

75.394/SM

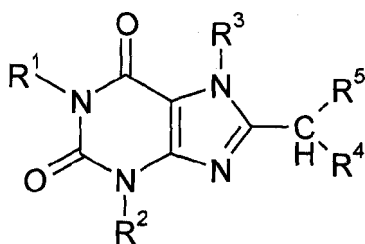
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P 0 3 0 0 5 6 5

KIVONAT

PDE 5 inhibitor hatású 8-kinolin-xantin- és 8-izo-kinolin-xantin-származékok alkalmazásuk eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyület vagy annak valamely sója,



ahol a képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy kívánt esetben helyettesített alkilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkil-karbonil-
-oxi-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkil-tio-alkil-csoport, alkenil-csoport,
cikloalkil-alkil-csoport, heterociklil-alkil-csoport, vagy olyan aralkil-cso-
port, amelyben az aril-gyűrű kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos
csoporttal fuzionált vagy kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel
helyettesített,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-
-csoporttal vagy aril-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R^5 jelentése kinolinil-csoport, izokinolinil-csoport vagy oxo-dihidro-izokinoli-
nil-csoport, mely kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos csoport-
tal fuzionált, és kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyette-
sített, és

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kívánt esetben helyettesített alkilcsoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituensek egyikének jelentése hidrogénatom és a másik szubsztituens jelentése acilcsoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituens a kapcsolódó nitrogénatommal együtt valamely 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot képez.

A fentiek tárgya továbbá a vegyületek alkalmazása szexuális nemellenességek kezelésére, a vegyületek előállításának eljárása és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

PK

75.394/SM

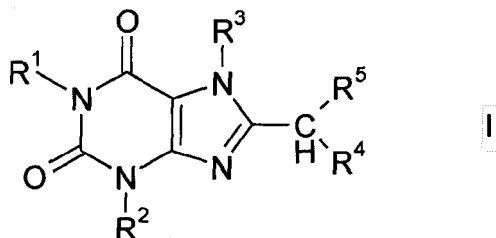
P 03 00 5 65

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

92

PDE 5 inhibitor hatású 8-kinolin-xantin- és 8-izo-kinolin-xantin-származékok, alkalmazásuk, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány szerves vegyületekre, azok előállítására és gyógyszerként történő felhasználásukra vonatkozik. A találmány tárgya közelebbről az (I) általános képletű vegyület vagy annak valamely sója,



ahol a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy valamely kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkil-karbonil-oxi-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkil-tio-alkil-csoport, alkenil-csoport, cikloalkil-alkil-csoport, heterociklil-alkil-csoport, vagy olyan aralkil-csoport, amelyben az aril-gyűrű kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos csoporttal fuzionált vagy kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített az alkoxi-csoport, aminocsoport, alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, acil-amino-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, amino-szulfonil-csoport, alkil-amino-szulfonil-csoport, dialkil-amino-szulfonil-csoport, alkil-szulfonil-amino-csoport vagy dialkil-amino-szulfonil-amino-csoport helyettesítők közül,

- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-
-csoporttal vagy aril-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R^5 jelentése kinolinil-csoport, izokinolinil-csoport vagy oxo-dihidro-izokinoli-
nil-csoport, mely kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos csoport-
tal fuzionált, és kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyet-
tesített a halogénatom, cianocsoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, hidroxil-
-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkil-tio-alkil-csoport, alkoxi-csoport,
alkil-tio-csoport, alkenilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkinil-csoport,
karboxil-csoport, acilcsoport, valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport,
a halogénatom vagy alkoxi-csoport helyettesítők közül, egy vagy több
szubsztituenssel helyettesített arilcsoport, vagy valamely 5- vagy 6-gyűrű
atomot tartalmazó heteroaril-csoport - amely valamelyik gyűrű szénatomon
keresztül kapcsolódik az adott szénatomhoz - helyettesítők közül, és
- R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy valamely kívánt
esetben hidroxilcsoporttal vagy alkoxi-csoporttal helyettesített alkilcsoport,
vagy R^6 és R^7 szubsztituensek egyikének jelentése hidrogénatom és a
másik szubsztituens jelentése acilcsoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituens a
kapcsolódó nitrogénatommal együtt valamely 5- vagy 6-tagú heterociklusos
csoportot képez.

Az „alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot
értünk, amelynek jelentése adott esetben például 1-10 szénatomos alkilcsoport,
így metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropil-csoport, n-butil-csoport,
izobutil-csoport, szek-butil-csoport, terc-butil-csoport, egyenes vagy elágazó lán-
cú pentilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú hexilcsoport, egyenes vagy elágazó

lancú heptilcsoport, egyenes vagy elágazó lancú oktilcsoport, egyenes vagy elágazó lancú nonilcsoport vagy egyenes vagy elágazó lancú decilcsoport. Előnyösen az alkilcsoport jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport.

Az „alkoxi-csoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó lancú alkoxi-csoportot értünk, ilyen csoport adott esetben például az 1-10 szénatomos alkoxi-csoport, így a metoxi-csoport, az etoxi-csoport, az n-propoxi-csoport, az izopropoxi-csoport, az n-butoxi-csoport, az izobutoxi-csoport, a szek-butoxi-csoport, a terc-butoxi-csoport, az egyenes vagy elágazó lancú pentoxi-csoport, az egyenes vagy elágazó lancú hexiloxi-csoport, az egyenes vagy elágazó lancú heptiloxi-csoport, az egyenes vagy elágazó lancú oktiloxi-csoport, az egyenes vagy elágazó lancú noniloxi-csoport vagy az egyenes vagy elágazó lancú deciloxi-csoport. Előnyösen az alkoxi-csoport jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport.

Az „alkil-tio-csoport” kifejezés alatt adott esetben 1-10 szénatomos alkil-tio-csoportot értünk, ilyen csoportok a metil-tio-csoport, az etil-tio-csoport, az n-propil-tio-csoport, az izopropil-tio-csoport, az n-butil-tio-csoport, a szek-butil-tio-csoport, az izobutil-tio-csoport, a terc-butil-tio-csoport, a pentil-tio-csoport, a hexil-tio-csoport, a heptil-tio-csoport, az oktil-tio-csoport, a nonil-tio-csoport vagy a decil-tio-csoport. Előnyösen az alkil-tio-csoport jelentése 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport.

Az „alkenilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó lancú alkenilcsoportot értünk, melynek jelentése például 2-10 szénatomos alkenilcsoport, ilyen csoport a vinil-csoport, az 1-propenil-csoport, a 2-propenil-csoport, az 1-butenil-csoport, az izobutenil-csoport vagy az egyenes vagy elágazó lancú pentenil-csoport, a hexenil-csoport, a heptenil-csoport, az oktenil-

-csoport, a nonenil-csoport vagy a decenil-csoport. Előnyösen az alkenilcsoport jelentése 2-4 szénatomos alkenilcsoport.

A „cikloalkil-alkil-csoport” kifejezés alatt olyan alkilcsoportot, például 1-10 szénatomos alkilcsoportot értünk, ahol az 1-10 szénatomos alkilcsoport egyike, valamely 3-8 szénatomos cikloalkil-csoporttal, így ciklopropil-csoporttal, metil-ciklopropil-csoporttal, ciklobutil-csoporttal, ciklopentil-csoporttal, ciklohexil-csoporttal, metil-ciklohexil-csoporttal, dimetil-ciklohexil-csoporttal, cikloheptil-csoporttal vagy ciklooktil-csoporttal helyettesített. Előnyösen a cikloalkil-alkil-csoport jelentése 3-6 szénatomos cikloalkil-1-4 szénatomos alkil-csoport.

A „heterociklil-alkil-csoport” kifejezés alatt olyan alkilcsoportot, például 1-10 szénatomos alkilcsoportot értünk, ahol a fentiekben leírt 1-10 szénatomos alkilcsoportok egyike valamely 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoporttal - amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom, az oxigénatom vagy kénatomok közül a gyűrűben - helyettesített, ilyen heterociklusos csoport a pirrolil-csoport, a pirrolidinil-csoport, a furil-csoport, a tienil-csoport, a piridil-csoport, a piperidil-csoport, az imidazolil-csoport, az imidazolidinil-csoport, a pirazolidinil-csoport, a piperazinil-csoport, a morfolinil-csoport, az oxazolil-csoport vagy a furazanil-csoport. Előnyösen a heterociklil-alkil-csoport jelentése olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely a gyűrűben egy vagy két nitrogénatomot vagy oxigénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú heterociklikus csoporttal helyettesített.

Az „aralkil-csoport” kifejezés alatt 6-10 szénatomos aril-1-10 szénatomos alkilcsoportot értünk, ahol például a fentiekben leírt 1-10 szénatomos alkilcsoportok egyike, közelebbről az 1-4 szénatomos alkilcsoportok egyike fenil-csoporttal, toлилcsoporttal, xililcsoporttal vagy naftilcsoporttal helyettesített. Előnyö-

sen az aralkil-csoport kifejezés alatt fenil-1-4 szénatomos alkilcsoportot, legelőnyösebben benzilcsoportot vagy 2-fenil-etil-csoportot értünk.

Az „acilcsoport” kifejezés alatt alkil-karbonil-csoportot értünk, ilyen például az 1-10 szénatomos alkil-karbonil-csoport, ahol az 1-10 szénatomos alkilcsoport jelentése a fentiekben leírt 1-10 szénatomos alkilcsoportok egyike, amely kívánt esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített; vagy jelentése 3-8 szénatomos ciklo-alkil-karbonil-csoport, ahol a 3-8 szénatomos ciklo-alkil-csoport jelentése adott esetben például ciklopropil-csoport, ciklobutil-csoport, ciklopentil-csoport, ciklohexil-csoport, cikloheptil-csoport vagy ciklooktil-csoport; valamely 5- vagy 6-tagú heterociklil-karbonil-csoport, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatomok közül a gyűrűben, ilyen a furil-karbonil-csoport vagy a piridil-karbonil-csoport; vagy jelentése aril-karbonil-csoport, például 6-10 szénatomos aril-karbonil-csoport, így a benzoil-csoport; vagy jelentése aralkil-karbonil-csoport, például 6-10 szénatomos aril-1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, így benzil-karbonil-csoport vagy fenil-etil-karbonil-csoport. Előnyösen az acilcsoport jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport.

Az „alkinil-csoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú alkinil-csoportot értünk, ilyen például a 2-6 szénatomos alkinil-csoport, mint az etinilcsoport, a propargil-csoport, a 2-butinil-csoport, a pentinil-csoport vagy a hexinil-csoport. Előnyösen az alkinil-csoport jelentése 2-4 szénatomos alkinil-csoport.

Az „arilcsoport” kifejezés alatt egyértékű karbociklusos aromás csoportot értünk, ilyen például a 6-10 szénatomos arilcsoport, mint a fenilcsoport, az egy vagy több, közelebbről egy, kettő vagy három 1-4 szénatomos alkilcsoporttal he-

lyettesített fenilcsoport vagy naftilcsoport. Előnyösen az arilcsoport jelentése fenilcsoport.

Az „5- vagy 6-gyűrű atomot tartalmazó heteroaril-csoport” kifejezés alatt egyértékű olyan aromás heterociklusos csoportot értünk, amely 5- vagy 6-gyűrű atomot tartalmaz, és melyekből egy, kettő vagy három atom jelentése nitrogénatom, az oxigénatom vagy a kénatom valamelyike, ilyen a pirrolil-csoport, a furilcsoport, a tienil-csoport, a piridil-csoport, a pirazolil-csoport, az imidazolil-csoport, a triazolil-csoport, az oxazolil-csoport, az izoxazolil-csoport, a tiazolil-csoport, az izotiazolil-csoport, a ditiazolil-csoport, a tritiazolil-csoport, a furazanil-csoport, a pirazinil-csoport, a pirimidinil-csoport vagy a triazinil-csoport.

Az alkil-amino-, a dialkil-amino-, az acil-amino-, a dialkil-amino-szulfonil-amino-, az alkil-karbonil-, az alkil-karbonil-oxi-, az alkoxi-karbonil-, a hidroxil-alkil-, az alkil-tio-alkil- és az alkoxi-alkil-csoportokban az alkil-, az acil- vagy az alkoxi-csoportok jelentése a fentiekben megadott.

A „halogénatom” kifejezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot értünk, előnyösen a halogénatom jelentése fluoratom, klóratom vagy brómatom.

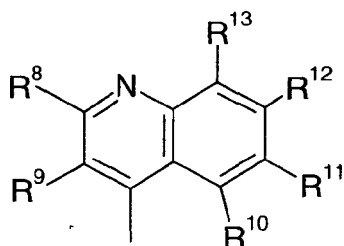
Azok az 5-tagú heterociklusos gyűrűk, amelyekhez R^5 szubsztituensként kinolin-csoport, izokinolinil-csoport vagy oxo-dihidro-izokinolinil-csoport, kívánt esetben fuzionál, például olyan 5-tagú heterociklusos gyűrűk, amelyek a gyűrűben egy vagy két heteroatomot tartalmaznak, az oxigénatom, a nitrogénatom vagy a kénatom közül. Ilyen szóban forgó heterociklusos gyűrűk például a pirrol, a pirrolin, a pirrolidin, a furán, a dihidrofurán, a tetrahydrofurán, a tiofén, a dihidro-tiofén, a tetrahydro-tiofén, az imidazol, az imidazolin, az imidazolidin, a pirazol, a pirazolin, a pirazolidin, a dioxolán, az oxazol, az izoxazol, a tiazol és az izotiazol

gyűrűk. Az 5-tagú heterociklusos gyűrűk előnyösen olyan telített gyűrűk, amelyek két heteroatomot, előnyösen két oxigénatomot vagy két nitrogénatomot, különösen előnyösen két oxigénatomot tartalmaznak.

Amennyiben R^5 szubsztituens jelentése kinolinil-csoport, akkor ezen szimbólum jelentése közelebbről 2-kinolinil-csoport, 3-kinolinil-csoport, 4-kinolinil-csoport, 5-kinolinil-csoport, 6-kinolinil-csoport, 7-kinolinil-csoport vagy 8-kinolinil-csoport, előnyösen 4-kinolinil-csoport, 5-kinolinil-csoport vagy 8-kinolinil-csoport. Amennyiben R^5 szubsztituens jelentése izokinolinil-csoport, akkor ezen szimbólum jelentése közelebbről 1-izokinolinil-csoport, 3-izokinolinil-csoport, 4-izokinolinil-csoport, 5-izokinolinil-csoport, 6-izokinolinil-csoport, 7-izokinolinil-csoport vagy 8-izokinolinil-csoport, előnyösen 1-izokinolinil-csoport vagy 4-izokinolinil-csoport, legelőnyösebben 4-izokinolinil-csoport.

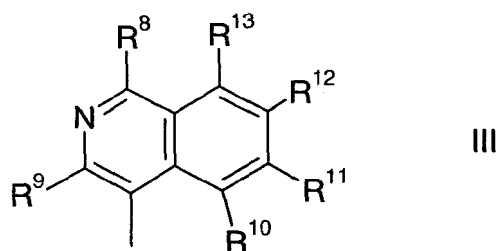
Amennyiben R^5 szubsztituens jelentése valamely helyettesített kinolinil-csoport vagy izokinolinil-csoport, akkor az előnyösen egy, két, három vagy négy fentiekben leírt szubsztituenssel, különösen előnyösen egy, két vagy három fentiekben leírt szubsztituenssel helyettesített. Az előnyösen helyettesített 4-izokinolinil-csoport jelentése előnyösen az 1- és/vagy, a 6- és/vagy, a 7- és/vagy, 8-helyzetekben helyettesített izokinolin gyűrű rendszer.

A találmány különösen előnyös megvalósítási formájában R^5 jelentése valamely (II) általános képletű kinolinil-csoport,



II

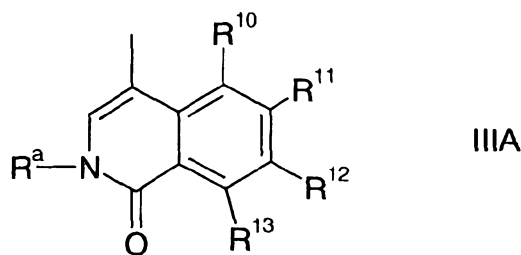
vagy valamely (III) általános képletű izokinolinil-csoport,



ahol a képletekben

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} szubsztituens jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom, cianocsoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkiltio-alkil-csoport, alkoxi-csoport, alkil-tio-csoport, alkenil-csoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkinil-csoport, karboxil-csoport, acilcsoport vagy valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, vagy valamely olyan arilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített a halogénatom vagy alkoxi-csoport helyettesítők közül, vagy valamely 5- vagy 6-gyűrű atomot tartalmazó heteroaril-csoport, vagy R^{11} és R^{12} a kapcsolódó szénatommal együtt valamely 5-tagú heterociklusos csoportot - mely a gyűrűben két oxigénatomot vagy nitrogénatomot tartalmaz - képez, és R^6 és R^7 jelentése a fentiekben megadott.

Amennyiben R^5 szubsztituens jelentése valamely oxo-dihidro-izokinolinil-csoport, akkor előnyösen az oxocsoport a gyűrű nitrogénatomjához képest orto-helyzetben foglal helyet, előnyösen az 1-helyzetben az izokinolin gyűrű rendszerben. Az oxocsoport előnyösen az (I) általános képletű molekula maradék részéhez a gyűrű szénatomján keresztül meta-helyzetben kapcsolódik a gyűrű nitrogénatomjához viszonyítva, azaz a 4-helyzetben az izokinolin gyűrű rendszerben. Különösen előnyösen az oxo-dihidro-izokinolinil-csoport a (IIIA) általános képlettel írható le,



ahol a képletben

R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott és R^a jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik körébe tartozó vegyületek, melyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoporttal 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, kívánt esetben helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-8-szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkiltio-1-8 szénatomos alkil-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-1-4 szénatomos alkil-csoport, heterociklil-1-4-szénatomos alkilcsoport, ahol a heterociklusos csoport 5- vagy 6-tagú heterociklusos-csoport, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz a gyűrűben nitrogénatom és az oxigénatom közül, fenil-1-4 szénatomos alkil-csoport, amelyben a fenil-gyűrű kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített az 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-

-szulfonil-amino-csoport helyettesítők közül, és kívánt esetben valamely 5-tagú a gyűrűben két oxigénatomot vagy két nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűhöz fuzionálódik,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy kívánt esetben hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal, helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^5 jelentése kinolinil-csoport, izokinolinil-csoport vagy oxo-dihidro-izokinolinil-csoport, amely kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos csoporthoz fuzionálódik - mely heterociklusos csoport két oxigénatomot vagy két nitrogénatomot tartalmaz a gyűrűben - és kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített a halogénatom, cianocsoport, karboxil-csoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 2-4 szénatomos alkinil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, vagy egy vagy több szubsztituenssel a halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport helyettesítők közül, kívánt esetben helyettesített fenilcsoport - helyettesítők közül, és

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben hidroxilcsoporttal vagy alkoxi-csoporttal helyettesített, vagy R^6 és R^7 csoportok egyike hidrogénatom és a másik jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, vagy R^6 és R^7 együttesen

a kapcsolódó nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot képez, amely egy vagy két nitrogénatomot, és kívánt esetben oxigénatomot tartalmaz a gyűrűben.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, melyeknek képletében

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R² jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-8 szénatomos alkil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-1-4 szénatomos alkil-csoport, heterociklil-1-4 szénatomos alkil-csoport, ahol a heterociklil-csoport valamely olyan 5-tagú heterociklil-csoport, amely a gyűrűben egy nitrogénatomot vagy oxigénatomot tartalmaz, fenil-1-4 szénatomos alkil-csoport, amely a fenil-gyűrűben kívánt esetben egy vagy két szubsztituenssel helyettesített az 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, aminocsoport 1-4 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoport, klóratom, brómatom, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-amino-csoport helyettesítők közül, és amely kívánt esetben valamely olyan 5-tagú heterociklusos gyűrűhöz kapcsolódik, amely a gyűrűben két oxigénatomot tartalmaz,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R⁵ jelentése valamely (II) általános képletű kinolinil-csoport, valamely (III) általános képletű izokinolinil-csoport, vagy valamely (IIIA) általános képletű oxo-dihidro-izokinolinil-csoport, ahol a képletekben R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² és

R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, karboxil-csoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkiltio-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkiltio-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 2-4 szénatomos alkinil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, valamely $-(R^6)R^7$ általános képletű csoport, vagy kívánt esetben egy vagy két szubsztituenssel a halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport helyettesítők közül helyettesített fenilcsoport, vagy R^{11} és R^{12} szubsztituens a kapcsolódó szénatommal együtt valamely, a gyűrűben két oxigénatomot tartalmazó 5-tagú heterociklusos gyűrűt képez, és

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben hidroxilcsoporttal vagy alkoxi-csoporttal helyettesített vagy R^6 és R^7 szubsztituensek egyike hidrogénatom és a másik jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituens a kapcsolódó nitrogénatommal együtt valamely olyan 6-tagú heterociklusos csoportot képez, amely egy vagy két nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot vagy egy oxigénatomot tartalmaz a gyűrűben.

Az előzőekben leírt előnyös vegyületek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol az (I) általános képletben R^5 jelentése valamely (III) általános képletű izokinolinil-csoport, melyben R^8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, cianocsoport, $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, ahol R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R^6 és R^7 a kapcsolódó nitrogénatommal együttesen valamely 6-tagú heterociklusos csoportot képez, amely egy vagy két nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és



egy oxigénatomot tartalmaz a gyűrűben, vagy valamely olyan fenilcsoport, amely egy vagy két 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített; R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, karboxil-csoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy 2-4 szénatomos alkinil-csoport, vagy R^{11} és R^{12} a kapcsolódó szénatommal együttesen valamely olyan 5-tagú heterociklusos csoportot képez, amely a gyűrűben két oxigénatomot tartalmaz; és R^{13} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületek, melyeket a továbbiakban példákban írunk le. Ezen vegyületek közül nagyon előnyösek a 7., 10., 15., 35., 45., 49., 55., 60., 68. és 70. példák szerinti vegyületek.

