SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: **1385-94**

(22) Dátum podania: **19.04.1993**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **885 263**

(32) Dátum priority: **19.05.1992**

(33) Krajina priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia: **11.07.1995**

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **12.06.2000**

(86) Číslo PCT: **PCT/US93/03662, 19.04.1993**

(11) Číslo dokumentu:

280 677

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl [7]:

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

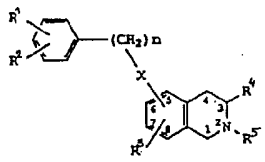
(73) Majiteľ patentu: WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Blankley Clifton John, Ann Arbor, MI, US;
Hodges John Cooke, Ann Arbor, MI, US;
Klutchko Sylvester, Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny, medziprodukty na ich prípravu a farmaceutické prípravky na ich báze**

(57) Anotácia:
Sú opísané substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 a R^2 je nezávisle vždy H, alkyl, halogén, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, benzoylamino, trifluórmetyl, karboxy, alkoxykarbonyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl alebo nitro; n je 0 až 4; X chýba alebo je O, S, imino, N-alkyl, pričom tento zvyšok je pripojený k tetrahydroizochinolínu v polohe 5 alebo 6; R^3 je H, alkoxy, aralkoxy, alkyltio alebo halogén; R^4 je II, alkyl, hydroxyalkyl, CO_2R^6 alebo $CON(R^6)_2$, kde R^6 je H alebo alkyl; a R^5 je alkyl, aryl, aralkyl, ktorý je prípadne substituovaný v alkyle cykloalkylom; diaralkyl, COR^7 alebo SO_2R^7, kde R^7 je aralkyl, alkyl, diaralkyl, OR^8 alebo NR^8R^9, kde R^8 a R^9 je nezávisle H, alkyl, cykloalkyl, aryl alebo aralkyl, prípadne substituovaný, a ich farmaceuticky vhodné soli samy osebe a na liečbu vaskulárnej restenózy, aterosklerózy, nadmernej sekrécie AVP, porúch CNS, na reguláciu samičích reprodukčných funkcií a na posilnenie kognitívnych schopností, medziprodukty na ich prípravu a farmaceutické prípravky na ich báze.



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínov, samých osebe a na liečbu chorôb, medziproduktov na ich výrobu a farmaceutických prípravkov na ich báze.

Doterajší stav techniky

V US patente č. 4 812 462 sú opísané 4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridínové deriváty, ako antagonisty angiotenzínu II (AII), ktoré sa viažu na špecifický podtyp svojho celulárneho receptoru, totiž receptor AT_2. Vzhľadom na svoje AT_2 receptor-antagonistické vlastnosti je tu proklamovaná užitočnosť týchto zlúčenín pri liečbe vaskulárnej restenózy, aterosklerózy a porúch spojených s nadmernou sekréciou vazopresínu (AVP), rôznych porúch centrálneho nervového systému (CNS) a tiež sa tu uvádza ich užitočnosť na reguláciu samičích reprodukčných funkcií.

Aterosklerotická arteriálna okluzívna choroba je hlavnou príčinou chorobnosti a mortality v USA. (W. P. Castelli, Am. J: Med. 76:4-12 (1984)). Jednou dôležitou stratégiou pri liečbe tejto poruchy je použitie rôznych revaskularizačných techník, ako je transplantácia typu by pass safénovej vény, endarterektoromie a transluminárna koronárna angioplastika. Celková úspešnosť týchto revaskularizačných postupov je však bohužiaľ obmedzená restenózou, ku ktorej dochádza v dôsledku neointimálnej hyperplázie. Veľkosť tohto problému v klinickej medicíne sa zväčšuje so zvyšujúcim sa počtom kardiovaskulárnych chirurgických zákrokov a s rozširujúcou sa intervenčnou terapiou.

