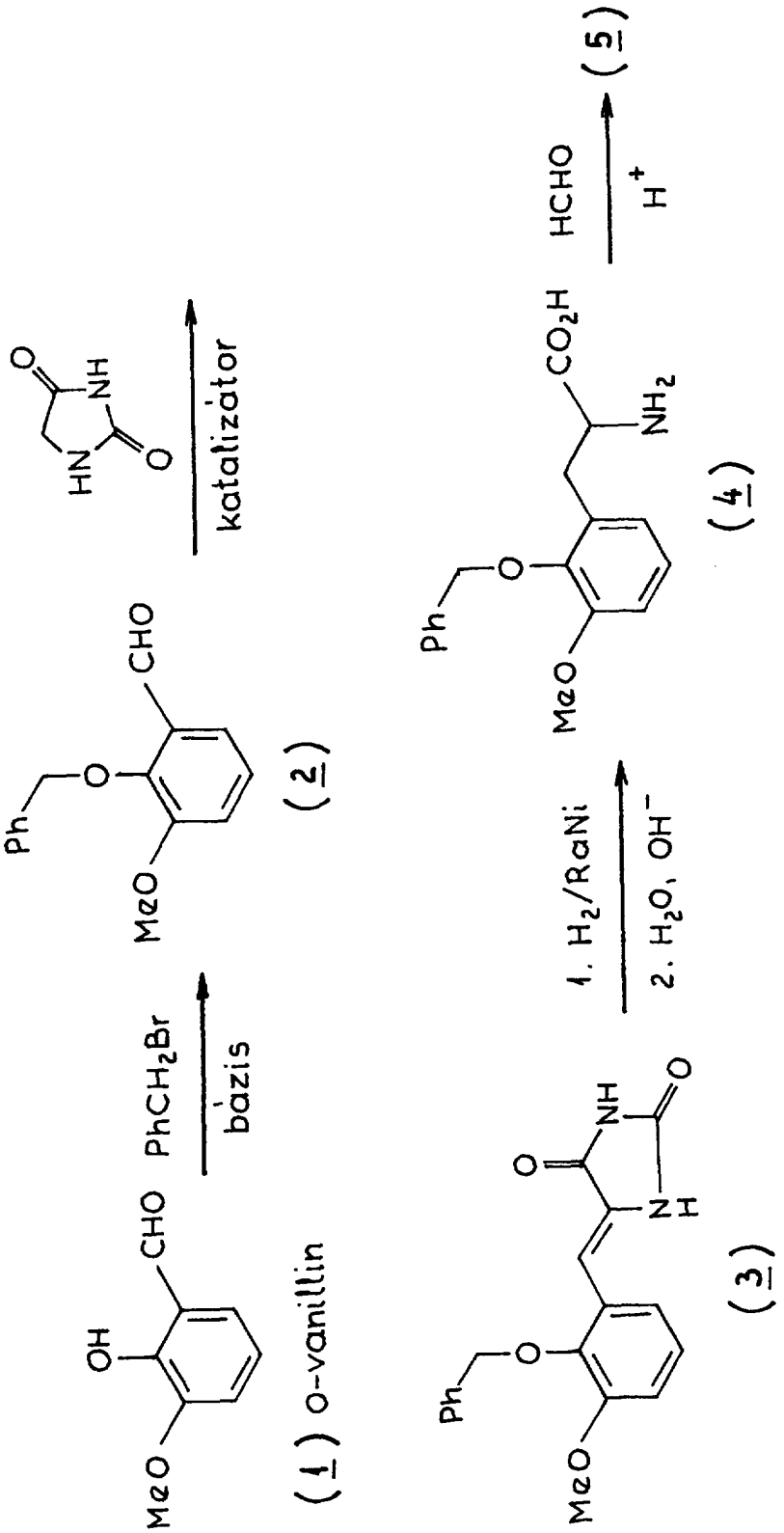
d(+)-form

(yy)