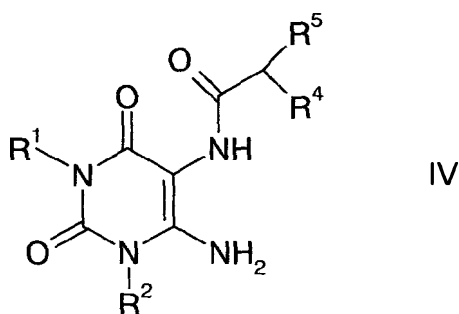
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek adott esetben sók formájában, különösen gyógyászatilag elfogadható sók formájában léteznek. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói a szervetlen savakkal, például hidrohalogénsavakkal, így hidrogén-fluoriddal, sósavval, hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal, salétromsavval, kénsavval, foszfor-savval képzett sók; továbbá a szerves savakkal, így például alifás monokarbonsavakkal, így a hangyasavval, az ecetsavval, a trifluor-ecetsavval, a propionsavval és a vajsavval, az alifás-hidroxilsavakkal, így a tejsavval, a citrom-savval, a borkőssavval, a malonsavval, a dikarbonsavakkal, így a maleinsavval vagy a borostyánkőssavval, az aromás karbonsavakkal, így a benzoesavval, a para-klór-benzoesavval, a difenil-ecetsavval vagy trifenil-ecetsavval, az aromás hidroxilsavakkal, így az orto-hidroxi-benzoesavval, a para-hidroxi-benzoesavval,



az 1-hidroxi-naftalin-2-karbonsavval vagy a 3-hidroxi-naftalin-2-karbonsavval, és a szulfonsavakkal, így metán-szulfonsavval vagy benzol-szulfonsavval képzett sók. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható bázikus sói - ahol az (I) általános képletben R^3 jelentése hidrogénatom - a fémsók, különösen az alkálifém vagy az alkáli földfém sók, így a nátriumsók, a káliumsók, a magnéziumsók vagy kalciumsók és az ammóniával képzett sók, vagy a gyógyászatilag elfogadható szerves aminokkal vagy heterociklusos bázisokkal, így az etanol-aminokkal, a benzil-aminokkal vagy a piridinekkel képzett sók. A szóban forgó sókat adott esetben az (I) általános képletű szabad vegyületekből vagy az (I) általános képletű vegyületek más sóiból, ismert sóképzési eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására oly módon, hogy

- 1) (a) a (IV) általános képletű vegyületet,



ahol a képletben R^1 , R^2 , R^4 és R^5 szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott, dehidratáljuk; vagy

(b) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, amelyeknek képletében R^3 jelentése kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport, az (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamely sóját valamely megfelelő alkilezőszerrel reagáltatjuk; vagy



(c) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, melynek képletében R^2 jelentése valamely aralkil-csoport, amely az aril-gyűrűben alkil-szulfonil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-szulfonil-amino-csoporttal helyettesített - az (I) általános képletű vegyület valamely sóját, ahol a képletben R^2 jelentése aralkil-csoport, amely aminocsoporttal helyettesített, valamely alkil-szulfonil-haliddal vagy dialkil-amino-szulfonil-haliddal reagáltatjuk, vagy

(d) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sói előállítására, ahol a képletben R^2 jelentése valamely hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^2 jelentése alkenilcsoport, hidratáljuk; vagy

(e) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, amelyeknek képletében R^2 jelentése valamely alkil-karbonil-oxi-csoporttal helyettesített alkilcsoport, az (I) általános képletű vegyületet, melynek képletében R^2 jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, észterezzük; vagy

(f) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, melyeknek képletében R^2 jelentése aralkilcsoport, amely az aril-gyűrűben aminocsoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyület, ahol R^2 jelentése az aril-gyűrűben valamely acil-amino-csoporttal helyettesített aralkil-csoport, hidrolizáljuk; vagy

(g) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, melynek képletében R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy izokinolinil-csoport, amely hidroxilcsoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyületet, ahol R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy alkoxi-csoporttal különösen metoxi-csoporttal helyettesített izokinolinil-csoport, dezalkilezzük; vagy

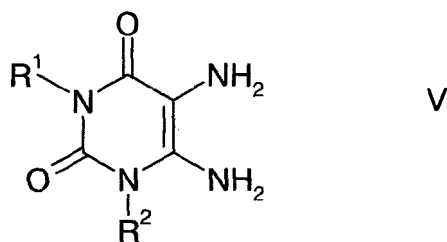


(h) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, melyeknek képletében R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy halogénatommal helyettesített izokinolinil-csoport, az (I) általános képletű vegyületet, ahol R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy izokinolinil-csoport - amely a gyűrűben helyettesítetlen, halogénezésre alkalmas szénatommal rendelkezik - halogénezzük; vagy

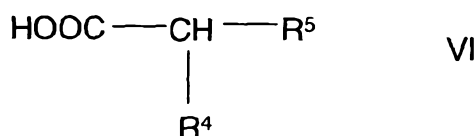
(i) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, ahol a képletben R^2 jelentése ciklo-propil-csoport, amely kívánt esetben alkilcsoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^2 jelentése alkenil-csoport, Simmons Smith ciklopropanizációs reakciónak vetjük alá; és

2) a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját kinyerjük.

Az (a) pontban leírt műveletet melegítéssel, vagy valamely szerves vagy szervetlen bázis felhasználással végzett reakcióval hajtjuk végre. A reakciót valamely szerves vagy szervetlen oldószerben, vagy víz/szerves oldószerkeverékben végezhetjük. A bázissal végzett reakciót adott esetben szobahőmérsékleten vagy kényelmesebben emelt hőmérsékleten végezhetjük. A reakciót előnyösen valamely vizes alkálifém hidroxid alkoholos oldatával történő kezeléssel, emelt hőmérsékleten, például a példákban leírt módon végezhetjük. A (IV) általános képletű vegyületek körébe tartozó vegyületek közül előnyösek azok, melyeknek képletében R^5 jelentése (II) vagy (III) általános képletű csoport. A (IV) általános képletű vegyületet adott esetben, úgy állítjuk elő, hogy az (V) általános képletű vegyületet

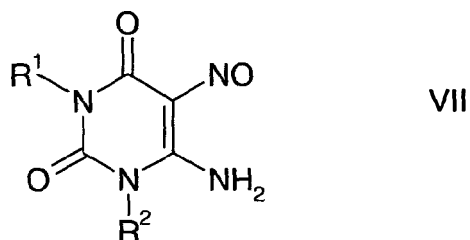


- ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott - valamely (VI) általános képletű vegyülettel vagy annak valamely amidképző származékával reagáltatjuk végre,



ahol a (VI) általános képletben R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadott. A reakciót oly módon hajtjuk végre, hogy a (VI) általános képletű karbonsavat valamely peptid kapcsolószerrel kezeljük és ily módon in situ, valamely aktivált észtert vagy vegyes anhidridet képzünk, majd azt az (V) általános képletű vegyülettel, valamely szerves, közelebbről dipoláris aprotikus vagy vegyes vizes/szerves oldószerben (például klór-szénhidrogénben) kezeljük. Az utóbbi kezelést adott esetben szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten végezhetjük, előnyösen a reakciót szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyösen a (VI) általános képletű savat valamely karbo-diimid-származékkal, hidroxibenzo-triazol jelenlétében kezeljük és kívánt esetben valamely bázist alkalmazunk, vagy a kezelést valamely benzo-triazolil-(trisz-dialkyl-amino)-oxi-foszfónium sóval végezzük. A kapott intermediert előnyösen az (V) általános képletű vegyülettel valamely dipoláris aprotikus oldószerben vagy klórozott szénhidrogén/víz oldószerkeletben kezeljük szobahőmérsékleten. A szóban forgó eljárást az példákban ismertetjük.

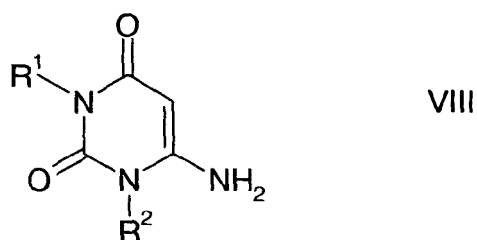
Az (V) általános képletű vegyületet oly módon állíthatjuk elő, hogy a (VII) általános képletű vegyületet



- ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott - redukáljuk.

A redukciót a szokásos módon eljárva, például a (VII) általános képletű vegyület valamely redukálószerrel valamely szerves vagy vizes oldószerben történő kezelésével hajtjuk végre. A reakciót szobahőmérsékleten vagy előnyösebben emelt hőmérsékleten végezhetjük. Redukálószerként előnyösen valamely alkálifém-ditionit sőt vizes közegben alkalmazunk vagy hidrogéngázt használunk nemes fém katalizátor jelenlétében. A nátrium-ditionittal vizes oldatban történő kezelést 80°C és 90°C közötti hőmérsékleten, különösen előnyösen végezhetjük.

A (VII) általános képletű vegyületeket adott esetben a (VIII) általános képletű vegyület,

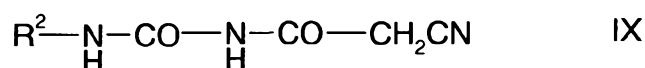


- ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott - nitrozálásával állíthatjuk elő, például valamely szerves vagy szervetlen nitrozálószerrel, valamely szerves vagy vizes, vagy szerves-vizes oldószerkeletben alkalmazva. A nitrozálást adott esetben ismert módon eljárva, szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten végezhetjük, előnyösen



valamely alkálifém nitritet, így nátrium-nitritet valamely sav, így ecetsav jelenlétében szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, vagy szobahőmérsékleten használva, előnyösen alkoholos vizes oldószerkelegyen, közelebbről vizes etanolban.

A (VIII) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (IX) általános képletű vegyületet,



ahol a képletben R^2 jelentése a fentiekben megadott, valamely szervetlen vagy szerves bázissal ciklizáljuk, majd abban az esetben, ha az R^1 szubsztituens jelentése kívánt esetben helyettesített alkilcsoport, valamely alkilezőszerrel végzünk reakciót. A ciklizációs reakciót adott esetben szokásos módon eljárva végezhetjük. Előnyösen a reakciót vizes, szerves vagy szerves-vizes oldószerkelegyen végezzük. A reakciót szobahőmérsékleten vagy előnyösebben emelt hőmérsékleten végezhetjük. Bázisként előnyösen valamely alkálifém hidroxidot, különösen nátrium-hidroxidot alkalmazhatunk, mely a vizes alkoholos oldószerkelegyen előnyösen lép reakcióba, a reakciót előnyösen emelt hőmérsékleten, közelebbről 80°C és 90°C közötti hőmérsékleten végezhetjük. A tetszés szerint elvégzett alkilezési műveletet ismert módon hajthatjuk végre, valamely szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében, például vizes, vagy szerves oldószerben vagy vizes-szerves oldószerkelegyen. Az alkilezést szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten vagy előnyösebben szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten végezhetjük. Alkilezőszerként előnyösen alkil-jodidokat vagy dialkil-szulfátokat használhatunk. Bázisként előnyösen alkifém-hidroxidokat vizes alkoholos oldószerkelegyen, különösen vizes etanolban használhatunk.

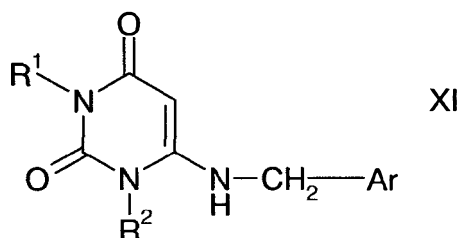
A (IX) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a (X) általános képletű vegyületet



valamely ciano-ecetsavval, vagy annak valamely amid képző származékával, így annak valamely észterével vagy savkloridjával reagáltatjuk, előnyösen a savat vagy annak etil-észterét használjuk. A reakciót adott esetben ismert módon hajthatjuk végre, például valamely szerves oldószerben, előnyösen valamely anhidridben, így ecetsav-anhidridben. A reakció hőmérséklete adott esetben szobahőmérséklet vagy előnyösebben valamely emelt hőmérséklet, közelebbről 65°C és 70°C közötti hőmérsékleti érték.

A (X) általános képletű vegyületet a szokásos módon eljárva állíthatjuk elő, például valamely R^2NCO általános képletű izocianátot vizes ammóniával vagy ammónia gázzal reagáltatva vagy oly módon, hogy az R^2NH_2 általános képletű amint metil-cianáttal, például a példákban leírt módon eljárva reagáltatjuk.

Azokat a (VIII) általános képletű vegyületeket, melyeknek képletében R^1 jelentése valamely kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport és R^2 jelentése a fentiekben megadottak szerint hidrogénatomtól eltérő, úgy állíthatjuk elő, hogy a (XI) általános képletű vegyületet,

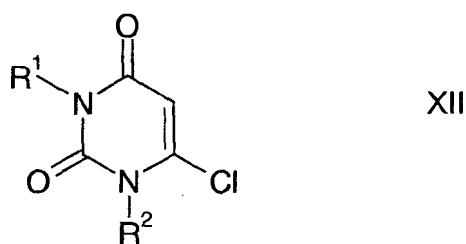


ahol a képletben

- R^1 jelentése kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport,
- R^2 jelentése a fentiekben megadottak szerint hidrogénatomtól eltérő, és
- Ar jelentése kívánt esetben 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal, előnyösen metoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport - hidrogenolizáljuk.

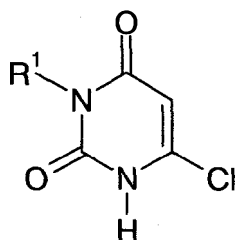
A hidrogenolízist adott esetben önmagában ismert módon, például hidrogéngázzal végezzük vagy valamely hidrogén forrás és fém katalizátor, így platina vagy előnyösen palládium katalizátor jelenlétében hajtjuk végre hajtjuk végre. A reakciót adott esetben valamely szerves oldószerben végezzük, és a reakció hőmérséklete szobahőmérséklet vagy emelt hőmérséklet. A hidrogenolízist előnyösen palládium-fekete/hangyasav keveréket használva végezzük, például oly módon ahogy azt a példákban ismertetjük.

A (XI) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a (XII) általános képletű vegyületet



- ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a (XI) általános képletű vegyület definíciójánál megadott - valamely $ArCH_2NH_2$ általános képletű vegyülettel - ahol a képletben Ar jelentése a fentiekben megadott - reagáltatjuk. A reakciót önmagában ismert módon eljárva ismertetjük, például valamely szerves oldószerben, előnyösen alkoholban, így n-butanolban, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten a továbbiakban ismertetett példákkal analóg módon eljárva végezhetjük.

A (XII) általános képletű vegyületet oly módon állíthatjuk elő, hogy a (XIII) általános képletű vegyületet



XIII

- ahol a képletben R^1 jelentése a (XI) általános képletű vegyület definíciójánál megadott - valamely R^2X általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol a képletben R^2 jelentése a (XI) általános képletű vegyület definíciójánál megadott és X jelentése halogénatom vagy hidroxilcsoport, és amennyiben X jelentése hidroxilcsoport, a reakciót valamely aktiváló reagens, előnyösen azo-dikarboxilát, így di-t-butyl-azo-dikarboxilát jelenlétében, valamely triaril-foszfin, így difenil-piridil-foszfin jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót adott esetben valamely szerves oldószerben, előnyösen éterben, így dioxánban végezhetjük. A reakció hőmérséklete adott esetben szobahőmérséklet alatti hőmérséklet vagy előnyösen szobahőmérséklet vagy valamely emelt hőmérséklet. A reakciót adott esetben a Mitsunobu, Synthesis 1981, 1, irodalmi helyen leírtak szerint végezhetjük vagy a jelen leírásban a továbbiakban ismertetett példák szerint eljárva hajtjuk végre. A (XIII) általános képletű vegyületek ismertek, vagy azokat önmagában ismert eljárásokat használva állíthatjuk elő.

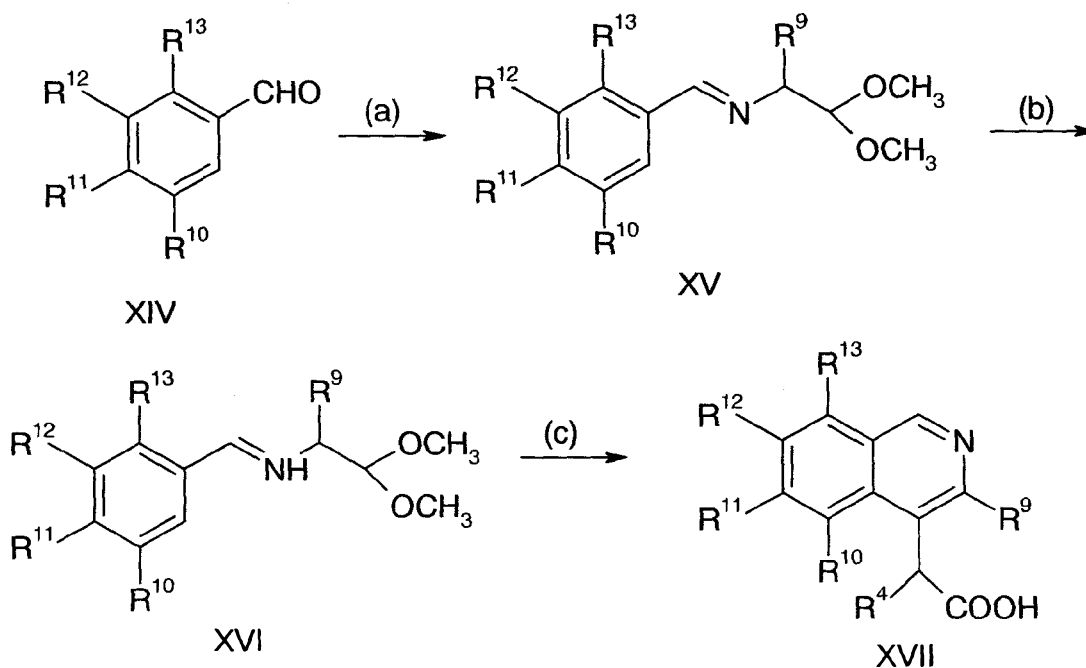
A (VI) általános képletű vegyületeket adott esetben például (i) benzaldehydből vagy helyettesített benzaldehydből állíthatjuk elő a Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 irodalmi helyen leírt eljárást használva, vagy (ii) kívánt esetben helyettesített N-védett-1,2-dihidro-izokinolint valamely 2-oxo-karbonsavval reagáltatva Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 irodalmi helyen leírt eljárást al-

kalmazva végezzük, kívánt esetben a kapott karbonsavat valamely metil-észterre alakíthatjuk, majd valamely alkálifém sót használunk az eljárás során a J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley, New York, 1992, 393-378. oldalak, irodalmi helyen leírtak szerint eljárva, vagy (iii) valamely kívánt esetben helyettesített kinolinból vagy izokinolinból indulunk ki és azt valamely hidrid redukálószerrel redukáljuk, majd a kapott vegyületet ismert eljárásokat alkalmazva, így a Minter et al, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2653 irodalmi helyen leírtak szerint eljárva 2-oxo-karbonsav-észterrel reagáltatjuk, vagy (iv) a (VI) általános képletű sav nitrogénatomot tartalmazó gyűrűjébe szubsztituenseket vezetünk, a Janin and Biagani, *Tetrahedron* 1993, 39, 10305 vagy Ford et al, *J. Med. Chem.* 1985, 28, 164 irodalmi helyeken leírt eljárásokat használva.

A (VI) általános képletű vegyületek körébe tartozó bizonyos előnyös vegyületeket az (i) - (ix) reakcióvázlatok szerint állíthatjuk elő.