Patogenéza restenózy sa vysvetľuje radom faktorov vrátane pôsobenia hormónu angiotenzínu II (Ang II), ktorý je integrálnou súčasťou systému renin-angiotenzín a je regulátorom vaskulárneho tónu a štruktúry. Ang II je silný vazokonstriktor, ktorý hrá ústrednú úlohu pri hypertenzii, kongestívnom srdečnom zlyhaní a vaskulárnych chorobách. In vivo je pôsobenie Ang II spájané s vaskulárnou hypertrofiou pri hypertenzii, pretože inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) môžu zabrániť alebo zmierniť mediálnu hypertrofiu pri mnohých modeloch hypertenzie (G. K. Owens, Hypertension 9:178-187 (1987)). Nedávno sa zistilo, že inhibítory ACE a antagoisty angiotenzínu II (podtypu A_{T1}) znižujú alebo zmierňujú vývoj intimálnej hyperplázie potkana, ktorá je odpoveďou na poranenie. (J. S. Powell, et al. Science 245:186-88(1989); A. W. Clowes, et al, Hypertension 18 [Suppl II]: II65-II69 (1991), W. Osterrieder, et al, Hypertension 18 [Supel II]: II60-II64 (1991)). Tieto inhibičné účinky na rast sú nezávislé od hemodynamických účinkov inhibítorov ACE, pretože liečba pomocou iných liečiv znižujúcich krvný tlak tento rast neinhibuje (J. S. Powell, et al, J. Card. Pharmacol. 16 (Suppl. 4): S42-S49 (1990)). Podobné štúdie ukázali, že inhibítory ACE bránia vaskulárnemu rastu v odpovedi na poranenie morčiat (J. P. Clozel, et al, Hypertension 18 [Suppl. II]: II55-II59 (1991) a poškodenia tepien a žíl spôsobené vaskulárnym poranením vyvolaným alloštepmi potkana (D. Plissonnier, et al, Hypertension 18 [Suppl II]: II47-II54 (1991) a S. P. Roux, et al, Hypertension 18 [Suppl II]: II43-II46 (1991)). Okrem toho môžu inhibítory ACE zabraňovať alebo zmiešavať aterosklerózu králikov Watanbe (A. V. Chobanian, et al, Clinical Cardiol. 13 : 43-48 (1990)) a primátov kŕmených cholesterolom (G. Abers, et al, J. Cardiovascular Pharmacol. 15 (Suppl 5): S56-S72 (1990)).

Tiež bolo ukázané, že angiotenzín II má svoju úlohu pri regulácii rastu buniek vaskulárneho hladkého svalu in vitro. V kultivovaných bunkách vaskulárneho hladkého svalu zvyšuje Ang II rýchlosť syntézy RNA a proteínu a v určitých podmienkach je mitogénny. Okrem toho Ang II zvyšuje expresiu proto-onkogénov c-myc, c-jun a c-fos, ako i rastových faktorov, ktoré sa podieľajú na raste indukovanom Ang II, totiž rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGF), rastového faktora základných fibroblastov a transformačného rastového faktora-ß (TGF-ß) (A. J. Naftilan, et al, J. Clin. Invest. 83:1419-1424 (19853)).

Výsledky z rôznych laboratórií vedú k predpokladu, že existujú izoformy receptoru, ktoré majú rôzne väzbové vlastnosti a rôzne intracelulárne signály. Nedávno boli na klasifikáciu týchto receptorov použité dve triedy receptorových antagonistov (A. T. Chiu, et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 165:196-203 (1989)). Zdá sa, že receptory AT-1, ktoré sú prítomné na mnohých typoch buniek, sú pripojené pomocou proteínov G k fosfolipáze C. Je známe, že receptory AT-1 sú selektívne antagonizované Dup753 (A. T. Chiu, et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 172:1195-1202 (1990); D. T. Dudley, et al., Mol. Pharmacol. 38:370-377 (1990)). Stimulácia tohto receptoru vedie k metabolizmu inozitolu, zvyšovaniu obsahu intracelulárneho vápnika a aktivácii proteínkinázy C. Receptor AT-1 je teda klasický membránový receptor Ang-II. Bolo ukázané, že blokáda týchto receptorov inhibuje indukovaný vaskulárny rast. Bolo tiež zistené, že antagonisty receptoru AT-1 znižujú alebo zoslabujú vývoj intimálnej hyperplázie potkana v odpovedi na poranenie. (M. F. Prescott, et al, American Journal of Pathology 139:1291-1296 (1991); R. F. Kauffman, et al, Life Sciences 49:PL-223-PL-228 (1991) a H. Azuma, et al., Br. J. Pharmacol. (1991)).