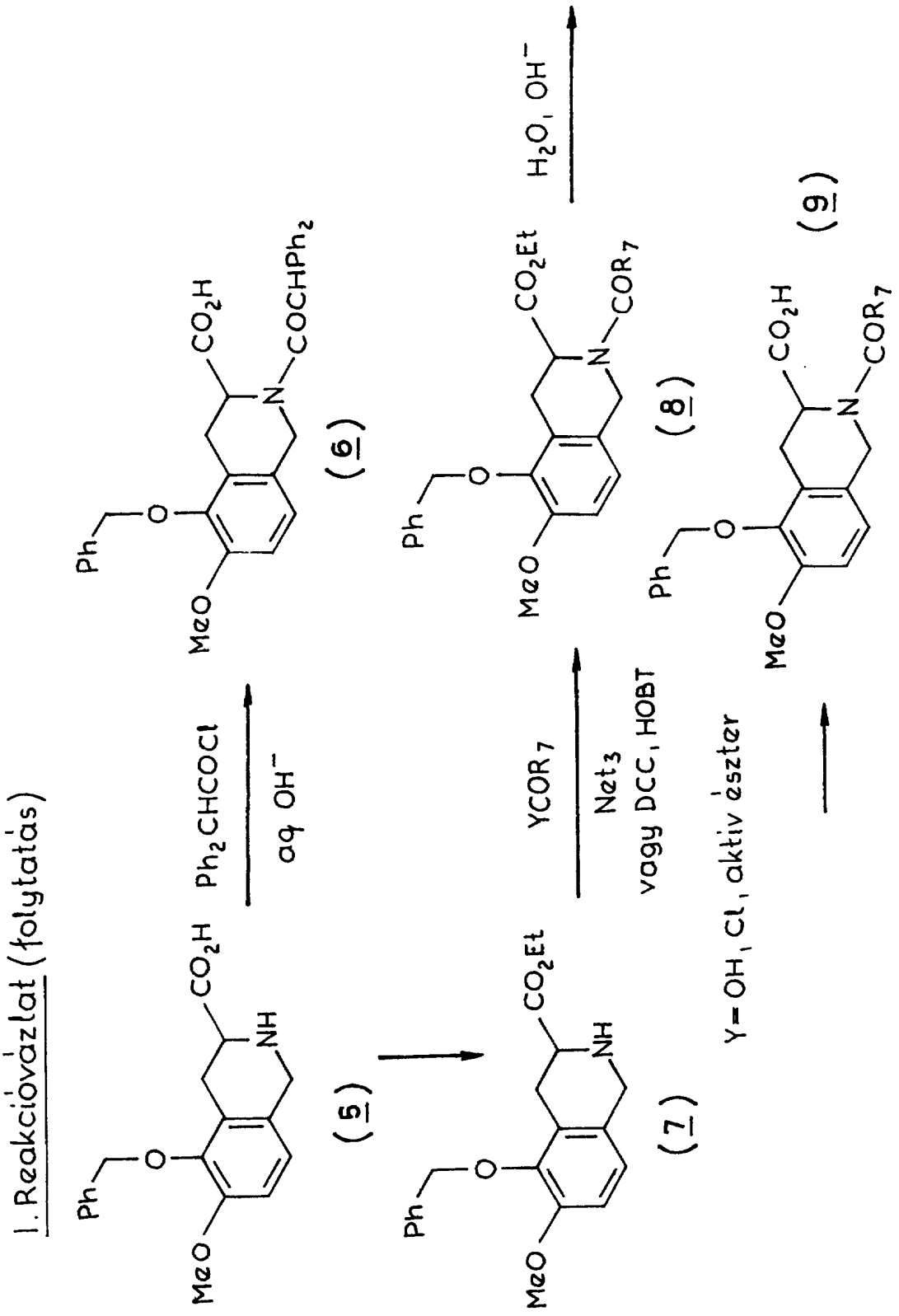


(zz)