(i) az (i) reakcióvázlat szerint eljárva,

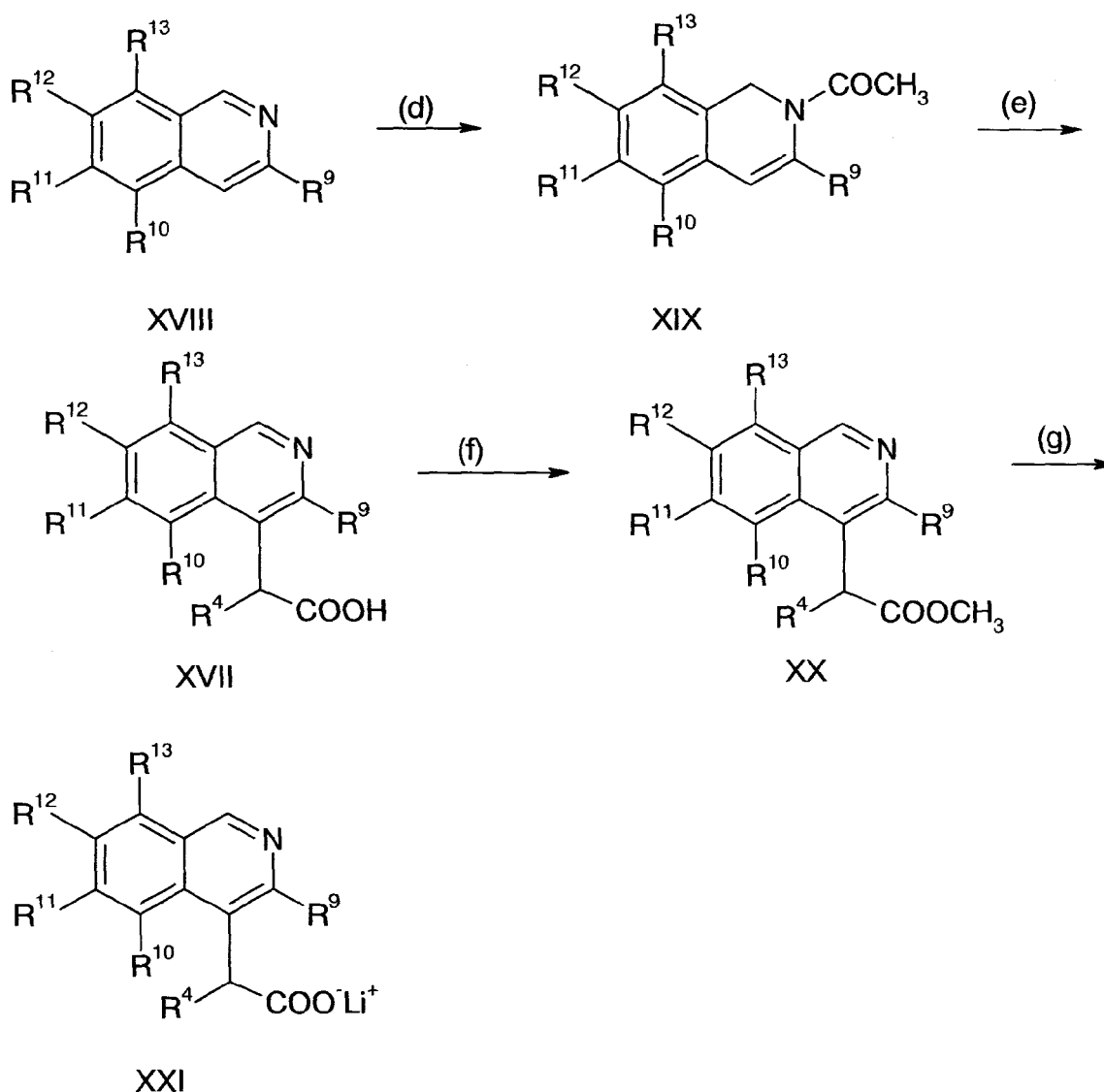
(i) reakcióvázlat



- ahol a képletekben R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott, az (a) - (c) műveleteket önmagában ismert módon eljárva végezhetjük, például a Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 irodalmi helyen leírt eljárást használva, vagy a példában leírtakkal analóg módon járunk el;

(ii) a (ii) reakcióvázlat szerint eljárva,

(ii) reakcióvázlat

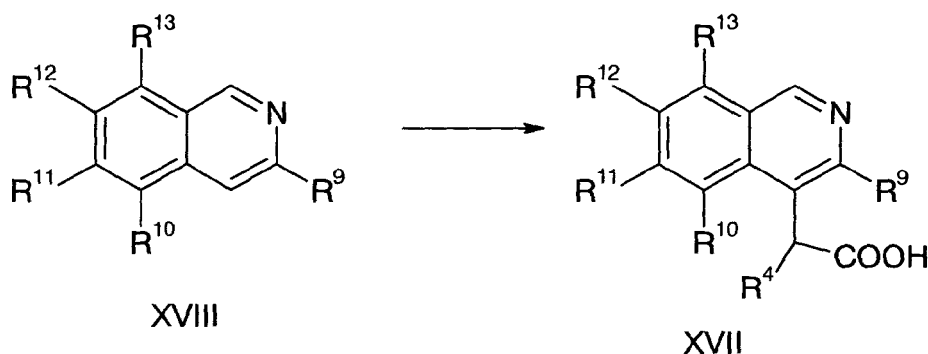


- ahol a képletekben R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott, a (d) - (g) műveleteket önmagában ismert módon hajthatjuk végre, például a (d) művelet során a Katayama et al, Chem. Pharm. Bull, 1980, 28, 2226 irodalmi he-

lyen leírt eljárást használhatjuk, az (e) műveletben Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 irodalmi helyen leírt eljárást használhatjuk, és az (f) és (g) műveletekben J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Wiley, New York, 1992, 393-378. oldalak, irodalmi helyen leírt eljárásokat alkalmazhatjuk vagy a jelen leírásban bemutatott példákkal analóg módon járunk el;

(iii) a (iii) reakcióvázlat szerint eljárva,

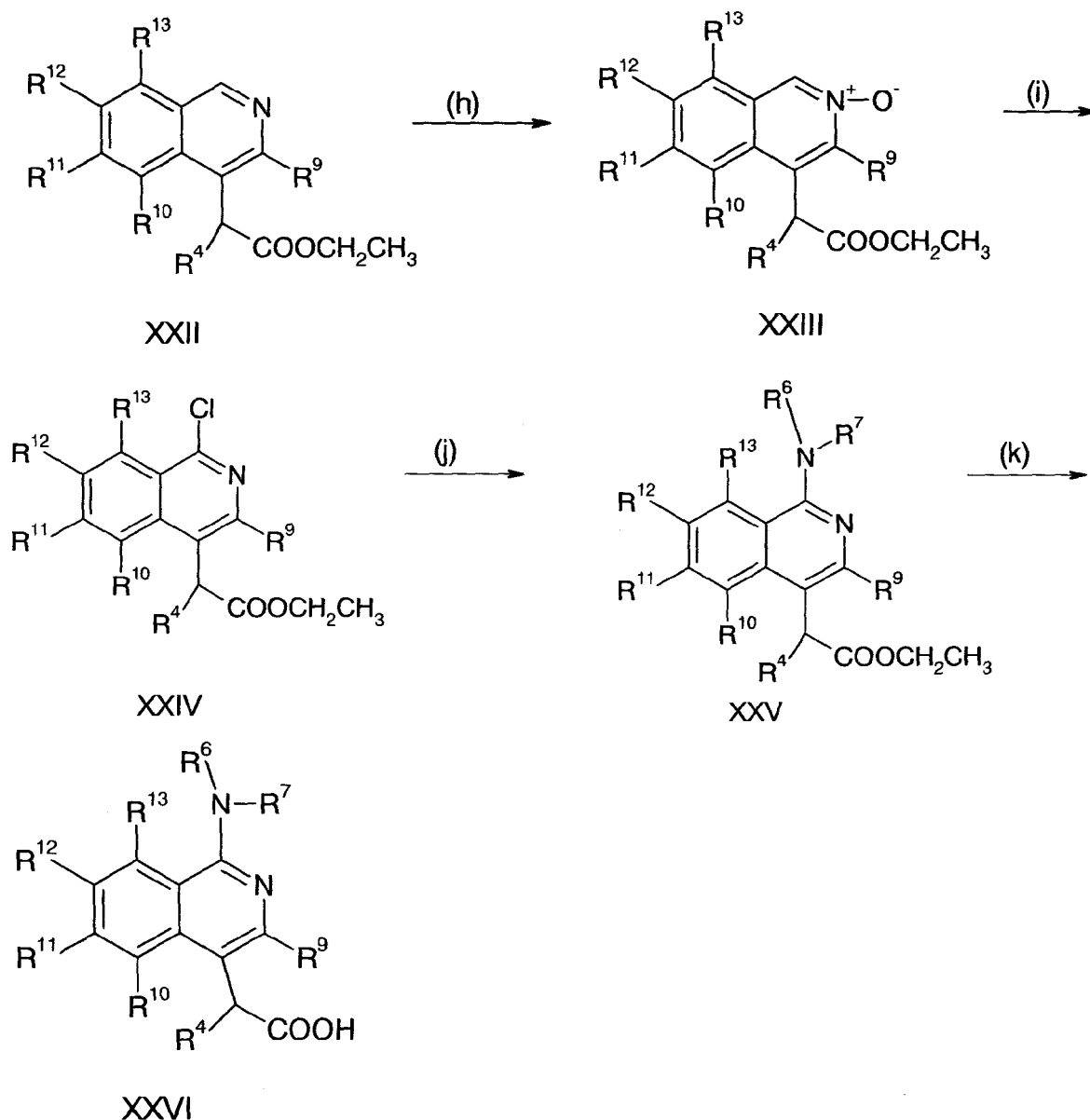
(iii) reakcióvázlat



például a (XVIII) általános képletű vegyületet valamely hidrid redukálószerrel kezeljük, majd a kapott terméket valamely 2-oxo-karbonsav-észterrel reagáltatjuk a Minter et al, J. Org. Chem. 1988, 53, 2653 irodalmi helyen leírtak szerinti eljárást felhasználva vagy a jelen leírásban bemutatott példákkal analóg módon járunk el;

(iv) az olyan (VI) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R⁵ jelentése valamely az 1-helyzetben helyettesített 4-izokinolinil-csoport a (iv) reakcióvázlatban leírtakat valósítjuk meg,

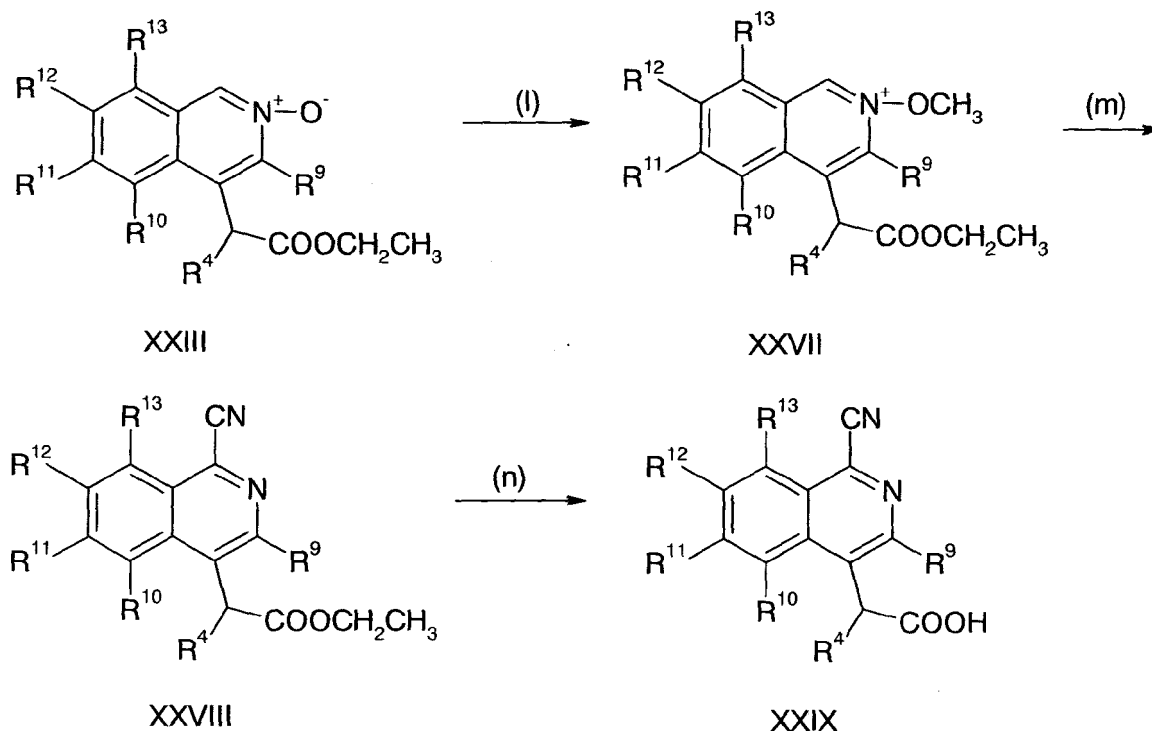
(iv) reakcióvázlat



ahol a képletekben R^4 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott. A (h) - (k) műveleteket önmagában ismert módon végezzük, például a (h) - (j) műveleteket a Janin és Biagni, Tetrahedron, 1993, 39, 10305 irodalmi helyen leírt eljárást alkalmazva végezzük, és a (k) művelet során a J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, New York, 1992, 378. oldal irodalmi helyen leírtakat valósítjuk meg, vagy a jelen leírásban bemutatott példákkal analóg módon járunk el;

(v) az olyan (VI) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek képletében R^5 jelentése olyan (III) általános képletű izokinolinil-csoport, melynek képletében R^8 jelentése cianocsoport, az (v) reakcióvázlat szerint járunk el,

(v) reakcióvázlat

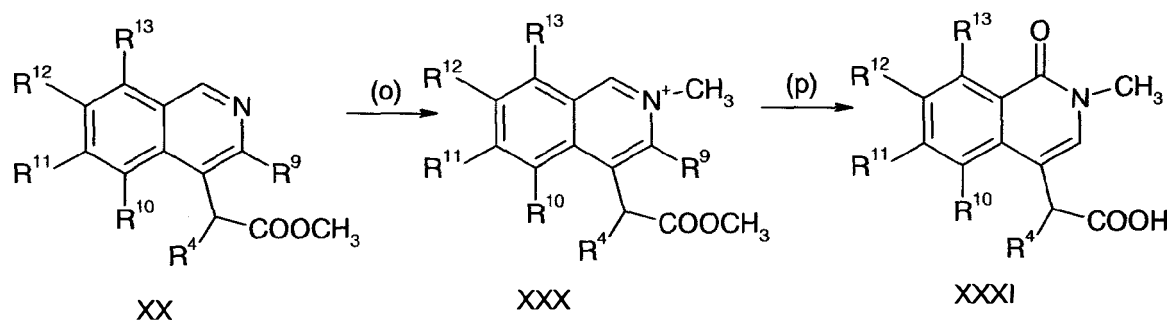


ahol a képletekben R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott.

Az (l) - (n) műveleteket önmagában ismert módon végezzük, például az (l) és (m) műveleteket a Ford et al, J. Med. Chem., 1985, 28, 164 irodalmi helyen leírtak szerinti eljárást alkalmazva hajtjuk végre, és az (n) műveletet a J. March, op.cit., 378. oldal irodalmi helyen leírtakat megvalósítva végezzük;

(vi) az olyan (VI) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek képletében R^5 jelentése valamely oxo-dihidro-izokinolinil-csoport, a (vi) reakcióvázlatban leírtakat hajtjuk végre,

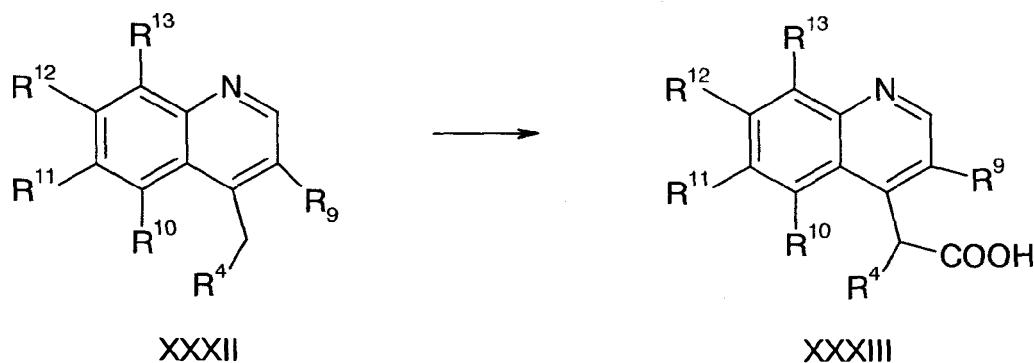
(vi) reakcióvázlat



ahol a képletben R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott. Az (o) és (p) műveleteket adott esetben önmagában ismert módon végezzük, például Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1988, 321, 767 irodalmi helyen leírtak szerinti eljárást megvalósítva vagy a jelen leírásban bemutatott példákkal analóg módon járunk el;

(vii) az olyan (VI) általános képletű vegyületek előállítására, melynek képletében R^5 jelentése valamely kinolinil-csoport, a (vii) reakcióvázlatban leírtakat hajtjuk végre,

(vii) reakcióvázlat

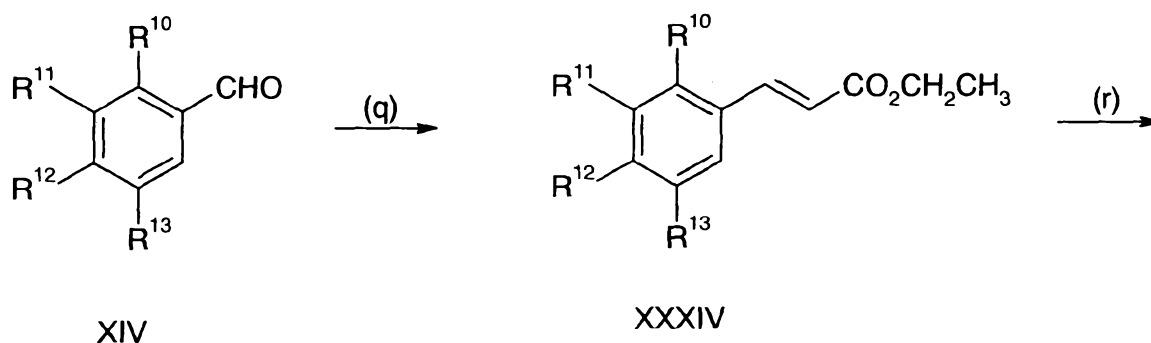


ahol a képletben R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott, és a reakciót önmagában ismert módon végezzük, például valamely erős bázissal, előnyösen alkálifém-dialkil-amiddal, így lítium-diizopropil-amiddal történt kezelés útján, majd a reakciót szén-dioxiddal történő kezeléssel folytatjuk, például a

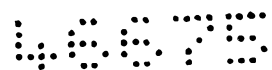
Brown és Curless, Tetrahedron Lett., 1986, 27, 6005 irodalmi helyen leírt eljárást felhasználva, vagy a jelen leírásban bemutatott példák szerint járunk el;

(viii) az olyan (VI) általános képletű vegyületek előállítására, melynek képletében R^5 jelentése 4-izokinolinil-csoport, a (viii) reakcióvázlatban leírtak szerint járunk el,

(viii) reakcióvázlat



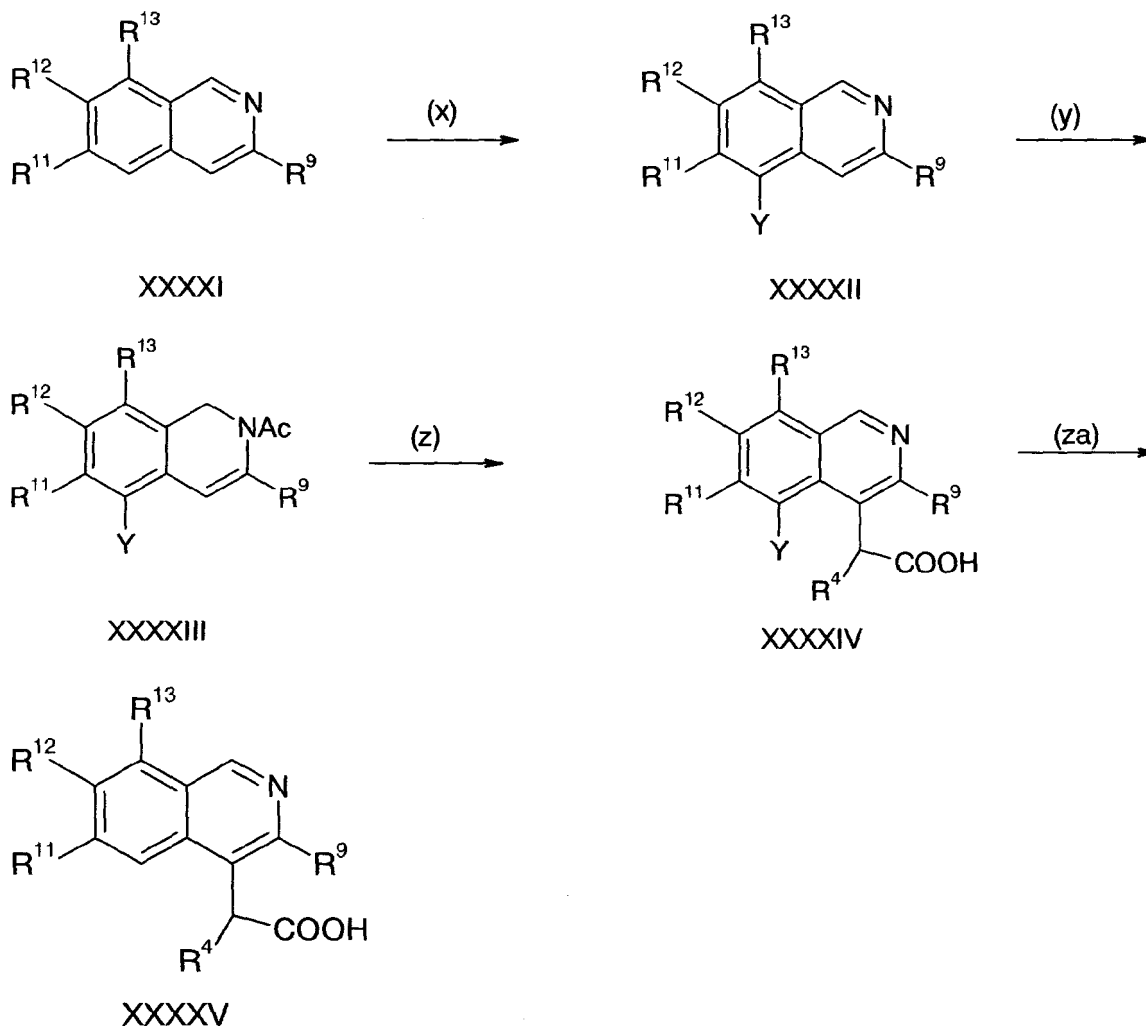
ahol a képletekben R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott. A (q) - (w) műveleteket önmagában ismert módon hajtjuk végre; például a (q) műveletet oly módon végezzük, hogy karboxi-etil-triaril-foszfónium-iliddel történő, előnyösen karboxi-etil-trifenil-foszfónium-iliddel történő kezelést végzünk valamely szerves oldószerben, előnyösen éterben vagy szénhidrogénben, különösen előnyösen toluolban, a kezelést szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, szobahőmérsékleten, emelt hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezve; az (r) műveletet nitrometánban valamely szervetlen vagy előnyösen amin bázis, különösen előnyösen tetrametil-guanidin jelenlétében végezzük, például valamely oldószer jelenlétében, vagy előnyösen a reakciót oldószer nélkül szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy előnyösen emelt hőmérsékleten, közelebből 60°C és 80°C közötti hőmérséklet értéken hajtjuk végre; az (s) művelet során a kezelést valamely redukálószerrel, előnyösen ón(II)só alkalmazásával végezzük, különösen előnyösen ón(II)klorid-hidrátot alkalmazunk, valamely vizes,



vagy előnyösen szerves oldószerben, még előnyösebben alkoholban, így etanolban, szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy előnyösen emelt hőmérsékleten, közelebbről reflux hőmérsékleten; a (t) művelet során a kezelést valamely acid-haliddal vagy anhidriddel végezzük, előnyösen az R^8COOH általános képletű sav-kloridját használjuk, emelt hőmérsékleten vagy előnyösen szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten, közelebből $0^\circ C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, vizes közegben, vagy előnyösen szerves oldószerben, különösen előnyösen klórozott oldószerben, így diklór-metánban, előnyösen valamely bázis, különösen valamely amin, például trietil-amin jelenlétében; az (u) művelet során a kezelést foszfor (V)-haliddal vagy oxi-haliddal végezzük, előnyösen foszfor-pentakloridot vagy foszfor-oxi-kloridot alkalmazunk, az eljárást előnyösen valamely szerves oldószerben, így valamely szénhidrogénben vagy nitrilben, előnyösen acetonitrilben, előnyösen szobahőmérsékleten vagy előnyösebben emelt hőmérsékleten, közelebből reflux hőmérsékleten végezzük; a (v) művelet során a kezelést valamely nemes fémmel, előnyösen palládiummal (katalizátorral), előnyösen valamely szerves oldószerben, különösen előnyösen valamely szénhidrogénben, így dikalinban, előnyösen emelt hőmérsékleten, közelebből reflux hőmérsékleten végezzük; a (w) művelet során a kezelést valamely alkálifém-hidroxiddal, előnyösen lítium- vagy nátrium-hidroxiddal, valamely szerves oldószerben, vízben vagy szerves-vizes oldószerkeletben, előnyösen THF-víz elegyben végezzük, szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, emelt hőmérsékleten vagy előnyösen szobahőmérsékleten; a (q) - (w) műveletek specifikus módszereit a példákban mutatjuk be;