Nedávno bol objavený druhý podtyp receptoru Ang-II, AT-2. Tento receptor má obmedzenejšie rozdelenie a nemusí byť pripojený k proteínom G. Zistilo sa, že tento receptor selektívne viaže zlúčeniny, ktoré sa používajú v tomto vynáleze. Predpokladá sa, že fyziologická úloha receptoru AT_2 spočíva v tom, že je mediátorom potenciačných účinkov Ang-II na rast. Tento predpoklad je založený na pozorovaní, že je tento podtyp receptoru exprimovaný v priebehu fetálneho vývoja (E. F. Grady, et al, ,T. Clin. Invest. 88:921-933(1991)). Viswanathan, et al (Biochem. Biophys. Res. Comm. 179:1361-1367 (1991)) oznámili, že receptory AT-II sú prevažujúcou izoformou v neontálnej vaskulatúre, ale sú len menšinovou zložkou vo vaskulatúre dospelých. Mechanizmus pôsobenia zlúčenín používaných pri tomto vynáleze má vzťah na ich väzbu na receptory AT-2 vyskytujúce sa v proliferujúcom vaskulárnom hladkom svale.

Vynález je tiež založený na objave, že sa receptor AT-2 vyskytuje v centrálnom nervovom systéme (CNS) cicavcov a že zlúčeniny všeobecného vzorca (I), opísané ďalej, účinne blokujú väzbu angiotenzínu II na receptory AT-2 v rôznych oblastiach mozgu. Je známe, že angiotenzín II moduluje nervovú senzitivitu CNS na neurotransmitery, ako sú katecholamíny, serotonín a enkefalíny. Okrem toho je známe, že je angiotenzín II neurotransmiterom, ktorý reguluje uvoľňovanie hormónov z mozgu (Phillips, Ann. Rev. Physiol. 49:413-35 (1987)). Činidlá, ktoré blokujú účinnosť angiotenzínu II na receptoroch AT-2 centrálneho nervového systému budú zlepšovať stav pri poruchách spojených s abnormálnou nervovou aktivitou a abnormálnou sekréciou hormónu, ktoré majú vzťah k nadmernej AT_2 mediovanej odpovedi na antiotenzín II. Zlúčeniny všeobecného vzorca

(I) sú, ako antagonisty AT_2, potenciálne užitočné pri liečbe a diagnostike početných neurologických, psychiatrických, neuroendokrinných, neurodegeneratívnych a neuroimunologických poruchách. Ako neobmedzujúce príklady takých porúch je možné uviesť poruchy spojené s drogovu závislosťou, stavy úzkosti, depresiami, epilepsiou, hyperaktivitou, poruchami pamäti, bolesťou, Parkinsonovou chorobou, psychózami, reguláciou autonómnych funkcií, poruchami spánku a tardivnou dyskinézou.

Barnes, et al, Brain Research 507:341-343 (1990), opísali účinky angiotenzínu II, ako inhibítoru draslíkom stimulovaného uvoľňovania Ach z humánneho temporálneho kortexu, ktoré má za následok zvýšenú hladinu ACh v kortikálnom tkanive. Potkany liečené inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), t. j. liečivom, ktoré inhibuje tvorbu angiotenzínu II, majú zníženie striatálneho ACh. Inhibítory ACE zvyšujú kognitívnu výkonnosť pri kognitívnych skúškach na hlodavcoch (Costall, et al, Pharmacol. Biochem. & Behavoir 33:573-579 (1989)).

Vzhľadom na to, že tak inhibítory ACE, ako antagonisty receptoru angiotenzín inhibujú účinnosť angiotenzínu II v mozgu, je odôvodnený predpoklad, že obidve tieto látky budú zvyšovať kongnitívnu výkonnosť.

Ďalším známym účinkom angiotenzínu II na CNS je stimulácia uvoľňovania pituitárneho a hypotalamového hormónu vrátane vazopresínu (AVP), oxytocínu a adrenokortikotrofického hormónu (ACTH), prolaktínu a luteinizačného hormónu (LH). Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je teda možné používať pri liečbe rôznych neuroendokoinných porúch, ktoré sú závislé od uvoľňovania hormónov, ktoré je výsledkom stimulácie receptorov AT_2 angiotenzínom II.