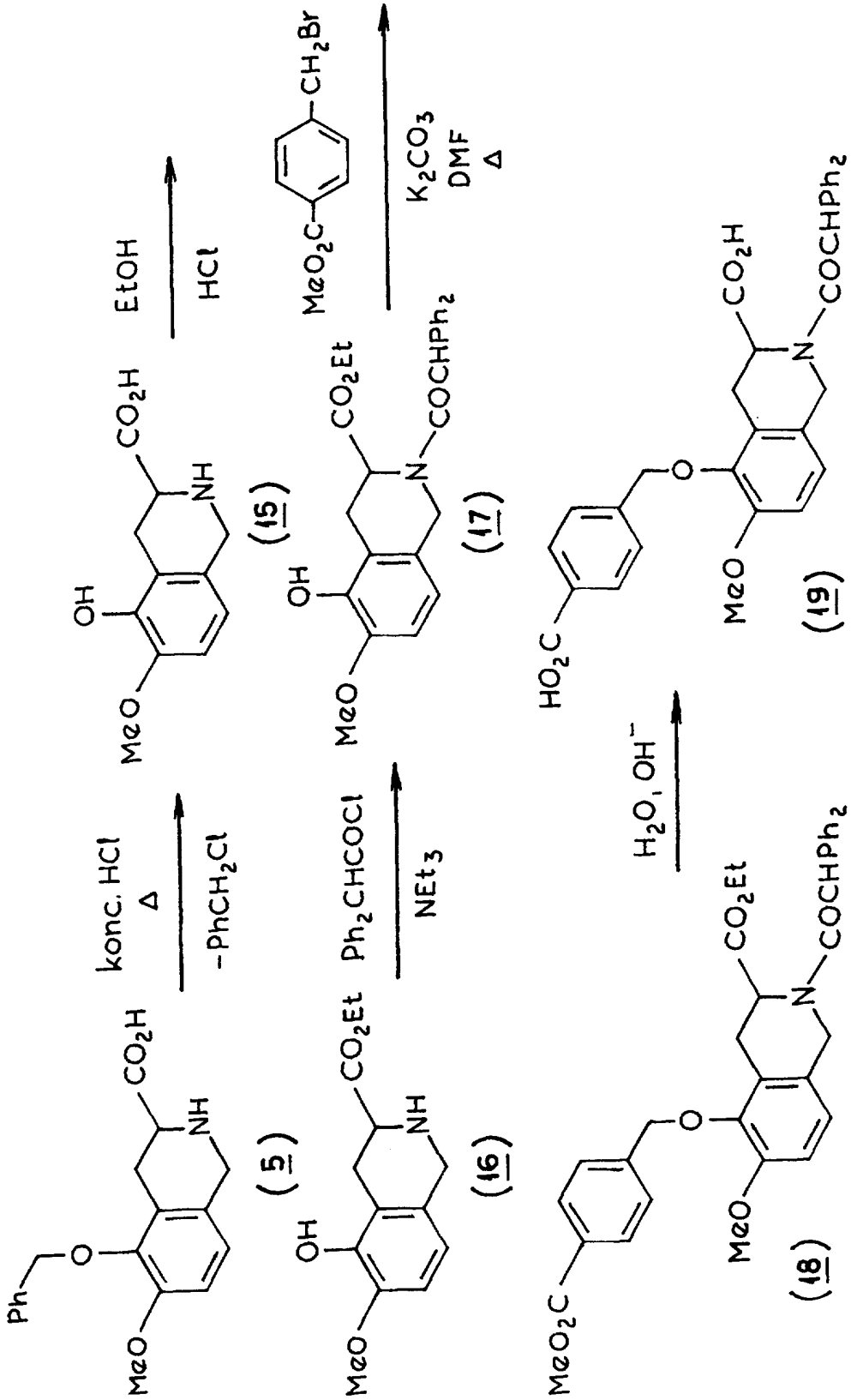
1. Reakcióvázlat



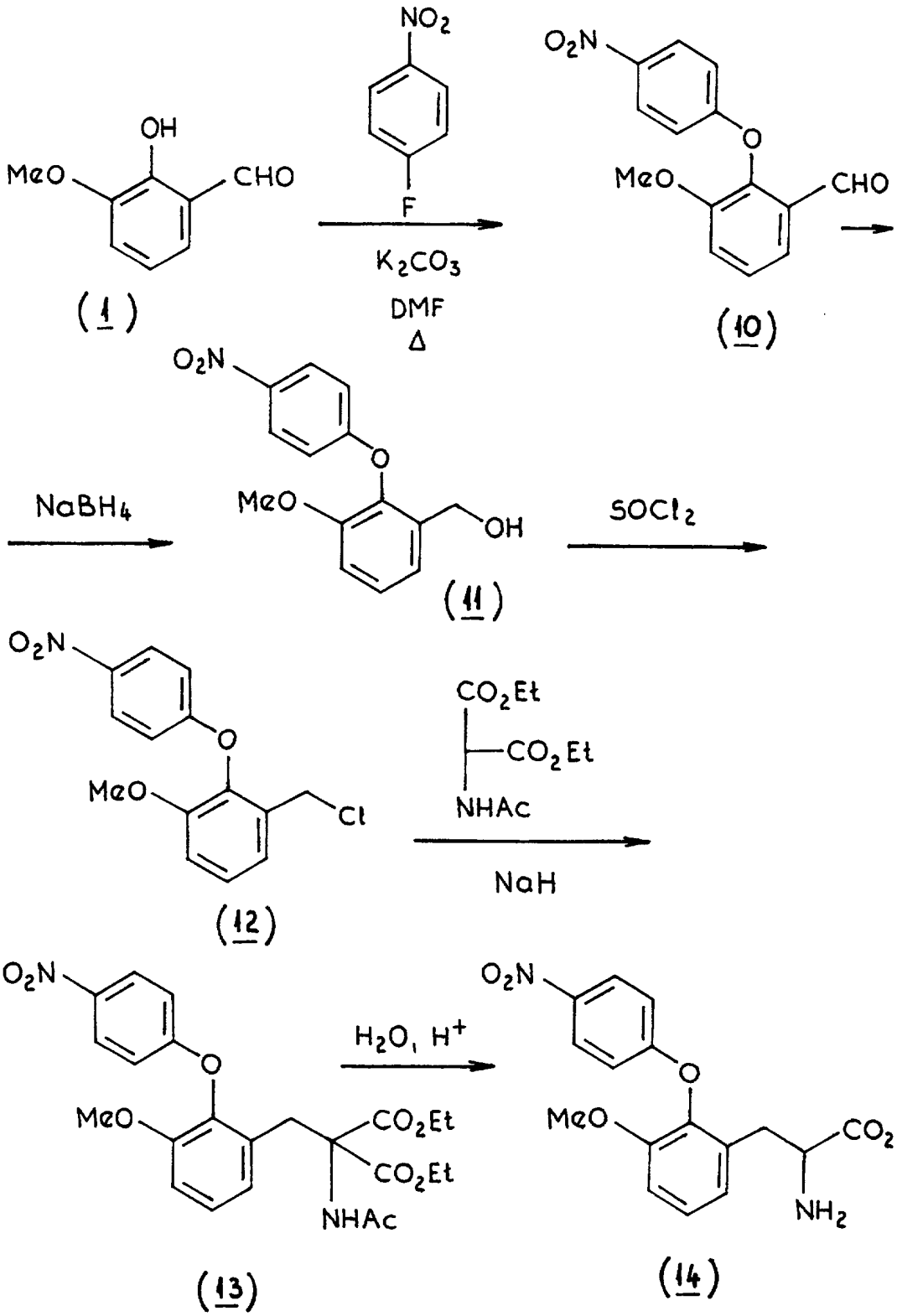
1. Reakcióvázlat (folytatás)

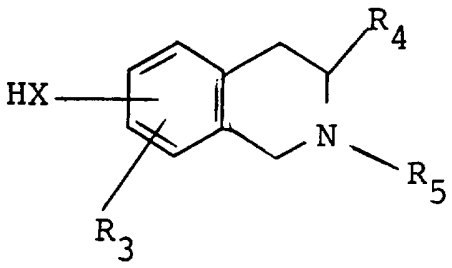


II. Reakcióvázlat

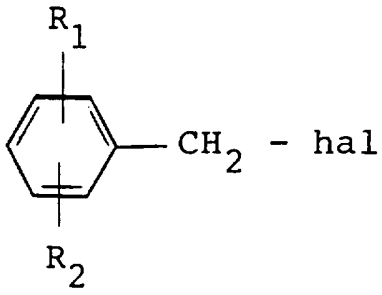


III. Reakcióvázlat





(II)



(III)