(ix) a (ix) reakcióvázlat szerint eljárva,

(ix) reakcióvázlat



ahol a képletekben R^9 , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése a fentiekben megadott és Ac jelentése valamely acilcsoport, Y jelentése halogénatom, az (x) - (za) műveleteket valósítjuk meg önmagában ismert módon eljárva, például az (x) művelet során a reakciót valamely halogénezőszerezrel, például elemi brómmal vagy N-haloszukcinimiddel, előnyösen N-klór-szukcinimiddel, közelebbről a J. March, op.cit., 531. oldal irodalmi helyen leírtak szerint végezzük; az (y) művelet során redukálószerrel, például fém-hidriddel valamely acilezőszer jelenlétében, közelebbről ecetsav-anhidrid jelenlétében végzett reakciót a Katayama et al, op.cit

irodalmi helyen leírtak szerint végezzük; a (z) műveletben leírt reakció során az eljárás megvalósítására 2-oxo-karbonsavat, előnyösen glikolinsavat alkalmazunk, valamely ásványi sav jelenlétében a Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 irodalmi helyen leírtak szerint eljárva; és a (za) művelet során a redukálószerrel történő kezelést a J. March et al, op.cit, 566. oldal irodalmi helyen leírtak szerint végezzük; vagy a jelen leírásban bemutatott példákkal analóg módon járunk el.

Az (V) általános képletű vegyületek körébe tartozó bizonyos vegyületek újak, beleértve ezekbe a jelen leírásban, a továbbiakban ismertetett 1-10. intermediereket is. A (VI) általános képletű vegyületek körébe tartozó bizonyos vegyületek szintén újak, beleértve ezekbe a jelen leírásban ismertetett 20-48. intermediereket is.

A (b) eljárásváltozat szerinti reakciót önmagában ismert módon hajthatjuk végre, például az (I) általános képletű vegyületeket, melyek képletében R^3 jelentése hidrogénatom, valamely megfelelő alkilezőszerrel, előnyösen valamely alkil-jodiddal vagy dialkil-szulfáttal, így valamely R^3I vagy $(R^3)_2SO_4$ általános képletű vegyülettel - ahol a képletben R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - reagáltatjuk. A reakciót adott esetben valamely szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében, például vízben, szerves oldószerben, vagy víz-szerves oldószerkeletben hajtjuk végre. Az alkilezést adott esetben szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, vagy előnyösebben szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten végezzük. Bázisként előnyösen alkálifém-karbonátokat alkalmazunk. Oldószerként előnyösen szerves, dipoláris, aprotikus oldószert, különösen előnyösen N,N-dimetilformamidot használunk.

A (c) eljárásváltozat szerint eljárva ismert szulfonilezési eljárásokat használhatunk, például valamely szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében, előnyö-

sen tercier szerves bázist, így piridint alkalmazva. A reakció hőmérséklete adott esetben szobahőmérséklet alatti hőmérséklet, előnyösen szobahőmérséklet vagy előnyösebben emelt hőmérséklet. Az előnyös eljárási módokat a jelen leírásban bemutatott példákon keresztül mutatjuk be.

A (d) eljárásváltozatot önmagában ismert módon állítjuk végre, például oly módon, hogy azokat (I) általános képletű vegyületeket, melyek képletében R^2 jelentése alkenilcsoport, valamely hidroborálószerrel kezeljük, majd a kapott terméket oxidatív körülmények között bázikus feldolgozásnak vetjük alá. A hidroborációt adott esetben szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten vagy előnyösebben szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten végezzük. Előnyösen hidroborálószerként dialkil-boránokat, így 9-bór-biciklo[2.2.0]nonánt alkalmazunk, melyek reflux körülmények között előnyösen reagálnak. Az oxidatív feldolgozási műveletet előnyösen hidrogén-peroxid és valamely alkálifém-hidroxid felhasználásával, előnyösen nátrium-hidroxid alkalmazásával végezzük. A feldolgozási művelet hőmérséklete 40°C és 60°C közötti érték.

Az (e) eljárásváltozatokat a szokásos észterifikációs eljárásokat megvalósítva végezzük, például azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyek képletében R^2 jelentése hidroxilcsoport, valamely karbonsavval vagy annak halidjával, előnyösen valamely sav-kloridjával reagáltatjuk, valamely szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében, szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet vagy emelt hőmérsékleten, közelebbről 40°C és 60°C közötti értéken. Előnyösen bázisként szerves tercier bázisokat, így például piridint használunk.

Az (f) eljárásváltozatot adott esetben önmagában ismert eljárásokat használva valósíthatjuk meg, az acil-amino vegyületnek amino vegyületté történő ala-

kítása céljából, például oly módon eljárva, hogy valamely ásványi savval, így kén-savval, vagy előnyösen sósavval, történő kezelést végzünk. A reakciót előnyösen valamely vizes-szerves oldószerkeletben, így vizes etanolban végezzük. A reakció hőmérséklete általában szobahőmérséklet, előnyösen emelt hőmérséklet, különösen előnyösen reflux hőmérsékleti érték.

A (g) eljárásváltozat szerint ismert dezalkilizációs módszerek felhasználásával járunk el, közelebbről hidrogén-bromidot vagy hidrogén-jodidot használunk, a reakciót rendszerint emelt hőmérsékleten végezve, előnyösen mint azt a jelen leírásban ismertetett példákban bemutatjuk a reakciót emelt hőmérsékleten tömény hidrogén-bromid jelenlétében hajtjuk végre.

A (h) eljárásváltozat szerint ismert halogénezési eljárásokat alkalmazunk, például elemi brómmal vagy klórral valamely oldószerben, így ecetsavban hajtjuk végre a reakciót. A reakciót általában szobahőmérsékleten, például a jelen leírásban ismertetett példákban leírtak szerint végezzük.

Az (i) eljárásváltozat szerint ismert eljárásokat alkalmazunk a Simmons Smith reakcióban, közelebbről a reakciót dietil-cinkkel és klór-jód-metánnal végezzük. A reakciót rendszerint valamely szerves oldószerben, előnyösen valamely halogénezett szénhidrogénben. Előnyösen szobahőmérsékleten, például a példákban ismertetett eljárások szerint hajtjuk végre.

Az (l) általános képletű találmány szerinti vegyületek szabad formáit, azok sóivá alakíthatjuk és vice versa, a szokásos módon eljárva. A találmány szerinti szabad vegyületeket vagy azok sóit, azok hidrátjai vagy szolvátjai formájában állíthatjuk elő, mely formák a kristályosítás során használt oldószereket foglalják magukba. Az (l) általános képletű vegyületeket vagy azok só formáit a reakcióelegyből a szokásos módon eljárva különítjük el. Az izomer keverékeket az adott

izomerekké, például enantiomerekké választhatjuk szét a szokásos módon eljárva például frakcionált kristályosítást alkalmazva.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szabad vagy gyógyászatilag elfogadható só formáit a jelen leírásban alternatív megnevezésként, mint a találmány szerinti szereket, melyek gyógyszerként alkalmazhatók, is definiáljuk. Közelebbről a szóban forgó találmány szerinti vegyületek a ciklikus guanozin-3',5'-monofoszfát-foszfo-diészteráz (cGMP PDEs), különösen a PDE5 inhibitorai. A találmány szerinti szerek szelektív PDE5 inhibitorok, közelebbről nagyon jó szelektivitást mutatnak a PDE5 gátlással szemben a más foszfodiészterázokat, különösen a PDE1-hez és a PDE6-hoz viszonyítva, és csekély mellékhatással rendelkeznek. A találmány szerinti szerek továbbá megfelelő hatásidővel rendelkeznek, és számos vegyület közülük azonnali gyors hatást mutat. A találmány szerinti vegyületek gátlási tulajdonságait a következő teszt eljárással mutatjuk be:

PDE5 vizsgálat: a teszt vegyület 10 mmolos DMSO-ban elkészített oldatát 20 térfogat%-os vizes DMSO oldattal 100-szorosra hígítjuk és ily módon eljárva 100 μ molos törzsoldatot kapunk, melyet vizes 20 térfogat% DMSO oldattal tovább hígítunk, és így tíz oldatot kapunk 10 μ mol-tól 0,00051 μ mol-os koncentrációkkal. A szóban forgó oldatot 10 μ l-jeit 96-lyukú Optiplat mikrotitre lemez (Packard) kiválasztott lyukjaiba vezetjük. A teljes kötés meghatározása céljából 10 μ l vizes 20 térfogat%-os DMSO oldatot vezetünk a többi kiválasztott lyukba. A nem-specifikus kötés meghatározása céljából sildenafil 100%-os DMSO-ban elkészített 10 mmolos oldatát vizes 20 térfogat%-os DMSO eleggyel 20-szorosára hígítjuk és a kapott oldat 10 μ l-jét az Optiplat lemez további kiválasztott lyukjaiba ve-



zetjük. Valamennyi lyukba, amelyek a teszt vegyület oldatát, vizes DMSO-t vagy sildenafil oldatot tartalmaznak, 80 μ l Assay Mix elegyet adagolunk, melyet PDE teszt puffer (2 ml), és szarvasmarha szérum albumin vizes oldata (BSA), - mely 5 mg BSA/ml-t (2 ml), cGMP nátrium só 75 μ molos oldatának 0,2 ml-jét, 3H-cGMP-t (Amersham, 10 μ l) és 11,8 ml desztillált vizet foglal magába - elkeverésével állítunk elő. (A PDE teszt puffert oly módon állítjuk elő, hogy 7,56 g Tris-bázist 800 ml vízben oldunk és az oldathoz 1 molos vizes magnézium-kloridot 10,325 ml mennyiségben és 0,5 molos EDTA-t 4,25 ml mennyiségben adagolunk, majd a kapott oldat pH értékét 1n sósavval pH=7,5 értékre állítjuk, és az oldat térfogatát vízzel 1 literre egészítjük ki.) Humán PDE5 oldatát (11 μ l) - amelyet humán vérlemezkékből tisztítva állítunk elő - (amely 0,017 egység PDE5-öt tartalmaz milliliterenként, ahol 1 egység 1,0 μ mol 3',5'-ciklikus GMP-t 1 perc alatt hidrolizál 5'-GMP-vé 37°C hőmérsékleten, pH=7,5 értéken) - 20 mmolos Hepes pufferben, pH=7,4 értéken készítjük, mely puffer 100 mmol nátrium-kloridot, 10 térfogat% glicerint, 1 mmol benzamidot és 2 mmol ditio-terietolt tartalmaz, Enzim Pufferrel 200-szorosára hígítjuk, mely puffert oly módon állítjuk elő, hogy 2 ml 0,5 molos EDTA-t 1,21 g Tris-bázis 800 ml vízben elkészített oldatához adjuk, és az oldat pH értékét 1n sósavval pH=7,5 állítjuk, és az oldat térfogatát vízzel 1 literre egészítjük ki. A hígított PDE5 10 μ l térfogatú oldatát valamennyi, a teszt vegyületet, a vizes DMSO-t vagy sildenafil oldatot tartalmazó lyukakba vezetjük. A lemezt szobahőmérsékleten 1 órán keresztül inkubáljuk. Ezután 500 mg PDE ittrium-szilikát SPA gyöngyszemek (Amersham) 28 ml vízben elkészített szuszpenziójából 50 μ l mennyiségeket a lemez egyes lyukjaiba átvezetünk, és a lemezt további 20 percen keresztül inkubáljuk, majd azt Top Seal-S (Packard) felhasználásával a



gyártó instrukcióinak megfelelően zárjuk. A kapott szcintillációkat Canberra Packard Top Count (1 perc/lyuk) felhasználásával számoljuk, és így a gyöngyszemekhez kötődő PDE5 gátlásának, mértékét meghatározzuk. Az a teszt vegyület koncentráció, amelynél a gyöngyszemekhez kötődő PDE5 gátlás 50% (IC_{50}) a koncentráció/gátlási görbéből a szokásos módon határozható meg.

Az alábbiakban ismertetett vegyületek IC_{50} értéke rendre $0,0005 \mu m$ - $10 \mu m$ a fenti vizsgálatok szerint. A 7., 10., 15., 35., 45., 49., 55., 60., 68. és 70. vegyületek IC_{50} értékeit például rendre a fenti vizsgálat szerint meghatározva $0,007 \mu m$, $0,01 \mu m$, $0,006 \mu m$, $0,010 \mu m$, $0,002 \mu m$, $0,0037 \mu m$, $0,0055 \mu m$, $0,0028 \mu m$, $0,007 \mu m$ és $0,009 \mu m$.

A PDE5 gátlás vonatkozásában a találmány szerinti szerek olyan állapotok kezelésére használhatók, melyeket a PDE5 befolyásol. A találmány szerinti kezelési módok adott esetben szimptomatikusak vagy profilaktikusak.

Fentieknek megfelelően a találmány szerinti szerek szexuális rendellenességek, beleértve a merevedési zavarokat és a női szexuális rendellenességeket, az időelőtti vajúadás, a menstruációs zavarok, a jóindulatú prosztata hyperplasia, a hólyagelzáródás, az inkontinencia, a stabil, a nem-stabil és a változó (Prinzmetal) angina, a magas vérnyomás, a tüdő magas vérnyomás, a pangásos szívbetegség, az atherosclerosis, a csökkent véredény tágulási állapotok, közelebbről a post-percutan transzluminális koronáriás érplasztika, a perifériás érbetegségek, a bronchitis, az asztma, az allergiás rhinitis, a glaucoma, a fülzúgás, a bélmozgás rendellenességeivel jellemezhető betegségek, így az irritációs bélszindróma, a pre-eclampsia, a Kawasaki szindróma, a nitrát-tolerancia, a multiplex szklerózis, a perifériás deabetikus neuropathia, a stroke, az Alzheimer kór, az akut légzési

elégtelenség, a psoriasis, a bőr nekrózis, a rák, a metastasis, az alopecia, az előreugró nyelőcső, a végbélrepedés és a hypoxiás érszűkület kezelésére használhatók.

A találmány szerinti szerek különösen a szexuális rendellenességek, közelebbről a merevedési zavarok kezelésére használhatók.

A továbbiakban leírtakkal összhangban a találmány tárgya továbbá eljárás a PDE5 közvetítette állapotok kezelésére, például a jelen leírásban leírt állapotok befolyásolására, különösen a szexuális rendellenességek, közelebbről a merevedési zavarok kezelésére oly módon, hogy a betegnek szükség szerint hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk. A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóinak gyógyszerként történő alkalmazása a PDE5 közvetítette állapotok kezelésére, például a fentiekben leírt betegségek, közelebbről a szexuális rendellenesség, különösen a merevedési zavarok kezelésére.

A találmány szerinti szereket adott esetben valamely megfelelő módon, így orálisan, például tablettá, kapszula, oldat vagy szuszpenzió formájában; parenterálisan, például intravénásan, intrakavernozálisan, intramuszkulárisan vagy szubkután; intranazálisan, például aeroszol vagy vizes diszperzió formájában; inhaláció útján, például aeroszol formájában, vagy vizes diszperziós aeroszol, vagy száraz por formájában; fogínyen keresztül vagy szublinguálisan, például tablettá vagy pasztilla formájában; topikálisan a bőr felületén alkalmazva krém vagy habok formájában; továbbá rektálisan, például végbélkúpok formájában, adhatjuk.



A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületet szabad vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója formájában kívánt esetben valamely gyógyászatilag elfogadható hígító- vagy vivőanyaggal együtt tartalmazza. A szóban forgó gyógyszerkészítményt, a szokásos vivőanyagokat és az ismert galenikusi technikákat alkalmazva állíthatjuk elő. Ilyen készítmények az orális dózis formák, adott esetben a tabletták és kapszulák. Az inhalációra alkalmas gyógyszerkészítmények egyebek között az aeroszol és más permetezhető készítmények, vagy száraz por készítmények. A topikális adagolásra alkalmas készítmények a bőrre vihető krémek, a habok vagy a gélek.

A találmány szerinti szerek adott esetben más PDE5 inhibitorokkal vagy más, a szexuális rendellenességek, különösen a merevedési zavarok kezelésére alkalmas szerekkel kombinációban használhatók, közelebbről ilyenek az adrenerg receptor antagonisták, mint a pentolamin-metán-szulfonát, a dopamin D2 agonisták, így a apomorfin vagy az NO donorok, mint az L-arginin. A találmány szerinti szereket valamely ko-terápiás szerrel keverve vihetjük az adott gyógyszerkészítménybe, vagy azt adott esetben külön-külön szimultán vagy a ko-terápiás szer adagolása után adhatjuk.

Találmányunkat a következő példákon keresztül mutatjuk be.

Az (V) általános képletű intermediereket az alábbiak szerint állítjuk elő:

1. intermedier előállítása

211 g (2,97 mol) metallil-amint 250 ml tömény sósav 1,9 liter vízben elkészített oldatához adunk, majd az oldathoz részletekben 240 g (2,97 mol) kálium-cianátot adunk. A reakcióelegyet ezután 2 órán keresztül 80°C hőmérsékleten melegítjük, lehűtjük, majd csökkentett nyomáson történő bepárlás után 244,5 g (2-metil-allil)-karbamidot kapunk, olvadáspont: 114-115°C. Ezután 268 g (2,35

mol) karbamidot adunk 220 g (2,59 mol) cián-ecetsav 536 ml ecetsav-anhidridben elkészített oldatához, és a reakcióelegyet 70°C hőmérsékleten 1 órán keresztül melegítjük, majd 0°C hőmérsékletre hűtjük és éterrel hígítjuk. A kapott szilárd csapadékot szűrőssel elkülönítjük és éterrel mossuk, majd 2,2 liter vízzel szuszpendáljuk és 75°C hőmérsékletre melegítjük. Ezután 2 molos vizes nátrium-hidroxid oldatot adagolunk részletekben 30 perc leforgása alatt oly módon, hogy a pH értékét 8 és 9,5 közötti értéken tartjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 12 ml ecetsavval kezeljük, majd az elegyet 10°C hőmérsékletre hűtjük és a kivált szilárd terméket szűrőssel elkülönítjük, hideg vízzel mossuk, és szárítás után 6-amino-1-(2-metil-allil)-1H-pirimidin-2,4-diont kapunk, olvadáspont: 267-269°C. Ezután 253 g (1,40 mol) uracilt adunk 123 g (3,07 mol) nátrium-hidroxid 2,5 liter vízben elkészített oldatához, majd az exoterm reakció útján felmelegedett reakcióelegyet 20°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután részletenként 1 óra leforgása alatt 196 ml (2,06 mol) dimetil-szulfátot adagolunk. Miután az elegyet 1 napon keresztül állni hagyjuk azt 5°C hőmérsékletre hűtjük, és a kivált szilárd terméket szűrőssel elkülönítve 6-amino-3-metil-1-(2-metil-allil)-1H-pirimidin-2,4-dionhoz jutunk, olvadáspont: 162-163°C. Ezután 165 g (0,85 mol) metil-uracilt 1,55 liter vízben és 72 ml tömény sósavban szuszpendálunk. 58,4 g (0,85 mol) nátrium-nitrit 117 ml vízben elkészített elegyét adjuk cseppenként 30 perc leforgása alatt a reakcióelegyhez, és az elegyet 20°C hőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük. A kivált szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, egymásutánban vízzel majd metanollal és éterrel mossuk, és ily módon eljárva 6-amino-3-metil-1-(2-metil-allil)-5-nitrozo-1H-pirimidin-2,4-dionhoz jutunk, olvadáspont: 213°C (bomlik). 190 g (0,85 mol) nitrozo-uracilt ezután 950 ml vízben szuszpendálunk, a szuszpenziót 85°C hőmérsékletre melegítjük, és ahhoz részletekben 347,2 g



(1,69 mol) 85%-os nátrium-ditionitot adunk. Szobahőmérsékletről történő hűtés után a szilárd terméket szűrőssel elkülönítjük és így 5,6-diamino-3-metil-1-(2-metil-allil)-1H-pirimidin-2,4-dionhoz jutunk, olvadáspont: 152-153°C.