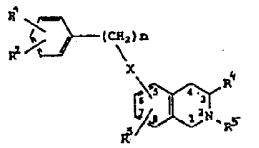
Vazopresín (AVP), ktorý je tiež známy pod označením antidiuretický hormón, je peptidový hormón, ktorý spôsobuje znížené vylučovanie moču, zvýšenú hustotu moču a znižovanie pocitu smädu. Pri normálnej fyziológii je to dôležitý hormón na zachovávanie telesných tekutín. Schiavone, et al, Hypertension 17:425 (1991) opisujú účinky antagonistov AT_2 pri antagonizácii angiotenzínom II indukovanej sekrécie AVP z izolovaných hypotalamo-neurohypofyziálnych explantátov potkana. Nadmerná sekrécia AVP býva spájaná s mnohými poruchami vrátane nadmernej retencie vody, majúcej vzťah k ženským reprodukčným poruchám označovaným ako predmenštruačný syndróm (PMS) (Janowski, et al., Psychosomatic Medicine 35:143-154 (1973)) a k zhoršenému vylučovaniu vody s adrenálnou nedostatočnosťou. Nadmerná sekrécia AVP býva tiež spájaná so Schwartz-Bartterovým syndrómom (mozgový nádor vylučujúci AVP), kongestívnym srdečným zlyhaním, cyrhózou pečene, nefrotickými syndrómami, poruchami CNS, akútnymi psychotickými stavmi, pľúcnymi chorobami, dysmenorrheickou hyperaktivitou maternice a predčasnou prácou k pôrodu (Laszlo et al., uvedená citácia). Vďaka svojej schopnosti blokovať angiotenzínom II vyvolanú sekréciu AVP nachádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) použitie pri liečbe uvedených porúch.

Vynález sa tiež opiera o objav, že sa receptory AT_2 vyskytujú v samičích reprodukčných orgánoch cicavcov vrátane maternice (pozri údaje uvedené v tabuľke 1 v tomto opise a v uvedenej citácii Dudley et al.) a vaječníkov. Prehľad, v ktorom je prediskutovaná úloha angiotenzínu II pri ovulácii, je uvedený v práci Andrade-Gordon, et al, Biochemical Pharmacology 42:715-719 (1991). Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) inhibujú väzbu angiotenzínu II na receptory AT_2 v reprodukčných tkanivách vrátane uteru a folikuloch vaječníkov a teda antagonizujú účinky angiotenzínu II na týchto miestach.

Antagonisty receptoru AT_2 majú teda potenciálnu použiteľnosť pri regulácii plodnosti a menštruačného cyklu.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca (I)



(I)

alebo ich farmaceuticky vhodné soli, kde R^1, R^2, n, X, R^3, R^4 a R^5 majú uvedený význam.

Tieto zlúčeniny majú silnú a selektívnu AT_2 antagonistickú účinnosť (ktorá nie je sprevádzaná žiadnymi AT1 antagonistickými vlastnosťami). Vďaka tejto účinnosti je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) používať pri liečbe proliferatívnych chorôb vaskulárneho hladkého svalu, ako je postchirurgická vaskulárna restenóza a ateroskleróza, pri liečbe rôznych porúch CNS vrátane porúch pamäti a porúch, ktoré majú vzťah k nadmernému vylučovaniu AVP, ako je Schwartz-Bartterov syndróm a PMS a pri regulácii samičích reprodukčných funkcií.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prípravok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje antiateroskleroticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom alebo excipientom. Vynález sa tiež týka spôsobu liečby cicavcov trpiacich týmito chorobami, ktorého podstata spočíva v tom, že sa týmto cicavcom podáva uvedený farmaceutický prípravok v jednotkovej dávkovacej forme.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prípravok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v množstve, ktoré je účinné na liečbu samičích reprodukčných porúch, v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom alebo excipientom. Vynález sa tiež týka spôsobu liečby cicavcov trpiacich týmito poruchami, ktorého podstata spočíva v tom, že sa týmto cicavcom podáva uvedený farmaceutický prípravok v jednotkovej dávkovacej forme.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prípravok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v množstve, ktoré je účinné na liečbu restenózy, v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom alebo excipientom. Vynález sa tiež týka spôsobu liečby restenózy cicavcov trpiacich touto chorobou, ktorého podstata spočíva v tom, že sa týmto cicavcom podáva uvedený farmaceutický prípravok v jednotkovej dávkovacej forme.

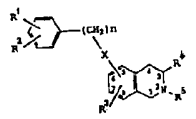
Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prípravok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v množstve, ktoré je účinné na liečbu kognitívneho poklesu, v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom alebo excipientom. Vynález sa tiež týka spôsobu liečby kognitívneho poklesu u cicavcov trpiacich touto chorobou, ktorého podstata spočíva v tom, že sa týmto cicavcom podáva uvedený farmaceutický prípravok v jednotkovej dávkovacej forme.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prípravok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v množstve, ktoré je účinné na liečbu porúch spojených s nadmernou sekréciou AVP, v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom alebo excipientom. Vynález sa tiež týka spôsobu liečby týchto porúch u cicavcov, ktorého podstata spočíva v tom, že sa týmto cicavcom podáva uvedený farmaceutický prípravok v jednotkovej dávkovacej forme.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prípravok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v množstve, ktoré je účinné na liečbu vaskulárnej srdečnej hypertrofie, v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom alebo excipientom. Vynález sa tiež týka spôsobu liečby týchto porúch u cicavcov, ktorého podstata spočíva v tom, že sa týmto cicavcom podáva uvedený farmaceutický prípravok v jednotkovej dávkovacej forme.