2. intermedier előállítása

Az 1. intermedier előállítása során leírt általános eljárást használva (3-nitro-benzil)-karbamidot [J. Med. Chem. 1996, 39, 1924] 6-amino-3-metil-1-(3-nitro-benzil)-1H-pirimidin-2,4-dionná alakítunk [M-H]⁻ 275. 4,88 g (17,7 mmol) szóban forgó vegyület és 0,484 g 10%-os palládium/szén katalizátor 200 ml etanolban elkészített szuszpenzióját 1,5 órán keresztül 1 atmoszféra nyomáson hidrogénezzük. A reakció keveréket ezután celite szűrőn keresztül szűrjük és a szűrlet csökkentett nyomáson történő bepárlása után 6-amino-1-(3-amino-benzil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion-ecetsav sót kapunk [M-H]⁻ 245. Ezután 1,85 ml (19,57 mmol) ecetsav-anhidridet adunk 0°C hőmérsékletre hűtött 5,01 g (16,35 mmol) 6-amino-1-(3-amino-benzil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion-ecetsav só 50 ml pirimidinben elkészített szuszpenziójához. A kapott elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 6 órán keresztül keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A párlási maradékot vízzel hígítjuk és a szilárd terméket szűrőssel elkülönítjük, szárítjuk és ily módon eljárva N-[3-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil)-fenil]-acetamidhoz jutunk.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ: 2.00 (s 3H), 3.09 (s 3H), 4.72 (s 1H), 5.02 (s 2H), 6.75 (s 2H), 6.88 (d J 6 1H), 7.25 (t J 6 1H), 7.30 (s 1H), 7.55 (d J 6 1H).

Az 1. intermedier előállítása során leírtakkal azonos eljárást használva a kapott vegyületet N-[3-(5,6-diamino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil)-fenil]-acetamiddá alakítjuk [MH]⁺ 304.

3. intermedier előállítása

Az 1. intermedier előállítása során használt általános eljárást alkalmazva (4-nitro-benzil)-karbamidot [J. Med. Chem. 1996, 39, 1924] 6-amino-3-metil-1-(4-nitro-benzil)-1H-pirimidin-2,4-dionná alakítunk $[MH]^+$ 277. 4,94 g (45 mmol) kalcium-klorid 100 ml vízben elkészített oldatát 19,08 g (69,0 mmol) 6-amino-3-metil-1-(4-nitro-benzil)-1H-pirimidin-2,4-dion 300 ml ecetsavban elkészített oldatához adjuk. Az oldathoz ezután külső hűtés közben részletekben 58,8 g (900 mmol) cink-reszeléket adunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül keverjük, majd celite szűrőn keresztül szűrjük, és egymásutánban etanolban és ecetsavval mossuk. Az egyesített szűrleteket csökkentett nyomáson bepároljuk és mosás után 6-amino-1-(4-amino-benzil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion-ecetsavas sóhoz jutunk $[M-3H]^-$ 243. 7,2 ml (76,0 mmol) ecetsav-anhidridet adunk ezután 17,0 g (69,0 mmol) 6-amino-1-(4-amino-benzil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion-ecetsavas só 260 ml piridinben elkészített, 0°C hőmérsékletre hűtött szuszpenziójához. A reakciókeveréket ezután szobahőmérsékleten melegítjük, 6 órán keresztül keverjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A párlási maradékot vízzel hígítjuk és a szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, szárítjuk és ily módon eljárva N-[4-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil)-fenil]-acetamidhoz jutunk, $[MH]^+$ 289. Az 1. intermedier előállításánál leírt általános eljárást használva a kapott vegyületet N-[4-(5,6-diamino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il-metil)-fenil]-acetamiddá alakítjuk, $[MH]^+$ 304.

4. intermedier előállítása

2,0 g (12 mmol) 6-klór-metil-uracil 16 ml térfogatú THF/dioxán (1:1) térfogatarányú elegyben elkészített, hűtött (0°C), sűrű szuszpenziójához 3,60 g (13,7

mmol) 2-piridil-difenil-foszfint és 1,3 ml (13,8 mmol) ciklo-bután-metanolt adunk, majd a kapott elegyhez 3,15 g (13,7 mmol) di-t-butil-azo-dikarboxilátot adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 napon keresztül keverjük, majd 15 ml 4 mol sósavat tartalmazó dioxánnal kezeljük, és bepároljuk. A párlási maradékot diklór-metánban felvesszük, 3,5 molos sósavval mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott nyers terméket oszlopkromatográfián 100:1 diklór-metán-metanol eluenst alkalmazva tisztítjuk és ily módon eljárva 6-klór-1-ciklo-butil-metil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diont kapunk. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.0 (m 6H), 2.60 (m 1H), 3.20 (s 3H), 4.00 (d J 7 2H), 5.78 (s 1H), majd a kapott oldatot 50 ml n-butanolban oldjuk. Ezután 4 ml (26,5 mmol) veratril-amint adunk a reakcióelegyhez és azt 16 órán keresztül reflux hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a párlási maradékot diklór-metánban felvesszük, 1 molos vizes sósavval mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott nyers terméket oszlopkromatográfián (50:1 diklór-metán-metanol eluens alkalmazva) tisztítjuk és ily módon eljárva 1-ciklo-butil-metil-6-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dionhoz jutunk. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) d 1.60-1.80 (m 4H), 1.80-2.00 (m 2H), 2.50 (m 1H), 3.21 (s 3H), 3.80 (s 6H), 3.85 (d J 7 2H), 4.11 (d J 5 1H), 4.25 (m 1H), 4.84 (s 1H), 6.74 (s 1H), 6.80 (s 2H), melyet 50 ml hangyasavban oldunk és az oldathoz 0,26 g palládium feketét adunk. A reakcióelegyet ezután 40°C hőmérsékleten 21 órán keresztül melegítjük, majd celite szűrőn keresztül szűrjük, bepároljuk és preparatív HPLC módszerrel tisztítjuk és ily módon eljárva 6-amino-1-ciklo-butil-metil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dionhoz jutunk, M^+ 209. A kapott terméket az 1. intermedier előállításánál alkalmazott általános eljárást használva

5,6-diamino-1-ciklo-butl-metil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dionná alakítjuk. A HPLC retenciós idő 0,17 perc (30-95% aceto-nitril-víz gradiens 4 perc alatt).

5. intermedier előállítása

5,6-diamino-3-metil-1-(tetrahidro-furán-2-il-metil)-1H-pirimidin-2,4-diont (olvadáspont: 115-116°C) állítunk elő (tetrahidro-furán-2-il-metil)-karbamidból (Collect. Czech. Chem. Commun. 1972, 37, 2786) az 1. intermedier előállítása során használt általános eljárást alkalmazva.

6. intermedier előállítása

Az 1. intermedier előállításánál alkalmazott általános eljárást használva 5,6-diamino-3-metil-1-(2-metil-butil)-1H-pirimidin-2,4-diont (olvadáspont: 163-165°C) állítunk elő.

7. intermedier előállítása

5,6-diamino-1-hexil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diont állítunk elő 6-amino-1-hexil-1H-pirimidin-2,4-dionból (J. Med. Chem. 1993, 36, 1465) az 1. intermedier előállítása során használt általános eljárást alkalmazva, HPLC retenciós idő (0-95% acetonitril-víz gradiens 8 perc) 6,01 perc.

8. intermedier előállítása

5,6-diamino-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diont, [M-H]⁻ 305, állítunk elő (3,4-dimetoxi-benzil)-karbamidból (Farmaco, Ed. Sci. 1977, 32, 813) az 1. intermedier előállítása során használt általános eljárást alkalmazva.

9. intermedier előállítása

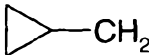
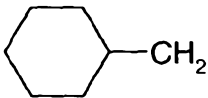
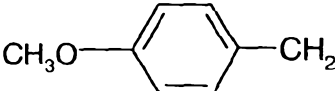
5,6-diamino-1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diont (olvadáspont: 183-186°C) állítunk elő az 1. intermedier előállítása során használt általános eljárást alkalmazva.

10. intermedier előállítás

5,6-diamino-1-(2,4-diklór-benzil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diont állítunk elő az 1. intermedier előállítás során alkalmazott általános eljárást használva.

^1H NMR (400MHz DMSO- d_6) δ 3.16 (s 3H), 5.05 (s 2H), 6.18 (s 2H), 6.82 (d J 9 1H), 7.38 (d J 9 1H), 7.62 (s 1H).

Az (V) általános képletű vegyületek körébe tartozó egyéb intermediereket az alábbi irodalmi helyeknek megfelelően állítjuk elő:

Szám	R ¹	R ²	Irodalom
11	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(1)
12	H	CH ₃	(2)
13	CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂	(3)
14	CH ₃		(1)
15	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	(1)
16	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(1)
17	CH ₃		(1)
18	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	(2)
19	CH ₃		(4)

Irodalom:

- (1) Eur. J. Med. Chem. 1990, 25, 653
- (2) J. Med. Chem. 1996, 39, 2
- (3) FR 2 531 085
- (4) Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 1974, 9, 313

A (VI) általános képletű vegyületek körébe tartozó intermediereket az alábbiak szerint állítjuk elő:

20. intermedier előállítása

0,50 g (1,68 mmol) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-nitro-pentanonsav-etil-észtert [J. Med. Chem, 1989, 32, 1450] és 1,90 g (8,4 mmol) ón(II)-klorid-dihidrát 10 ml etanolban elkészített elegyét 2 órán keresztül reflux hőmérsékleten melegítjük, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket 15 ml diklór-metánhoz adjuk, az elegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük és ahhoz 5 ml trietil-amint, majd 0,404 g (2,02 mmol) 3,5-dimetoxi-benzoil-kloridot adunk. A reakciót szobahőmérsékleten 1 napon keresztül keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, etil-acetátban felvesszük, vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson történő bepárlás és oszlopkromatográfiás tisztítás (1:1 térfogatarányú hexán-etil-acetát eluens) után 4-(3,5-dimetoxi-benzoil-amino)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-vajsav-etil-észterhez jutunk, [HM]⁺ 432. 0,200 g (0,46 mmol) fentiek szerint kapott intermediert 8 ml aceto-nitrilhez és 0,211 g (1,38 mmol) foszfor-oxi-kloridhoz adjuk a 3 órán át tartó reflux hőmérsékleten végzett melegítést megelőzően. Az oldószer csökkentett nyomáson történő eltávolítása után a párlási maradékot etil-acetátban felvesszük, vizes telített nátrium-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után [1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin-4-il]-ecetsav-etil-észterhez jutunk, [MH]⁺ 414. A kapott 0,50 g (1,21 mmol) intermediert 10 ml dekalinban oldjuk és az oldathoz 50 g, 10%-os palládium/szén katalizátort adunk. A reakcióelegyet 190°C hőmérsékleten 2,5 órán keresztül melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és diklór-metánnal hígítjuk. Celite szűrőn keresztül történő szűrés után a szűrleteket egyesítjük, majd mossuk

és csökkentett nyomáson történő bepárlás után [1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il]-ecetsav-etil-észterhez jutunk. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t J 7 3H), 3.78 (s 6H), 3.80 (s 3H), 3.90 (s 2H), 3.99 (s 3H), 4.10 (q J 7 2H), 6.50 (d J 0.5 1H), 6.75 (d J 0.5 2H), 7.20 (s 1H), 7.36 (s 1H), 8.40 (s 1H).

A kapott 0,30 g (0,73 mmol) tömegű intermediert 10 ml metanolban oldjuk és az oldathoz 0,80 ml (0,80 mmol) 1 molos vizes lítium-hidroxidot adunk és a reakcióelegyet 1 napon keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradék oldat pH értékét 1 molos vizes sósav oldat adagolásával 7-re állítjuk, és a kapott kivált anyagot szűréssel elkülönítjük és szárítás után ily módon eljárva [1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il]-ecetsavhoz jutunk.

21. intermedier előállítása

3,9 g (20 mmol) 3-izopropoxi-4-metoxi-benzaldehyd és 6,96 g (20 mmol) (etoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 100 ml toluolban elkészített elegyet reflux hőmérsékleten 2 órán keresztül melegítjük, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket diklór-metánban felvesszük és szilikagél oszlopon keresztül eluálva (E)-3-(3-izopropoxi-4-metoxi-fenil)-akrilsav-etil-észterhez jutunk, TLC R_f 0,70 (1:1 hexán-etil-acetát). A kapott intermediert 10 ml nitro-metánban oldjuk és az oldathoz 0,5 ml 1,1,3,3-tetrametil-guanidint adunk és a reakcióelegyet 36 órán keresztül 70°C hőmérsékletre melegítjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a párlási maradékot etil-acetátban felvesszük és 2n vizes sósav oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett történő szárítás után az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a nyers terméket oszlopkromatográfián

4:1 hexán-etil-acetát eluens rendszert használva tisztítjuk, és ily módon eljárva 3-(3-izopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitro-butirinsav-etil-észterhez jutunk.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.20 (t J 7 3H), 1.38 (d J 7 6H), 2.75 (d J 6 2H), 3.90 (m 1H), 4.10 (m 2H), 4.48-4.78 (m 3H), 6.75-6.86 (m 3H). A kapott intermediert [1-(3,5-diizopropoxi-fenil)-6-izopropoxi-7-metoxi-izokinolin-4-il]-ecetsavvá alakítjuk a 20. intermedier előállításakor alkalmazott általános eljárást alkalmazva. Etil-észterként jellemezve $[\text{MH}]^+$ 496.

22. intermedier előállítása

3,6 g (20 mmol) 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehyd 15 ml etanolban elkészített oldatát 21 mmol 2,2-dimetoxi-etil-aminhoz adjuk és a kapott elegyet 2 órán keresztül reflux hőmérsékleten melegítjük. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és ahhoz 0,794 g (21 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk, és a keveréket szobahőmérsékleten 1 napon keresztül keverjük. Az etanolt ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és az oldathoz vizet adunk, majd azt etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (2,2-dimetoxi-etil)-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-aminhoz jutunk, $[\text{MH}]^+$ 270. A kapott 2,70 g (10 mmol) tömegű intermediert 50 ml 6n sósavban szuszpendáljuk és az elegyhez 0,88 g (12 mmol) glioxánsavat adunk, majd azt 100°C hőmérsékleten 1 órán keresztül melegítjük. Szobahőmérsékletre történő hűtés után az elegyhez 30 ml metanolt adunk és szűrünk, a metil-észtert M^+ 276 értékkel jellemezzük. A szűrletet ezután 10 ml lítium-hidroxiddal THF-metanol-víz rendszerben 1 napon keresztül kezeljük. Az oldószer csökkentett nyomáson történő eltávolítása után kapott nyers terméket víz és diklór-metán rendszerben kirázzuk. A vizes fázist diklór-metánnal mossuk

és szárazra történő bepárlás után (7-etoxi-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-lítium sóhoz jutunk, melyet a xantin képzéshez további jellemzés nélkül használunk.

23. intermedier előállítása

1,668 g (6,07 mmol) (6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-etil-észter (Tetrahedron 1973, 29, 3881) 20 ml kloroformban elkészített oldatát adagonként 1,153 g (6,67 mmol) m-klór-peroxi-benzoessavval kezeljük 5 órán keresztül. A reakcióelegyet ezután telített vizes nátrium-bikarbonát oldattal, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 1,71 g (6,7-dimetoxi-2-oxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-etil-észtert kapunk 96%-os hozammal. A kapott terméket 30 ml kloroformban oldjuk és ahhoz 3 ml (32,3 mmol) POCl_3 -at adunk és az elegyet 2 órán keresztül reflux hőmérsékleten melegítjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után diklór-metánt és jeges vizet adagolunk és az elegyet vizes ammóniával meglúgosítjuk. A vizes fázist diklór-metánnal tovább extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-etil-észtert kapunk. Ezután 0,50 g (1,6 mmol) klór-észter-származékot 15 ml 2 molos nátrium-hidroxidban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 5 ml etanolt adunk és az oldatot szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A pH értékét tömény sósav adagolásával pH=2-re állítjuk, a kivált szilárd terméket szűréssel elkülönítjük és szárítás után (1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavhoz jutunk.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.92 (s 3H), 3.96 (s 3H), 4.02 (s 2H), 7.31 (s 1H), 7.44 (s 1H), 8.04 (s 1H).

24. intermedier előállítása

(2,2-dimetoxi-etil)-(3-metoxi-benzil)-amint (Tetrahedron, 1973, 29, 3881) piroszölősavval kezelünk a 22. intermedier előállítása során ismertetett általános eljárás szerint és így módon eljárva 2-(7-metoxi-izokinolin-4-il)-propionsav-hidroklorid sót kapunk, olvadáspont: 174-176°C. Az etanolban oldott HCl gázzal történő kezelés után a megfelelő etil-észter-hidrokloridhoz jutunk (olvadáspont: 190-192°C), melyet ezután egymásutánban m-klór-peroxi-benzoessavval, majd foszfor-oxi-kloriddal kezelünk a 23. intermedier előállítása során leírtak szerint és így 2-(1-klór-7-metoxi-izokinolin-4-il)-propionsav-etil-észtert kapunk, olvadáspont: 126-128°C. A kapott 47 g tömegű (0,16 mol) intermediert 400 ml etanolban oldjuk és az oldathoz 150 ml 2n nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet 60°C hőmérsékleten 1 órán keresztül melegítjük az oldószer csökkentett nyomáson történő eltávolítása előtt. A párlási maradékot acetontól átkristályosítva 2-(1-klór-7-metoxi-izokinolin-4-il)-propionsavat kapunk, olvadáspont: 167-168°C.

25. intermedier előállítása

12,7 ml (0,10 mol) dimetil-szulfátot részletekben 28 g (0,10 mol) 2-(7-metoxi-2-oxi-izokinolin-4-il)-propionsav-etil-észterhez adunk exotherm reakciót 100°C-on megvalósítva. A reakcióelegyet ezután ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 órán keresztül, majd azt szobahőmérsékletre hűtjük és a reakcióelegyet 50 ml vízben oldjuk. Ezután 15 g (0,31 mol) nátrium-cianid 90 ml vízben elkészített oldatát adagoljuk külső hűtés közben 30 perc alatt, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. A nyers terméket kloroformmal kirázzuk, a kloroformos extraktumokat telített nátrium-bikarbonát oldattal, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. 3n etanolos HCl-éterből történő átkristályosítás után így módon eljárva 2-(1-ciano-7-

-metoxi-izokinolin-4-il)-propionsav-etil-észter-hidrokloridhoz jutunk, olvadáspont: 89-98°C. A kapott vegyületet savvá hidrolizáljuk a 22. intermedier előállítási eljárásban leírtak szerint, és a xantin képzésre közvetlenül nyersen használjuk fel.

26. intermedier előállítása

12,7 ml (12,7 mmol) 1 molos THF-ben elkészített nátrium-trietil-bór-hidridet cseppenként 1,64 g (12,7 mmol) izokinolin 25 ml THF-ben elkészített oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd ahhoz cseppenként 1,43 g (13,9 mmol) etil-glioxalát toluolban elkészített oldatát adjuk (előzetesen 1,5 órán keresztül 110°C hőmérsékletre melegítünk). Az elegyet további 4 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd azt 0°C hőmérsékletre hűtjük és 25,4 ml 0,5 molos vizes nátrium-hidroxid oldatot adagolunk, majd az elegyhez hidrogén-peroxidot (30%-os vizes oldat, 12,7 ml) adunk, majd 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 1n sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal háromszor mossuk, majd a vizes fázis térfogatát csökkentett nyomáson csökkentjük és a kapott elegyet 1 napon keresztül hűtőszekrényben tároljuk. A kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük és szárítás után izokinolin-4-il-ecetsav-hidroklorid sóhoz jutunk, MH^+ 188.

27. intermedier előállítása

0,200 g (0,65 mmol) (1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-etil-észter 1 ml toluolban elkészített szuszpenziójához feleslegben morfolint adunk, majd a keveréket reflux hőmérsékleten addig melegítjük, míg a kiindulási anyag el nem fogy. Csökkentett nyomáson történt bepárlás után a párlási maradékot víz és diklór-metán rendszerben kirázzuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, ily módon eljárva (6,7-dimetoxi-1-morfolin-4-il-izokinolin-4-il)-ecetsav-etil-észtert kapunk $[MH]^+$ 361. A kapott

0,240 g tömegű (0,66 mmol) nyers észtert 20 ml etanolban oldjuk, majd az oldatot 3 ml 2 molos nátrium-hidroxid oldattal kezeljük és az elegyet egy napon keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldat pH értékét tömény sósavval pH=1-re állítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a kapott nyers savat közvetlenül a xantin-származék képzésére használjuk.

28. intermedier előállítása

A 27. intermedier előállításánál leírt eljárást megismételjük oly módon, hogy feleslegben lévő N-metil-piperazint használunk a morfolin helyett és így módon eljárva [6,7-dimetoxi-1-(4-metil-piperazin-1-il)-izokinolin-4-il]-ecetsav-etil-észtert kapunk 0,186 g tömegben, 38%-os hozammal. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (t J 7 3H), 2.30 (s 3H), 2.61 (m 4H), 3.10-3.30 (m 4H), 3.92 (s 6H), 3.97 (s 2H), 4.10 (q J 7 2H), 7.19 (s 1H), 7.37 (s 1H), 7.91 (s 1H). A kapott 0,186 g tömegű (0,50 mmol) észtert 20 ml etanolban oldjuk, majd az oldatot 3 ml 2 molos nátrium-hidroxiddal kezeljük és az oldatot szobahőmérsékleten 1 napon keresztül keverjük. Ezután a pH értékét 1-re állítjuk koncentrált sósav alkalmazásával, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott nyers savat közvetlenül a xantin-származék képzésére használjuk.

29. intermedier előállítása

0,347 g (2,60 mmol) N-klór-szukcinimidet adunk 0,207 g (1,30 mmol) 6-metoxi-izokinolin (Synth. Commun. 1999, 29, 1617) 9 ml ecetsavban elkészített oldatához. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 50°C hőmérsékleten melegítjük, majd azt szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és a párlási maradékot etil-acetát és 1 molos vizes nátrium-hidroxid rendszerben kirázzuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történt bepárlás után 5-klór-6-metoxi-

-izokinolint kapunk, $[MH]^+$ 194. A kapott 0,175 g tömegű (0,90 mmol) intermedier 4,5 ml THF-ben elkészített oldatát és 0,101 ml (1,08 mmol) ecetsav-anhidridet ezután 0,229 g (1,08 mmol) nátrium-triacetoxi-bór-hidriddel kezeljük és a reakcióelegyet 22 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószerzt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a párlási maradékot etil-acetátban felvesszük, 0,5 molos vizes sósav oldattal mossuk, majd a mosást sóoldattal megismételjük és az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után 1-(5-klór-6-metoxi-1H-izokinolin-2-il)-etanonhoz jutunk, olvadáspont: 78-80°C. 0,150 g tömegű (0,60 mmol) fentiek szerint kapott intermedier és 76 mg (0,80 mmol) glioxálsav 2,8 ml 6 molos vizes sósavban elkészített szuszpenzióját 100°C hőmérsékleten 3 órán keresztül melegítjük. Szobahőmérsékletre történő hűtés után a kapott szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és így (5-klór-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavhoz jutunk, $[MH]^+$ 252. 0,970 g tömegű (3,38 mmol) intermedier és 1,05 g (16,9 mmol) ammónium-formát 1:1 térfogatarányú 25 ml térfogatú ecetsav-víz elegyben elkészített szuszpenzióját 0,730 g, 10%-os palládium/szén katalizátorral kezeljük, és a keveréket szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Celite szűrőn keresztül történő szűrés után a szűrleteket egyesítjük, mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, majd Soxhlet extrakcióval acetonnal végzett tisztítás után (6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavhoz jutunk, $[MH]^+$ 218. Az (5-klór-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav más eljárásváltozat szerinti redukciója során (6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavhoz jutunk oly módon, hogy 20 g (69,4 mmol) (5-klór-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav 400 ml 1 molos nátrium-hidroxid oldatban elkészített szuszpenzióját 20 percen keresztül keverjük, a kapott sót kiszűrjük, majd 1,4 g 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében hidrogén gázzal 2,25 órán keresztül atmoszférikus nyomáson kezeljük. A kapott

szuszpenziót üveggyapoton és celite szűrőn keresztül szűrjük és 50 ml vízzel mossuk. Az oldatot ezután jeges vízfürdőben hűtjük és lassan (30 perc alatt) semlegesítjük, majd 80 ml 5 molos sósav oldattal megsavanyítjuk. A kapott szuszpenziót 5°C hőmérsékleten 20 órán keresztül állni hagyjuk és így módon eljárva azt tovább kristályosítjuk. A kapott kristályokat szűrővel elkülönítjük és jég hideg 25 ml térfogatú etanollal mossuk, majd csökkentett nyomáson történő szárítás után (6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavat kapunk.

30. intermediér előállítása

1,37 g (9,28 mmol) glioxálsavat adunk 1,44 g (5,90 mmol) 1-(6-klór-1H-izokinolin-2-il)-etanon [J. Org. Chem., 1980, 45, 1950] 24 ml 6n sósavban elkészített elegyéhez. A reakcióelegyet 100°C hőmérsékleten 3 órán keresztül melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, éterrel mossuk és csökkentett nyomáson 10 ml térfogatra pároljuk. A párlási maradékot 1 napon keresztül hűtőszekrényben tartjuk, majd a kivált szilárd terméket szűrővel elkülönítjük és szárítás után (6-klór-izokinolin-4-il)-ecetsav-hidrokloridot kapunk. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 4.45 (s 2H), 8.18 (d J 9 1H), 8.52 (s 1H), 8.70 (d J 8 1H), 8.83 (s 1H), 9.96 (s 1H).

31. intermediér előállítása

1,12 g (29,6 mmol) nátrium-bór-hidridet részletekben 0°C hőmérsékleten 1,544 g (7,42 mmol) 6-bróm-izokinolin [J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1998, 437] 10 ml ecetsavban és 3 ml ecetsav-anhidridben elkészített oldatához adunk. A kapott oldatot 60°C hőmérsékleten 4 órán keresztül melegítjük, majd hűtjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékot vízzel hígítjuk. Miután kálium-karbonáttal a pH értékét 10-re állítottuk az elegyet etil-acetáttal kizrázzuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, majd kétszer 0,5n sósav oldattal és sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson tör-

tént bepárlás után 1-(6-bróm-1H-izokinolin-2-il)-etanont kapunk, MH^+ 253. 0,812 g (880 mmol) dioxálsavat adunk 1,50 g (5,90 mmol) 1-(6-bróm-1H-izokinolin-2-il)-etanon 20 ml sósavban elkészített elegyéhez. A reakcióelegyet ezután 2 órán keresztül 100°C hőmérsékleten melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és etil-acetáttal kirázzuk. Csökkentett nyomáson történt bepárlás után a párlási maradékot 20 ml metanolban felvesszük, 10 csepp koncentrált kénsavat adagolunk, és a reakciókeveréket 14 órán keresztül reflux hőmérsékleten melegítjük. Az oldószer részleges eltávolítása után a kapott szilárd terméket szűrővel elkülönítjük, metanollal mossuk és szárítás után (6-bróm-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, MH^+ 281. 8,5 mg (0,10 mmol) lítium-hidroxid-hidrátot adunk 50 mg (0,18 mmol) (6-bróm-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észter 3 ml 3:1 térfogatarányú tetrahidrofurán-víz elegyben elkészített 0°C hőmérsékletre hűtött oldatához. 1 óra elteltével az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és ily módon eljárva (6-bróm-izokinolin-4-il)-ecetsav-lítiumsót kapunk, MH^+ 266.

32. intermediér előállítása

0,17 ml (1,23 mmol) trimetil-szilil-acetilént adunk 0,325 g (1,03 mmol) (6-bróm-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észtert 1,75 ml DMF-ben és 10 ml trietilaminban elkészített szuszpenzióához, majd a szuszpenzióhoz 40 mg (0,20 mmol) réz(I)-jodidot és 73 mg (0,10 mmol) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ -t adunk. A reakcióelegyet ezután 40 percen keresztül 45°C hőmérsékleten melegítjük, majd azt szobahőmérsékletre hűtjük és etil-acetáttal hígítjuk. Vízzel és sóoldattal történő mosás után a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és oszlopkromatográfiásan 1:1 etil-acetát-hexán eluens rendszert használva tisztítjuk, és ily módon eljárva (6-trimetil-szilanil-etinil-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észterhez jutunk, $[MH]^+$ 298. A kapott 0,221 g tömegű (0,74 mmol)

intermediert 7,5 ml metanolban oldjuk és az oldatot 75 mg (0,54 mmol) kálium-karbonáttal kezeljük. A reakcióelegyet ezután 30 percen keresztül keverjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és oszlopkromatográfiásan 5:1 térfogatarányú diklór-metán-metanol eluens rendszert használva tisztítjuk és így (6-etinil-izokinolin-4-il)-ecetsavat kapunk, $[MH]^+$ 212.

33. intermediér előállítása

0,211 ml (6,28 mmol) elemi bróm 10 ml diklór-metánban elkészített oldatát 6-metoxi-izokinolin [Synth. Commun. 1999, 29, 1617] 0°C hűtött oldatához adjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. Ezután az elegyet 1 molos vizes nátrium-hidroxid oldatba öntjük, a szerves fázist sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket oszlopkromatográfiásan 20:1 térfogatarányú diklór-metán-metanol eluens rendszert használva tisztítjuk és így módon eljárva 5-bróm-6-metoxi-izokinolint kapunk, $[MH]^+$ 240. A kapott anyagot ezután a 29. intermediér előállítási eljárás szerint (5-bróm-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavvá alakítjuk, $[MH]^+$ 298.

34. intermediér előállítása

A [1-(3,5-diizopropoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il]-ecetsavat a 20. intermediér előállítása során ismertetett általános eljárást alkalmazva készítjük. ^1H NMR (400MHz $CDCl_3$) δ 1.25 (d J 6 12H), 3.78 (s 3H), 3.86 (s 2H), 3.92 (s 3H), 6.46 (d J 0.5 1H), 6.65 (d J 0.5 2H), 7.20 (s 2H), 8.30 (s 1H).

Az alábbi intermediereket a 21. intermediér előállítási eljárással analóg módon állítjuk elő:

35. intermedier előállítása

[1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6-izopropoxi-7-metoxi-izokinolin-4-il]-ecetsav,

[MH]⁺ 412.

36. intermedier előállítása

(1-terc-butil-6-izopropoxi-7-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d J 7 6H), 1.52 (s 9H), 3.80 (s 2H), 3.90 (s 3H), 4.75 (heptet J 7 1H), 7.28 (s 1H), 7.66 (s 1H), 8.08 (s 1H).

37. intermedier előállítása

(6-izopropoxi-1-izopropil-7-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav, [MH]⁺ 318.

Az alábbi intermediereket a 20. intermedier előállítási eljárással analóg módon állítjuk elő:

38. intermedier előállítása

(6,7-dimetoxi-1-metil-izokinolin-4-il)-ecetsav, [MH]⁺ 262.

39. intermedier előállítása

(1-terc-butil-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) d 1.75 (s 9H), 3.95 (s 6H), 4.04 (s 2H), 7.28 (s 1H), 7.75 (s 1H), 8.66 (s 1H).

40. intermedier előállítása

(1-izopropil-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav etil-észterként jellemezve.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t J 7 3H), 1.45 (d J 7 3H), 3.82 (heptet J 7 1H), 3.90 (s 2H), 3.08 (s 2H), 4.15 (q J 7 2H), 7.28 (s 1H), 7.48 (s 1H), 8.30 (s 1H).

41. intermedier előállítása

2-(7-metoxi-1-morfolin-4-il-izokinolin-4-il)-propionsavat (olvadáspont: 225-227°C) állítunk elő az 27. intermedier előállítási eljárásnak megfelelően.

Az alábbi intermediereket a 22. intermedier előállítás szerint készítjük:

42. intermedier előállítása

[MH]⁺ 332 (7-hidroxi-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-lítium só a (3-benziloxi-4-metoxi-benzil)-(2,2-dimetoxi-etil)-aminon keresztül.

43. intermedier előállítása

(6,7-dimetoxi-3-metil-izokinolin-4-il)-ecetsav.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 2.50 (s 3H), 3.91 (s 3H), 3.93 (s 3H), 4.02 (s 2H), 7.30 (s 1H), 7.43 (s 1H), 8.30 (s 1H).

44. intermedier előállítása

(6-etoxi-7-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav, 3 M⁺ 261.

Az alábbi intermediereket a 22. intermedier előállítási eljárással analóg módon állítjuk elő piroszőlősavat használva glioxálsav helyett:

45. intermedier előállítása

2-(6-etoxi-7-metoxi-izokinolin-4-il)-propionsav-lítium só metil-észterként jellemezve, M⁺ 290.

46. intermedier előállítása

2-(7-etoxi-6-metoxi-izokinolin-4-il)-propionsav-lítium só metil-észterként jellemezve, M⁺ 290.

47. intermedier előállítása

2-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-propionsav metil-észterként jellemezve, M⁺ 276.

48. intermedier előállítása

8-fluor-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavat a 31. intermedier előállítási eljárásnak megfelelően állítunk elő és azt metil-észterként jellemezzük, [MH]⁺ 250.

49. intermediér előállítása

(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav és

50. intermediér előállítása

[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-8-il-ecetsav vegyületeket a Dyke és munkatársai, Tetrahedron 1968, 24, 1467 irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő.

51. intermediér előállítása

(7-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavat a Dyke és munkatársai, Tetrahedron, 1973, 29, 3881 irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő.

52. intermediér előállítása

13,85 ml (0,13 mol) 2,2-dimetoxi-etil-amint adunk 20 g (0,13 mol) 3-fluor-4-metoxi-benzaldehyd 200 ml toluolban elkészített oldatához. A kapott oldaton nitrogén gázt buborékolatunk keresztül, majd 1 napon keresztül reflux hőmérsékleten Dean-Stark készülékben reflux hőmérsékleten melegítjük. Az oldószerrel ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és így módon (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-metilidén]-amint kapunk. A kapott 31 g tömegű (0,13 mol) intermediert etil-acetátban oldjuk és az oldathoz 13,1 g (0,13 mol) ecetsav-anhidridet adunk. Ezután nitrogén atmoszférában 0,3 g platina-oxidot adagolunk és a reakciókeveréket hidrogén atmoszférában a hidrogén felvétel teljes befejeződéséig keverjük. Szűrés után 3x100 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd sóoldattal, ezután vízzel mosunk, magnézium-szulfát felett szárítunk és csökkentett nyomáson történt bepárlás után N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-acetamidhoz jutunk. A kapott 38,9 g (kb. 0,13 mol) intermediert vízmentes CH_2Cl_2 -ben oldjuk, majd az oldatot lassan 20 perc alatt 90 g AlCl_3 és CH_2Cl_2 keverékéhez adjuk nitrogén atmoszférában keverés közben. A használt CH_2Cl_2 teljes térfogat 250 ml. A keveréket ezután további 10 percen keresztül

szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges fürdőben történt hűtés közben hűtjük, miközben ahhoz 40%-os vizes nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet ezután 250 ml vízben tovább hígítjuk, üveggyapoton keresztül szűrjük, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist további 2 x 200 ml CH_2Cl_2 -vel kirázzuk. Magnézium-szulfát felett történő szárítás, csökkentett nyomáson történő bepárlás után nyers olajat kapunk, amelyet szilikagél oszlopkromatográfiásan 1% metanolt tartalmazó CH_2Cl_2 eluens rendszert használva tisztítunk és így a termékek egyikeként 1-(7-fluor-6-metoxi-1H-izokinolin-2-il)-etanont kapunk. A kapott 0,60 g tömegű (2,7 mmol) intermediert 0,325 g (3,5 mmol) glioxálsavval és 10 ml vízzel keverjük, és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 20 percen keresztül keverjük. Ezután 10 ml tömény sósavat adagolunk és az elegyet 1 órán keresztül reflux hőmérsékletre melegítjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás és preparatív HPLC módszerrel történő tisztítás után (7-fluor-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavat kapunk, $[\text{MH}]^+$ 236.

A következő intermediereket a 20. intermedier előállítással analóg módon állítjuk elő:

53. intermedier előállítása

(1-metil-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav.

54. intermedier előállítása

(6-izopropoxi-1-metil-izokinolin-4-il)-ecetsav.

55. intermedier előállítása

(6-etoxi-1-metil-izokinolin-4-il)-ecetsav.

56. intermedier előállítása

52 mg (0,19 mmol) (6-bróm-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észter (előállítva a 31. intermedier előállítása szerinti analóg módon) 3 ml DMF-ben elkészített olda-

tát nitrogén áramban 26 mg (0,22 mmol) cink-dicianidhoz adjuk. A kapott keverékhez ezután 15 mg 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén és 8 mg trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0) keverékét adjuk, és a kapott keveréket 120°C hőmérsékleten 22 órán keresztül keverjük. Az oldatot ezután hűtjük és 30 ml kloroformban hígítjuk, majd 2 x 20 ml vízzel, majd 20 ml sóoldattal mossuk. Ezután 40 ml további kloroformot adagolunk és az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomás felett bepároljuk. Repetitiv szilikagél oszlopkromatográfiás tisztítás után eluensként 40:1 térfogatarányú CH_2Cl_2 :metanol eluens rendszert, majd 50:1 térfogatarányú CH_2Cl_2 :metanol eluens rendszert használva (6-ciano-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észterhez jutunk $[\text{MH}]^+$ 227. A kapott intermediert ezután elszappanosítjuk oly módon, hogy azt lítium-hidroxid 3:1 térfogatarányú THF/víz elegyben elkészített oldatával kezeljük. A kapott elegyet ezután részlegesen a THF eltávolítása céljából bepároljuk, majd a párlási maradékot 10 ml vízzel hígítjuk és etil-acetáttal mossuk. A vízes fázist ezután 1 molos sósavval pH=4-5 értékre semlegesítjük és erőteljesen etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (6-ciano-izokinolin-4-il)-ecetsavat kapunk, M^+ 212.

57. intermedier előállítása

(5-klór-6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavat a 29. intermedier előállításban leírtak szerint állítunk elő.

58. intermedier előállítása

0,19 g (0,64 mmol) (6-trimetil-szilanil-etinil-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észter (előállítva a 32. intermedier előállítási eljárás szerint), 7 ml vízmentes metanolban elkészített oldatához 72 mg K_2CO_3 -at adunk és a kapott elegyet

1 órán keresztül keverjük. Ezután további 11 mg K_2CO_3 -at adagolunk és a keverést 30 percen keresztül folytatjuk. Az elegyet ezután jégeccel semlegesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szilikagél oszlopkromatográfiás tisztítás után, melynek során etil-acetát/hexán 1:1 térfogatarányú eluens rendszert használunk (6-etinil-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észterhez jutunk, M^+ 225. A kapott 79 mg (0,35 mmol) intermediert ezután metanolban inert atmoszférában oldjuk és 10% palládium/szén katalizátort (79 mg) adagolunk. A kapott szuszpenziót erőteljesen hidrogéngáz atmoszférában keverjük. 90 perc elteltével a szuszpenziót szűrjük, metanollal mossuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (6-etil-izokinolin-4-il)-ecetsav-metil-észtert kapunk, M^+ 229. A kapott 68 mg tömegű (0,30 mmol) intermediert 3,5 ml térfogatú 3:1:1 arányú THF/metanol/víz rendszerben elkészített oldatához 12,5 mg lítium-hidroxidot adunk és az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után lítium(6-etil-izokinolin-4-il)-acetátot kapunk, M^+ 221.

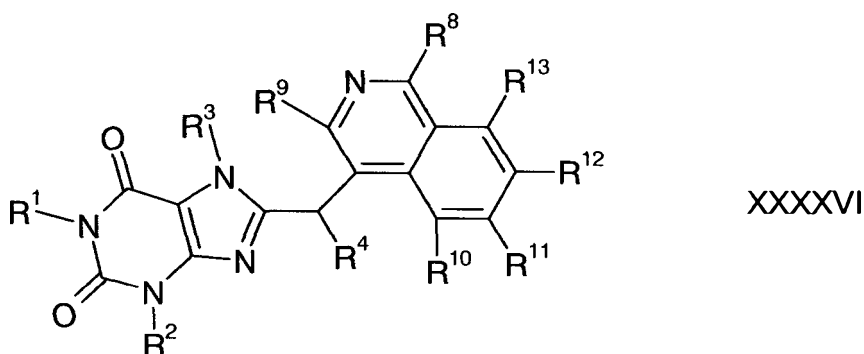
59. intermediér előállítása

0,5 g (2,3 mmol) 29. intermediér oldatot 10 ml vizes 48%-os hidrogén-bromidban szuszpendálunk, majd az oldatot 100°C hőmérsékleten 48 órán keresztül melegítjük. Ezután további 10 ml vizes 48%-os hidrogén-bromid oldatot adagolunk, majd a melegítést további 2 órán keresztül 100°C hőmérsékleten folytatjuk. A reakcióelegyet ezután 5°C hőmérsékletre hűtjük 4 órán keresztül, majd a kivált szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük. Vízzel történő mosás és nagy vákuumban történő szárítás után (50°C) (6-hidroxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-hidrobromidot kapunk, $[MH]^+$ 204,4. A kapott 0,15 g tömegű (0,53 mmol) intermediert 2 ml DMF-ben szuszpendáljuk és 0,22 g (1,58 mmol) K_2CO_3 -at adagolunk, majd 0,085 ml (1,06 mmol) etil-jodidot adunk az elegyhez és a kapott keve-

réket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás és szilikagél oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: CH_2Cl_2 /metanol 10:1) (6-etoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav-etil-észtert kapunk, $[\text{MH}]^+$ 260. A kapott 25 mg (0,11 mmol) tömegű intermediert 1 ml vízben oldjuk és az oldathoz 5 mg (0,11 mmol) lítium-hidroxidot adunk. A kapott reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet minimum 6n sósavval megsavanyítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után nyers (6-etoxi-izokinolin-4-il)-ecetsavat kapunk.