Vynález sa tiež týka spôsobov výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I) a nových medziproduktov, ktoré sú pri týchto spôsoboch užitočné.

Nasleduje podrobnejší opis tohto vynálezu. Zlúčeniny, ktoré sa uplatňujú pri rôznych aspektoch tohto vynálezu, je možné charakterizovať ako substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca (I)



(I) ,

kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s I až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkanoylaminoskupinu s I až 8 atómami uhlíka, benzoylaminoskupinu, trifluórmetylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo nitroskupinu;

n predstavuje celé číslo s hodnotou od 0 do 4;

X chýba alebo predstavuje atóm kyslíka, atóm síry, iminoskupinu, N-alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, pričom tento zvyšok je pripojený k tetrahydroizochinolínu v polohe 5 alebo 6;

R^3 predstavuje atóm vodíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, aralkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkyltioskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo atóm halogénu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca CO_2R^6 alebo skupinu vzorca $CON(R^6)_2$, kde R^6 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a

R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, arylskupinu, aralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá je prípadne substituovaná v alkylovej časti cykloalkylskupinou s 3 až 6 atómami uhlíka, diaralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca COR^7 alebo SO_2R^7, kde R^7 predstavuje aralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, diaralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca OR^8 alebo NR^8R^9, kde každý zo symbolov R^8 a R^9 nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, arylskupinu alebo aralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti;

pričom pod označením "aryl", či už ide o samostatnú arylskupinu alebo o súčasť zložitejšej skupiny, napríklad aralkylskupiny, sa rozumie fenylskupina alebo naftylskupina, ktorá je prípadne substituovaná až do maximálneho stupňa substitúcie substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, metyltioskupinu a merkaptoskupinu,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu sú substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca (I), kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupinu, karboxyskupinu alebo nitroskupinu;

n predstavuje celé číslo s hodnotou od 0 do 3;

X predstavuje atóm kyslíka, atóm síry alebo iminoskupinu; R^3 predstavuje atóm vodíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo atóm halogénu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu vzorca CO_2R^6 alebo skupinu vzorca $CON(R^6)_2$, kde R^6 má uvedený význam; a

R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, arylskupinu alebo skupinu vzorca COR^7, kde R^7 má uvedený význam;

pričom výraz "aryl" má uvedený význam, a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo zlúčenín podľa vynálezu je možné ako zlúčeniny, ktorým sa dáva ešte väčšia prednosť, označiť substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca (I), kde R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, karboxyskupinu alebo nitroskupinu;

n predstavuje celé číslo s hodnotou od 0 do 2;

X predstavuje atóm kyslíka;

R^3 predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka;

R^4 predstavuje skupinu vzorca CO_2R^6 alebo skupinu vzorca CON (R6) , kde R^6 má uvedený význam; a

R^5 predstavuje skupinu vzorca COR^7, kde R^7 predstavuje diaralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu vzorca NR^8R^9, kde každý zo symbolov R^8 a R^9 nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo arylskupinu;

pričom výraz "aryl" má uvedený význam, a ich farmaceuticky vhodné soli.

Ešte väčšia prednosť sa dáva substituovaným 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom všeobecného vzorca (I), kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, metoxyskupinu, karboxyskupinu, metylskupinu, nitroskupinu alebo aminoskupinu;

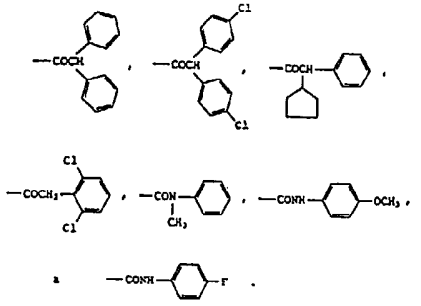
n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

X predstavuje atóm kyslíka, iminoskupinu alebo metylaminoskupinu;

R^3 predstavuje atóm vodíka, metyltioskupinu alebo metoxyskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, karboxyskupinu, metoxykarbonylskupinu, etoxykarbonylskupinu, karbamoylskupinu alebo dimetylkarbamoylskupinu a

R^5 predstavuje skupinu vzorca



a ich farmaceuticky vhodným soliam.