1-70. példák

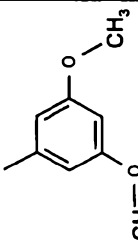
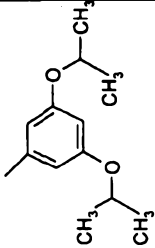
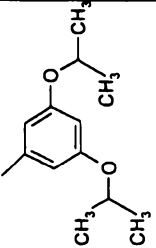
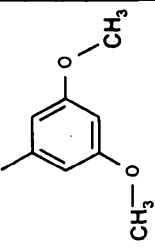
Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek a (XXXXVI) általános képlettel is jellemezhetők,

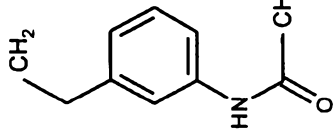


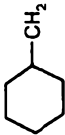
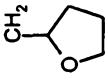
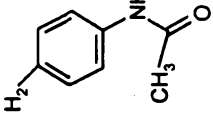
ahol a képletben

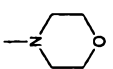
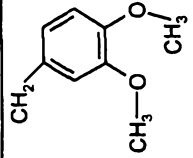
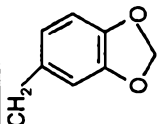
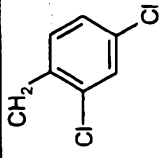
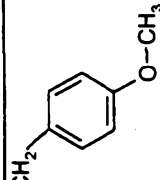
R^1 - R^4 és R^8 - R^{13} szubsztituensek jelentése az előzőekben megadott, vagy azok só formáit, előállítási eljárásaikat az alábbi táblázat foglalja össze, az eljárásokat a továbbiakban részletezzük. R^3 jelentése hidrogénatom valamennyi példában, a 44. példa kivételével, ahol R^3 jelentése CH_3 . R^4 jelentése hidrogénatom, kivéve a 25-27. és 41-43. példákat, ahol R^4 jelentése CH_3 . R^9 jelentése hidrogénatom valamennyi példában, kivéve a 29. példát, ahol R^9 jelentése CH_3 . R^{10} jelentése hidrogénatom valamennyi példában, kivéve az 57. példát, ahol R^{10} jelentése bróm-

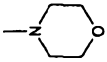
atom, és a 75. példát, ahol annak jelentése klóratom. R^{13} jelentése hidrogénatom valamennyi példában, kivéve az 56. példát, ahol annak jelentése fluoratom és a 65-66. példát, ahol annak jelentése brómatom.

Példa szám	R ¹	R ²	R ³	R ¹¹	R ¹²	MH+ m/z	MH- m/z	Eljárás	Reagáló intermedierek
1	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	560		A	11 + 20
2	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	616		A	11 + 34
3	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	644		A	11 + 21
4	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	588		A	11 + 35
5	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₃ C	OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	508		A	11 + 36
6	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	494		A	11 + 37

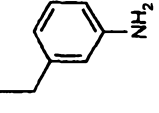
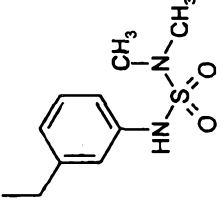
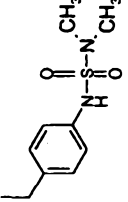
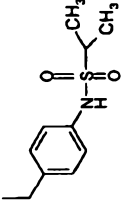
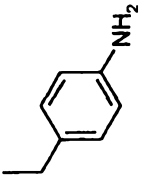
7	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	437 (M ⁺)		A	11 + 38
8	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₃ C	OCH ₃	OCH ₃	480		A	11 + 39
9	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	OCH ₃	OCH ₃	465 (M ⁺)		A	11 + 40
10	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	424		C	11 + 49
11	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	513		A	2 + 49
12	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃			C	12 + 49
13	CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	13 + 49
14	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			C	14 + 49
15	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	15 + 49
16	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	16 + 49

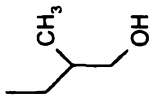
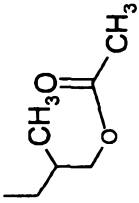
17	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			C	17 + 49
18	CH ₃	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	1 + 49
19	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			C	5 + 49
20	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃			C	6 + 49
21	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	18 + 49
22	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	515		C	3 + 49
23	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H					C	11 + 50
24	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H	OCH ₃	394		C	11 + 51
25	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Cl	H	OCH ₃	442		C	11 + 24
26	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CN	H	OCH ₃	433		C	11 + 25

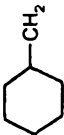
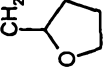
27	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		H	H	OCH ₃	493	C	11 + 41
28	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OH	410.7	D	11 + 42	
29	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	438.6	D	11 + 43	
30	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	452.8	D	7 + 49	
31	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	518.4	D	8 + 49	
32	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	502.4	D	9 + 49	
33	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	527.8	D	10 + 49	
34	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	487.9	D	19 + 49	

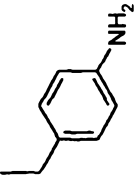
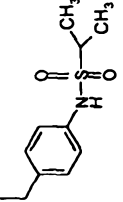
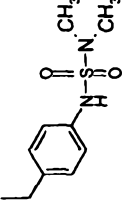
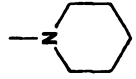
35	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Cl	OCH ₃	OCH ₃	458.4	D	11 + 23
36	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H	H	364	C	11 + 26
37	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	438	C	11 + 44
38	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	509.1	D	11 + 27
39	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	522.02	D	11 + 28
40	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	438	C	11 + 22
41	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	452	C	11 + 45
42	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	452	C	11 + 46
43	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	438	C	11 + 47
44	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	438	J	-
45	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	394	B2	11 + 29

46	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	408		C	6 + 29
47	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	Cl	H		410	C	15 + 30
48	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	Cl	H		396	C	11 + 30
49	CH ₃	 CH ₂	H	OCH ₃	H			C	14 + 29
50	CH ₃	 CH ₂	H	Cl	H		394	C	14 + 30
51	CH ₃	 CH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	436.6	434.5	B1	4 + 49
52	CH ₃	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	H	OCH ₃	H	392	390	C	1 + 29
53	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	Br	H	441		C	11 + 31
54	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	OCH ₃	H	408		C	15 + 29
55	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	C≡CH	H	388		B1	11 + 32
56	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	412		C	11 + 48

57	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	473	C	11 + 33
58	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃		E	-
59	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃		F	-
60	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	580	F	-
61	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	578 (M ⁺)	F	-
62	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	473	E	-

63	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H	H	OH	379		G	-
64	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H		OH	OH	396		G	-
65	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H		OH	OH	474		H	-
66	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H		H	OH			H	-
67	CH ₃	HO(CH ₂) ₃	H		OCH ₃	OCH ₃	426		I	-
68	CH ₃		H		OCH ₃	OCH ₃	440		I	-
69	CH ₃		H		OCH ₃	OCH ₃	482		K	-
70	CH ₃		H		OCH ₃	OCH ₃	436		L	-

71	CH ₃		H	OCH ₃	H	434		B1	17+29
72	CH ₃		H	OCH ₃	H	422		B1	5+29
73	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	F	412	410	B1	11+52
74	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CO ₂ H	H	408		C	11+56
75	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	428		B1	11+57
76	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CN	H	389		M	
77	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	392		B1	11+58
78	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	H	408.54		B1	11+59

79	CH ₃		H	OCH ₃	H	443.44		B1+E	3+29
80	CH ₃		H	OCH ₃	H	549	547	F	
81	CH ₃		H	OCH ₃	H	549 M ⁺		F	
82	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	N(CH ₂) ₃	OCH ₃	OCH ₃	467	465	N	11+23
83	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	507	505	O	11+23
83	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH ₃	H	408	406	A	11+53
84	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	M ⁺ 435		A	11+54
85	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	422	420	A	11+55

A eljárás

0,201 g (1,30 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk 0,223 g (1,05 mmol) 5,6-diamino-1-izobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion és 0,25 g (0,96 mmol) (6,7-dimetoxi-1-metil-izokinolin-4-il)-ecetsav 5 ml metanolban és 1 ml vízben elkészített elegyéhez és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A metanolt ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, 5 ml metanolban felvesszük és az oldathoz 0,5 ml 5 molos vizes nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet ezután 1 órán keresztül reflux hőmérsékleten tartjuk, majd azt szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot vízben oldjuk és diklór-metánnal kirázzuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 8-(6,7-dimetoxi-1-metil-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidropurin-2,6-dionhoz jutunk, M^+ 437.

B1. eljárás

58 mg (0,28 mmol) (6-etinil-izokinolin-4-il)-ecetsavat 1 ml DMF-ben oldunk és az oldathoz 0,125 g (0,33 mmol) O-(7-azabenzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-hexa-fluor-foszfátot és 0,180 ml (1,03 mmol) Hunig's bázist adunk, majd a kapott elegyhez 58 mg (0,28 mmol) 5,6-diamino-1-izobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion 0,7 ml DMF-ben elkészített oldatát adjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a párlási maradékot oszlopkromatográfiásan 30:1 térfogatarányú diklór-metán-metanol eluens rendszert használva tisztítjuk. A kapott intermediert 2 ml metanolban oldjuk és az oldathoz 2,75 ml vizet adunk, majd 0,25 ml 4 molos vizes nátrium-hidroxidot adagolunk. A reakcióelegyet 40°C hő-



mérsékleten 2 órán keresztül melegítjük, majd 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a nyers terméket oszlopkromatográfiásan 30:1 térfogatarányú diklór-metán-metanol eluens rendszert használva tisztítjuk, ily módon eljárva 8-(6-etinil-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dionhoz jutunk, $[MH]^+$ 388.

B2 eljárás

3,5 g (13,82 mmol) (6-metoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav 70 ml aceto-nitrilben elkészített szuszpenzióját egymásutánban 6,15 ml (36 mmol) Hunig's bázissal, 6,29 g (16,6 mmol) O-(7-benzo-triazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-hexafluor-foszfáttal és 3,22 g (15,2 mmol) 5,6-diamino-1-izobutuil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dionnal kezeljük és az oldatot szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A párlási maradékot 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, szűrjük és etil-acetáttal mossuk, majd 50°C hőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk. A kapott intermediert 30 ml metanol és 60 ml 4 molos vizes nátrium-hidroxid elegyében szuszpendáljuk, és a szuszpenziót 45 percen keresztül 80°C hőmérsékleten melegítjük. A kapott szuszpenziót ezután ecetsavval semlegesítjük és 1 napon keresztül 0°C és 5°C közötti hőmérsékleten tartjuk. A kivált szilárd terméket szűréssel elkülönítjük és 30 ml 1:9 térfogatarányú metanol/víz eleggyel, majd 30 ml metanollal mossuk. Csökkentett nyomáson 50°C hőmérsékleten történő szárítás után, ily módon eljárva 3-izobutil-8-(6-metoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, $[MH]^+$ 394,5.

C eljárás

0,33 ml (1,85 mmol) 5,6 molos vizes 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid oldatot adunk 0,327 g (1,54 mmol) 5,6-diamino-1-izobutil-



-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion, 0,414 g (1,54 mmol) (1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav és 0,251 g (1,85 mmol) 1-hidroxi-benzo-triazol 2 ml CH_2Cl_2 -ben elkészített szuszpenziójához. A szuszpenzióhoz ezután 2 ml vizet adunk és a kétfázisú elegyet 18 órán keresztül rázzuk, majd a kapott szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük. A szóban forgó intermediert ezután 10 ml metanolban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz 5 ml 4 molos vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, majd az elegyet reflux hőmérsékleten 4 órán keresztül melegítjük. A metanol csökkentett nyomáson történő eltávolítása után a párlási maradékot tömény sósavval pH=2 értékre megsavanyítjuk és a kivált szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, és preparatív HPLC módszerrel történő tisztítás után 8-(1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-hidrokloridhoz jutunk, $[\text{MH}]^+$ 458.

D eljárás

20,6 ml (0,11 mol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimidet adunk 20 g (0,094 mol) 5,6-diamino-1-izobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion, 26,7 g (0,094 mol) (5,6-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav és 19,2 g (0,142 mol) 1-hidroxi-benzo-triazol 400 ml 1:1 diklór-metán-víz elegyben elkészített oldatához. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 4,5 órán keresztül keverjük, majd a kivált szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük. A kapott szilárd anyaghoz 500 ml vizet adunk, szűrünk és a csapadékot 250 ml vízzel mossuk, majd szárítjuk, a továbbiakban azt metanollal kezeljük, és szárítás után ily módon eljárva a szóban forgó intermediert a metanolos koncentrátumból származó kevésbé tiszta anyaggal együtt kapjuk. A 16,08 g tömegű intermediert 100 ml vízben és 100 ml metanolban oldjuk, majd az oldathoz 56 ml 4 molos vizes nátrium-hidroxidot adunk, és a kapott oldatot egy napon keresztül 70°C hőmérsékleten melegítjük. Szobahőmér-

sékletre történő hűtés után a metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a párlási maradékot tömény sósavval pH=1 értékre savanyítjuk. A kapott hidroklorid sót szűréssel elkülönítjük és szárítjuk. A terméket ezután annak szabad bázisává alakítjuk oly módon, hogy vizes nátrium-hidroxiddal a pH értéket 11-re értékkel lúgosítjuk, és vizes mosás után 3-izobutil-8-(5,6-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, [MH]⁺ 424,6.

E eljárás

72 mg (0,13 mmol) 11. példa szerint előállított termék 2,5 ml 6n sósavban és 1,5 ml etanolban elkészített szuszpenzióját 5 órán keresztül reflux hőmérsékleten melegítjük, majd azt 1 napon keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítás után 3-(3-amino-benzil)-8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-dihidrokloridot kapunk. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 3.20 (s 3H), 3.95 (s 3H), 4.00 (s 3H), 4.75 (s 2H), 5.15 (s 2H), 7.15 (m 2H), 7.20 (s 1H), 7.30 (t J 6 1H), 7.65 (s 1H), 7.95 (s 1H), 8.50 (s 1H), 9.50 (s 1H), 13.6 (br s 1H).

F eljárás

37 mg (0,07 mmol) 58. példa szerint előállított terméket 1,5 ml piridinben szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz 23 ml (0,21 mmol) dimetil-szulfamoil-kloridot adunk. A reakcióelegyet ezután 22 órán keresztül 50°C hőmérsékleten melegítjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A párlási maradékot vízzel kezeljük, így szilárd anyagot kapunk, amelyet szűréssel elkülönítünk és szárítás után 3-[3-(N,N-dimetil-szulfamoil)-amino-benzil]-8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dionhoz jutunk.

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 2.64 (s 6H), 3.26 (s 3H), 3.86 (s 3H), 3.98 (s 3H), 4.50 (s 2H), 5.15 (s 2H), 6.98 (d J 6 1H), 7.08 (d J 6 1H), 7.15 (s 1H), 7.22 (t J 6 3H), 7.55 (s 1H), 7.62 (s 1H), 8.38 (s 1H), 9.15 (s 1H), 9.82 (s 1H), 13.60 (s 1H).

G eljárás

100 mg (0,25 mmol) 24. példa szerint előállított terméket 5 ml tömény hidrogén-bromidban 36 órán keresztül 100°C hőmérsékleten melegítünk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott nyers terméket preparatív HPLC módszerrel tisztítjuk és így módon eljárva 8-(7-hidroxi-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, $[M]^+$ 379.

H eljárás

41 mg (0,09 mmol) 64. példa szerint előállított terméket 2 ml ecetsavban oldunk és az oldatot 100 μl 148 mg/ml koncentrációjú elemi brómot tartalmazó ecetsavval kezeljük. A kapott reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a párlási maradékot forró metanolban oldjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 8-(8-bróm-6,7-dihidroxi-izokinolin-4-ilmetil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, M^+ 474.

I eljárás

A 13. példa szerint előállított termék, 0,760 g (1,87 mmol) 3-allil-8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-hidroklorid só, 18,7 ml (9,35 mmol) 0,5 molos 9-bora-biciklo[2.2.0]nonán THF-es oldat, és 0,33 ml (1,89 mmol) diizopropil-etil-amin 9 ml THF-ben elkészített szuszpenzióját 2,5 órán keresztül reflux hőmérsékleten melegítjük. Ezután az oldathoz 6 ml 4 molos vizes nátrium-hidroxid oldatot és 3 ml 27,5%-os hidrogén-peroxidot adunk egy-

másutánban és a reakcióelegyet 50°C hőmérsékleten 1,5 órán keresztül melegítjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után a nyers terméket oszlopkromatográfiásan 19:1 térfogatarányú CH₂Cl₂:metanol eluens rendszert használva tisztítjuk, és vízzel történő triturálás után 8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dionhoz jutunk, [MH]⁺ 426.

J eljárás

48 mg (0,35 mmol) kálium-karbonátot és 0,018 ml (0,295 mmol) jód-metánt adunk a 10. példa szerint előállított termék, 0,100 g (0,24 mmol) 8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion 2 ml DMF-ben elkészített oldatához. A reakcióelegyet 1 napon keresztül keverjük, majd preparatív HPLC módszerrel tisztítjuk és ily módon eljárva 8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1,7-dimetil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, [MH]⁺ 438.

K eljárás

A 68. példa szerint előállított termék 63 mg (0,14 mmol) 8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-3-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion és 18 ml (0,25 mmol) acetil-klorid 1 ml piridinben elkészített szuszpenzióját 50°C hőmérsékleten 18 órán keresztül melegítjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás és 19:1 térfogatarányú diklór-metán-metanol eluens rendszerrel végzett oszlopkromatográfiás tisztítás után 3-[8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-purin-3-il]-2-metil-propil-észtert kapunk, [MH]⁺ 482.

L eljárás

A 18. példa szerint előállított terméket, 100 mg (0,24 mmol) 8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3-(2-metil-allil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diont 30 ml 1,2-diklór-etánban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz ezután 1,2 ml

(1,20 mmol) dietil-cink 1 molos hexános oldatát adjuk, majd 0,174 ml (0,24 mmol) klór-jód-metánt adagolunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd a reakciót telített vizes ammónium-klorid oldat adagolásával leállítjuk. Kloroformmal történő extrakció után a szerves fázist vízzel mosuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Preparatív HPLC módszerrel történő tisztítás után ily módon eljárva 8-(6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-1-metil-3-(1-metil-ciklopropil-metil)-3,9-dihidropurin-2,6-diont kapunk, $[MH]^+$ 436.

M eljárás

Az 53. példa szerint előállított terméket 245 mg (0,554 mmol) 8-(6-bróm-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidropurin-2,6-diont, 0,085 ml (0,61 mmol) trietil-amint 4 ml CH_2Cl_2 elegyében diszpergálunk. Az elegyhez keverés közben cseppenként 133 mg (0,61 mmol) di-terc-butoxi-karbonát 1 ml CH_2Cl_2 -ben elkészített oldatát adjuk, majd 0,170 ml (1,2 mmol) trietil-amint, 130 mg (0,60 mmol) di-terc-butoxi-karbonát és 0,3 ml DMF elegyét adagoljuk, és a reakcióelegyet 2,5 napon keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékot víz és hexán oldószerkelegyben kirázzuk, szonikus szűréssel elkülönítjük, ismét bepároljuk, majd szilikagél oszlopkromatográfiásan 19:1 térfogatarányú CH_2Cl_2 :metanol eluens rendszert használva tisztítjuk, és ily módon eljárva 8-(6-bróm-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-karbonsav-terc-butyl-észterhez jutunk ($[MH]^+$ 543). A kapott 58 mg (0,11 mmol) intermediert 15 mg (0,13 mmol) $Zn(CN)_2$ -hez adjuk, majd az elegyhez 9 mg 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocént, 5 mg trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)-t és 2,5 ml vízmentes DMF-t adunk és a kapott keveréket 120°C hőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd a keve-

rést további 24 órán keresztül 145°C hőmérsékleten folytatjuk. Ezután az elegyhez 57 mg (0,49 mmol) $\text{Zn}(\text{CN})_2$ -t és 1 ml vízmentes DMF-t adunk, és azt 2 órán keresztül 155°C hőmérsékleten, majd 18 órán keresztül 145°C hőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyhez 9 mg 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocént és 9 mg trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)-t adunk és a reakcióelegyet további 6 órán át 145°C hőmérsékleten melegítjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékot vízzel trituráljuk, szűrjük és 1:1 térfogatarányú telített nátrium-hidrokarbonát/víz eleggyel mossuk, majd CH_2Cl_2 és 1:1 térfogatarányú metanol: CH_2Cl_2 eleggyel kirázzuk, és szilikagél oszlopkromatográfiásan 10:1 térfogatarányú CH_2Cl_2 :metanol, majd 20:1 térfogatarányú CH_2Cl_2 :metanol eluens rendszert használva szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk és így módon eljárva 4-(3-izobutil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il-metil)-izokinolin-6-karbo-nitrilt kapunk, $[\text{MH}]^+$ 389.

N eljárás

0,29 g (1,9 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk 0,40 g (1,9 mmol) 5,6-diamino-1-izobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion és 0,39 g (1,78 mmol) (1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav metanolban és vízben elkészített elegyéhez és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A metanolt ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a szilárd párlási maradékot szűrővel elkülönítjük és etil-acetát/metanol elegyből átkristályosítjuk. A kapott szilárd anyagot zárt csőben 100°C hőmérsékleten, 8 órán keresztül 40%-os vizes dimetil-aminban melegítjük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, etil-acetátban kirázzuk. Az etil-acetátos oldatot ezután vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A továbbiakban az elegyet szilikagél oszlopkromatográfiásan etil-

-acetát/metanol eluens rendszert használva tisztítjuk és ily módon eljárva 8-(1-dimetil-amino-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il-metil)-23-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, MH^+ 467.

O eljárás

0,29 g (1,9 mmol) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk 0,40 g (1,9 mmol) 5,6-diamino-1-izobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-dion és 0,39 g (1,78 mmol) (1-klór-6,7-dimetoxi-izokinolin-4-il)-ecetsav metanolban és vízben elkészített elegyéhez és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A metanolt ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a szilárd párlási maradékot szűréssel elkülönítjük, majd etil-acetát-metanol oldószerkelegyből át-kristályosítjuk. A kapott szilárd terméket ezután reflux hőmérsékleten piperidinben 8 órán keresztül melegítjük. Az oldatot ezután szűrjük, a kapott oldatot vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A továbbiakban az oldatot szilikagél oszlopkromatográfiásan etil-acetát - metanol eluens rendszert használva tisztítjuk, és a kapott szilárd terméket 20%-os 1n NaOH/metanol elegyben oldjuk és az elegyet reflux hőmérsékleten 2 órán keresztül melegítjük. Csökkentett nyomáson történő bepárlás után a párlási maradékhoz vizet adunk, a kapott oldatot etil-acetáttal kirázzuk, és a szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, és Na_2SO_4 felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után 8-(6,7-dimetoxi-1-piperidin-1-il-izokinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diont kapunk, MH^+ 507.

A példák NMR adatai (^1H 400MHz DMSO- d_6)

12. példa

δ 3.25 (s 3H), 3.92 (s 3H), 4.02 (s 3H), 4.65 (s 2H), 7.70 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.42 (s 1H), 11.1 (s 1H), 13.60 (s 1H)

13. példa

δ 3.20 (s 3H), 4.95 (s 3H), 4.00 (s 3H), 4.52 (d J 4 2H), 4.70 (s 2H), 5.04 (d J 18 1H), 5.09 (d J 10 1H), 5.88 (m 1H), 7.60 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.46 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.7 (s 1H).

14. példa

δ 0.20-0.40 (m 4H), 1.10-1.30 (m 1H), 3.21 (s 3H), 3.81 (m 2H), 3.98 (s 3H), 4.03 (s 3H), 4.66 (s 2H), 7.65 (s 1H), 7.85 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.39 (s 1H), 13.70 (s 1H).

15. példa

δ 0.82 (s 9H), 3.20 (s 3H), 3.78 (s 2H), 3.99 (s 3H), 4.04 (s 3H), 7.62 (s 1H), 7.90 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.44 (s 1H), 13.60 (s 1H).

16. példa

δ 0.81 (d J 7 12H), 1.98 (m 1H), 2.12 (m 1H), 3.70 (d J 8 2H), 3.78 (d J 7 2H), 3.99 (s 3H), 4.05 (s 3H), 4.70 (s 2H), 7.65 (s 1H), 7.90 (s 1H), 8.46 (s 1H), 9.45 (s 1H), 13.6 (s 1H).

17. példa

δ 0.80-1.10 (m 6H), 1.40-1.60 (m 4H), 1.80 (m 1H), 3.15 (s 1H), 3.76 (d J 8 2H), 3.91 (s 3H), 4.02 (s 3H), 4.68 (s 2H), 7.60 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.44 (s 1H), 13.60 (s 1H).

18. példa

δ 1.69 (s 3H), 3.21 (s 3H), 3.98 (s 3H), 4.01 (s 3H), 4.46 (s 2H), 4.52 (s 1H), 4.68 (s 2H), 4.76 (s 1H), 7.58 (s 1H), 7.84 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.60 (s 1H).

19. példa

δ 1.50-1.85 (m 4H), 3.18 (s 3H), 3.50-3.85 (m 4H), 3.95 (s 3H), 4.02 (s 3H), 4.10-4.20 (m 1H), 4.70 (s 2H), 7.75 (s 1H), 7.920 (s 1H), 8.50 (s 1H), 9.50 (s 1H), 13.60 (br s 1H).

20. példa

δ 0.70-0.80 (m 6H), 0.99-1.10 (m 1H), 1.20-1.25 (m 1H), 1.88-2.00 (m 1H), 3.21 (s 3H), 3.64-3.80 (m 2H), 3.95 (s 3H), 4.00 (s 3H), 4.68 (s 2H), 7.60 (s 1H), 7.80 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.60 (br s 1H).

21. példa

δ 0.83 (t J 8 3H), 1.63 (sextet J 8 2H), 3.83 (t J 8 2H), 3.99 (s 3H), 4.05 (s 3H), 4.69 (s 2H), 7.64 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.44 (s 1H), 9.42 (s 1H), 11.10 (s 1H), 13.60 (s 1H).

23. példa

δ 0.80 (d J 7 6H), 3.18 (s 3H), 3.75 (d J 8 2H), 4.60 (s 2H), 6.32 (s 2H), 7.71 (s 1H), 7.82 (s 1H), 8.50 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.50 (s 1H).

49. példa

δ 0.12-0.25 (m 4H), 1.02-1.10 (m 1H), 3.20 (s 3H), 3.68 (d J 7 2H), 4.00 (s 3H), 4.80 (s 2H), 7.70 (d J 9 1H), 8.21 (d J 9 1H), 8.38 (s 1H), 9.20 (s 1H), 13.10 (s 1H).

86. példa

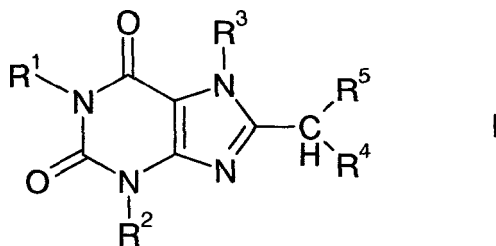
3-izobutil-1-metil-8-[1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-8-il)-etil]-3,7-dihidro-purin-2,6-dion előállítása

Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-(2,2-dimetoxi-etil)-amint (Tetrahedron 1968, 24, 1467) piroszőlőssavval kezelünk a 22. intermediér előállításának megfelelő általános eljárás szerint, ily módon eljárva 2-[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-8-il-propionsav-hidrokloridot kapunk, olvadáspont: 224-226°C. A kapott anyagot etanolos sósavgázzal kezeljük és így a megfelelő etil-észter-hidrokloridot kapjuk, olvadáspont: 223-225°C. 2,73 g (10 mmol) fentiek szerint kapott vegyület 20 ml benzolban elkészített oldatát ezután 1,26 g (10 mmol) dimetil-szulfáttal kezeljük és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán keresztül keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott nyers olajat 20 ml vízben oldjuk, az oldatot 0-5°C közötti hőmérsékletre hűtjük, és ahhoz 5,72 g (17,4 mmol) $K_3Fe(CN)_6$ 25 ml vízben elkészített oldatát és 2,04 g (51 mmol) nátrium-hidroxid 15 ml vízben elkészített oldatát adjuk. A kapott elegyet 5°C hőmérsékleten tartjuk 1,5 órán keresztül, majd a pH értékét tömény sósavval 2 értékre állítjuk, és a kapott terméket szűrőssel elkülönítjük, majd metanol/diklór-metán oldószerkelegetből átkristályosítjuk és ily módon eljárva 2-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-8-il)-propionsavhoz jutunk, olvadáspont: 290°C (bomlik). A kapott intermediert ezután a D eljárásban ismertetett általános eljárás szerint xantin-származékká alakítjuk, $[MH]^+$ 452.

87. példa8-(6,7-dimetoxi-kinolin-4-il-metil)-3-izobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin--2,6-dion előállítása

2,46 ml (4,92 mmol) lítium-diizopropil-amid 2 molos pentános oldatát és 0,552 g (4,92 mmol) kálium-t-butoxidot 10 ml THF-hez adunk -70°C hőmérsékleten, majd a kapott elegyhez 1,0 g (4,92 mmol) 6,7-dimetoxi-4-metil-kinolint [J. Org. Chem., 1997, 623, 568] adunk. 1 óra elteltével a reakcióelegyet feleslegben lévő nyers, száraz jégre öntjük, majd 1 napon keresztül szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakcióelegyhez 0,57 g (4,92 mmol) piridin-hidrokloridot adunk és azt éter és víz oldószerkelegyben kirázzuk. A vizes fázist ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, a párlási maradékhoz forró metanolt adunk, azt aktív szénnel kezeljük, celite szűrőn keresztül szűrjük és csökkentett nyomáson történő bepárlás után (6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-ecetsavat kapunk, MH^+ 248. A kapott intermediert ezután a C. eljárásban ismertetett általános eljárás szerint a xantinszármazékká alakítjuk, olvadáspont $>250^\circ\text{C}$.

1. Az (I) általános képletű vegyület vagy annak valamely sója,

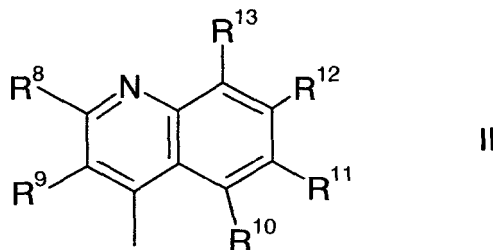


ahol a képletben

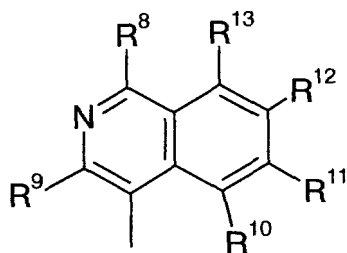
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy valamely kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkil-karbonil-oxi-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkil-tio-alkil-csoport, alkenil-csoport, cikloalkil-alkil-csoport, heterociklil-alkil-csoport, vagy olyan aralkil-csoport, amelyben az aril-gyűrű kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos csoporttal fuzionált vagy kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített az alkoxi-csoport, aminocsoport, alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, acil-amino-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, amino-szulfonil-csoport, alkil-amino-szulfonil-csoport, dialkil-amino-szulfonil-csoport, alkil-szulfonil-amino-csoport vagy dialkil-amino-szulfonil-amino-csoport helyettesítők közül,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy aril-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R^5 jelentése kinolinil-csoport, izokinolinil-csoport vagy oxo-dihidro-izokinoli-

nil-csoport, mely kívánt esetben valamely 5-tagú heterociklusos csoporttal fuzionált, és kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített a halogénatom, cianocsoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkil-tio-alkil-csoport, alkoxi-csoport, alkil-tio-csoport, alkenilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkinil-csoport, karboxil-csoport, acilcsoport, valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, a halogénatom vagy alkoxi-csoport helyettesítők közül egy vagy több szubsztituenssel helyettesített arilcsoport, vagy valamely 5- vagy 6-gyűrű atomot tartalmazó heteroaril-csoport, - amely valamelyik gyűrű szénatomon keresztül kapcsolódik az adott szénatomhoz - helyettesítők közül, és R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy valamely kívánt esetben hidroxilcsoporttal vagy alkoxi-csoporttal helyettesített alkilcsoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituensek egyikének jelentése hidrogénatom és a másik szubsztituens jelentése acilcsoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituens a kapcsolódó nitrogénatommal együtt valamely 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot képez.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, melynek képletében R^5 jelentése valamely (II) általános képletű kinolinil-csoport,

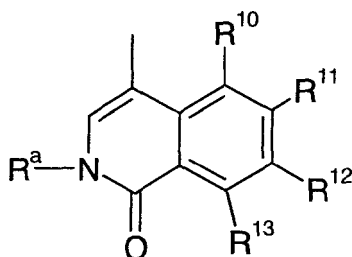


vagy valamely (III) általános képletű izokinolinil-csoport,



III

vagy valamely (IIIA) általános képletű oxo-dihidro-izokinolinil-csoport,



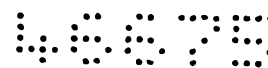
IIIA

ahol a képletekben

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom, cianocsoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, alkil-tio-alkil-csoport, alkoxi-csoport, alkil-tio-csoport, alkenil-csoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkinil-csoport, karboxil-csoport, acilcsoport vagy valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, vagy olyan arilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített a halogénatom vagy alkoxi-csoport helyettesítők közül, vagy valamely 5- vagy 6-gyűrű atomot tartalmazó heteroaril-csoport, és R^6 és R^7 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy R^{11} és R^{12} szubsztituensek a kapcsolódó szénatommal együtt valamely, a gyűrűben két oxigénatomot vagy nitrogénatomot tartalmazó 5-tagú heterociklusos csoportot képeznek, és R^a jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol a képletben

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy kívánt esetben hidroxilcsoporttal 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R² jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-8 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, vagy 1-4 szénatomos alkil-tio-1-8 szénatomos alkil-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 3-8 szénatomos ciklo-alkil-1-4 szénatomos alkil-csoport, heterociklil-1-4 szénatomos alkil-csoport, ahol a heterociklusos csoport valamely olyan 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz a gyűrűben a nitrogénatom és oxigénatomok közül, fenil-1-4 szénatomos alkil-csoport, ahol a fenilcsoport kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített az 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-amino-csoport helyettesítők közül, és kívánt esetben a gyűrűben két oxigénatomot vagy két nitrogénatomot tartalmazó 5-tagú heterociklusos gyűrűvel fuzionált,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-tio-csoporttal kívánt esetben helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R⁵ jelentése kinolinil-csoport, izokinolinil-csoport vagy oxo-dihidro-izokinoli-



nil-csoport, amely kívánt esetben olyan 5-tagú heterociklusos csoporttal fuzionált, amely a gyűrűben két oxigénatomot vagy két nitrogénatomot tartalmaz, és kívánt esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített a halogénatom, cianocsoport, karboxil-csoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 2-4 szénatomos alkinil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, vagy egy vagy több szubsztituenssel a halogénatom vagy az 1-4 szénatomos alkoxi-csoport helyettesítők közül kívánt esetben helyettesített fenilcsoport helyettesítők közül, és

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben hidroxilcsoporttal vagy alkoxi-csoporttal helyettesített, vagy R^6 és R^7 szubsztituens egyikének jelentése hidrogénatom a másik jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituens a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportot képez, amely egy vagy két nitrogénatomot, és kívánt esetben oxigénatomot tartalmaz a gyűrűben.

4. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-8 szénatomos alkil-csoport, vagy 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-1-8 szénatomos alkil-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-



-1-4 szénatomos alkil-csoport, heterociklil-1-4 szénatomos alkil-csoport, ahol a heterociklusos csoport olyan 5-tagú heterociklus, amely a gyűrűben egy nitrogénatomot vagy oxigénatomot tartalmaz fenil-1-4-szénatomos alkil-csoport, ahol a fenilcsoport kívánt esetben egy vagy két szubsztituenssel helyettesített az 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoport, klóratom, brómatom, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoport vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-amino-csoport helyettesítők közül, és amely kívánt esetben valamely a gyűrűben két oxigénatomot tartalmazó 5-tagú heterociklusos csoporttal fuzionált,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^5 jelentése valamely (II) általános képletű kinolinil-csoport, valamely (III) általános képletű izokinolinil-csoport vagy valamely (IIIA) általános képletű oxo-dihidro-izokinolinil-csoport, ahol a képletekben R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, karboxil-csoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 2-4 szénatomos alkenil-csoport, 2-4 szénatomos alkinil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, valamely $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, vagy valamely olyan fenilcsoport, amely egy vagy két szubsztituenssel helyettesített a halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoport helyettesítők közül, vagy

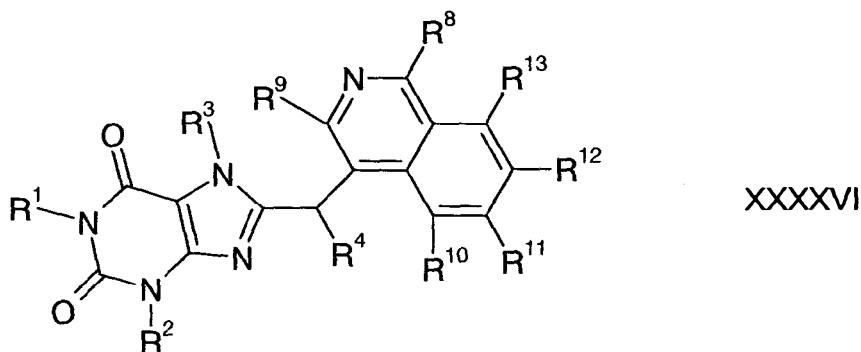
R^{11} és R^{12} a kapcsolódó szénatommal együtt valamely a gyűrűben két oxigénatomot tartalmazó 5-tagú heterociklusos csoportot képez, és

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben hidroxilcsoporttal vagy alkoxi-csoporttal helyettesített, vagy R^6 és R^7 szubsztituensek egyikének jelentése hidrogénatom és a másik szubsztituens jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, vagy R^6 és R^7 szubsztituenst a kapcsoló nitrogénatommal együtt valamely 6-tagú heterociklusos csoportot képez, amely egy vagy két nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmaz a gyűrűben.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, melynek képletében R^5 jelentése valamely (III) általános képletű izokinolinil-csoport, ahol R^8 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, cianocsoport, $-N(R^6)R^7$ általános képletű csoport, ahol R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R^6 és R^7 a kapcsolódó nitrogénatommal együttesen valamely 6-tagú heterociklusos csoportot képez, amely egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogénatom és egy oxigénatomot tartalmaz a gyűrűben, vagy valamely egy vagy két 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport; R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy halogénatom; R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, karboxil-csoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy 2-4 szénatomos alkinil-csoport, vagy R^{11} és R^{12} a kapcsolódó szénatommal együttesen valamely

a gyűrűben két oxigénatomot tartalmazó 5-tagú heterociklusos csoportot képez; és R^{13} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

6. A (XXXXVI) általános képletű vegyület vagy annak valamely sója,



ahol a képletben

- (i) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -csoport, R^3 és R^4 mindegyikének jelentése hidrogénatom, R^8 jelentése CH_3 -csoport, R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom, és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport; vagy
- (ii) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom, és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport; vagy
- (iii) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ -csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom, és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport; vagy
- (iv) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -csoport, R^3 , R^4 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom, R^8 jelentése klóratom és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport; vagy

- (v) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom, R^{11} jelentése OCH_3 -csoport és R^{12} jelentése hidrogénatom; vagy
- (vi) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése ciklo-propil-metil-csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{12} mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^{11} jelentése OCH_3 -csoport; vagy
- (vii) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{12} mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^{11} jelentése $\text{CH}=\text{C}$ csoport; vagy
- (viii) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése 4-(N-dimetil-amino-szulfonil-amino)-benzil-csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport; vagy
- (ix) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport; vagy
- (x) R^1 jelentése CH_3 -csoport, R^2 jelentése 1-metil-ciklopropil-metil-csoport, R^3 , R^4 , R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^{11} és R^{12} mindegyikének jelentése OCH_3 -csoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazása.

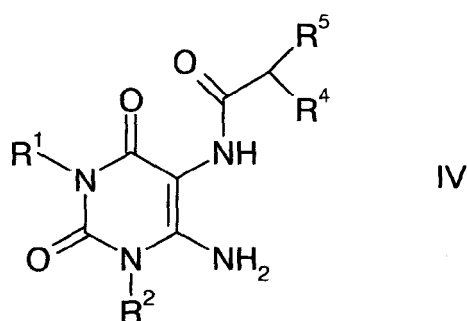
8. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, kívánt esetben valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal együtt tartalmazza.

9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő felhasználása a PDE5 közvetítette állapotok kezelésére.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő felhasználása szexuális rendellenességek, különösen merevedési zavarok kezelésére.

11. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy azok sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy

1) (a) a (IV) általános képletű vegyületet,



ahol a képletben R^1 , R^2 , R^4 és R^5 szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott, dehidratáljuk; vagy

(b) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^3 jelentése kívánt esetben hidroxilcsoporttal, alkoxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal helyettesített alkilcsoport, az (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamely sóját valamely megfelelő alkilezőszerrel reagáltatjuk; vagy

(c) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése valamely aralkil-csoport, amely az aril-gyűrűben alkil-szulfonil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-szulfonil-amino-csoporttal helyettesített - az (I) általános képletű vegyület valamely sóját, ahol a képletben R^2 jelentése aralkil-csoport, amely aminocsoporttal helyettesített, valamely alkil-szulfonil-haliddal vagy dialkil-amino-szulfonil-haliddal reagáltatjuk, vagy

(d) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése valamely hidroxilcsoporttal helyettesített

alkilcsoport, az (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^2 jelentése alkenilcsoport, hidratáljuk; vagy

(e) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése valamely alkil-karbonil-oxi-csoporttal helyettesített alkilcsoport, az (I) általános képletű vegyületet, melynek képletében R^2 jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, észterezzük; vagy

(f) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése aralkilcsoport, amely az aril-gyűrűben aminocsoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése az aril-gyűrűben valamely acil-amino-csoporttal helyettesített aralkil-csoport, hidrolizáljuk; vagy

(g) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy izokinolinil-csoport, amely hidroxilcsoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy alkoxi-csoporttal helyettesített izokinolinil-csoport, dezalkilezzük; vagy

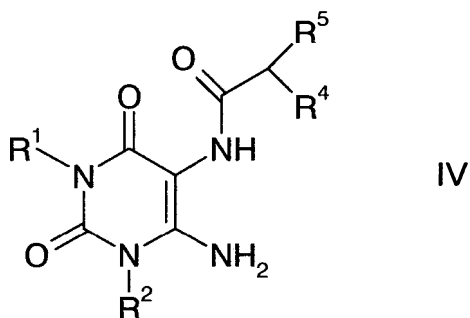
(h) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy halogénatommal helyettesített izokinolinil-csoport, az (I) általános képletű vegyületet, ahol R^5 jelentése kinolinil-csoport vagy izokinolinil-csoport, - amely a gyűrűben helyettesítetlen, halogénezésre alkalmas szénatommal rendelkezik - halogénezzük; vagy

(i) az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése ciklo-propil-csoport, amely kívánt esetben alkilcsoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyületet, amelynek képle-

tében R^2 jelentése alkenil-csoport, Simmons Smith ciklopropanizációs reakciónak vetjük alá; és

2) a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját kinyerjük.

12. A (IV) általános képletű vegyület,



ahol a képletben R^1 , R^2 , R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott.

A meghatalmazott


Somlai Mária

szabadalmi ügyvivő

az S.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

rajz nélkül

2013.04.03.

PK