Niektoré zo zlúčenín podľa vynálezu obsahujú jedno alebo viac chirálnych centier a každé z nich sa môže vyskytovať v konfigurácii R alebo S. Do rozsahu tohto vynálezu patria všetky enantiomérne a diastereomérne formy, ako aj ich zmesi.

Prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu sú:
2-(difenylacetyl)-6-etoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(2,2-difenyletyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmeotoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-[(difenylmetyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochzinolínkarboxylová kyselina a
1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-2-fenyl-5-(fenylmetoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina.

Zlúčeninami, ktorým sa venuje ešte väčšia prednosť, sú:
5-[(4-aminofenyl)metoxy]-2-(difenylacetyl)-1,2,34-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
5-[(4-amino-3-meylfenyl)metoxy]-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
5-[(4-dimetylamino)-3-metylfenyl]metoxy]-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
(S)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
(R)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[(fenylmetyl)tio]-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-(metyltio)-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[(fenylmetyl)amino]-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[metyl(fenylmetyl)amino]-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3;4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenyltio)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenyltio)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[metyl(fenylamino)]-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetyl)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletyl)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-fenyl-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina a
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N,N-dimetyl-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina.

Zlúčeninami podľa vynálezu, ktorým sa venuje najväčšia prednosť sú:
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylacetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-6-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-[bis(4-chlórfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina
2-(cyklopentylfenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-[(2,6-dichlórfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-2-[(metylfenylamino)karbonyl]-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-2-[[(4-metoxy-fenylamino]-karbonyl]-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
2-[[(4-fluórfenyl)amino]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
etylester 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-fenylmetoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
etylester 5-(9-metoxykarbonylfenyl)metoxy]-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
5-(4-karboxyfenylmetoxy)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
etylester 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[(4-metoxy-3-metylfenyl)metoxy]-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[(4-metoxy-3-metylfenyl)metoxy]-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
metylester2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
metylester 5-(4-aminofenoxy)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
5-(4-aminofenoxy)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina a
(+)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina.

Novými medziproduktmi podľa vynálezu sú:
3-metoxy-2-(fenylmetoxy)fenylalanín,
4-metoxy-3-(fenylmetoxy)fenylalanín,
3-metoxy-2-(2-fenyletoxy)fenylalanín,
3-metoxy-2-(4-nitrofenoxy)fenylalanín,
1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-6-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,

1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina,
etylester 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenyletoxy)-3--izochinolínkarboxylovej kyseliny,
etylester 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
metylester 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)--3-izochinolínkarboxylovej kyseliny,
N-acetyl-3-metoxy-2-(fenylmetoxy)-fenylalanín,
1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-2-[metyl(fenylamino)karbonyl]-3-izochinolínkarboxylová kyselina a
etylester 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6--metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny.

Niektoré zo zlúčenín podľa tohto vynálezu môžu existovať v nesolvátovaných formách i v solvátovaných formách, ako sú napríklad hydrátované formy. Všeobecne sú solvátované formy vrátane hydrátovaných foriem, ekvivalentné nesolvátovaným formám a patria do rozsahu tohto vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú ďalej schopné tvoriť farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a/alebo bázami. Všetky tieto formy patria do rozsahu tohto vynálezu.

Farmaceuticky vhodné adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) s kyselinami zahrnujú soli netoxických anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fosforečná a pod. a soli netoxických organických kyselín, ako napríklad alifatických monokarboxylových a dikarboxylových kyselín, fenylsubstituovaných alkánových kyselín, hydroxyalkánových kyselín, alkándiových kyselín, aromatických kyselín, alifatických a aromatických sulfónových kyselín atď. Tieto soli teda zahŕňajú sulfáty, disulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, difosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, kapryláty, izobutyráty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, mandeláty, benzoáty, chlórbenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, ftaláty, benzénsulfonáty, toluénsulfonáty, fenylacetáty, citráty, laktáty, maleáty, tartráty, metánsulfonáty a pod. Do rozsahu solí patria tiež soli odvodené od aminokyselín, ako sú arginináty a pod. a glukonáty a galakturonáty (pozri napríklad Berge, S. M. et al. "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, strana 1 až 19.(1977)).

Adičné soli s kyselinami odvodené od týchto bázických zlúčenín sa pripravujú obvyklým spôsobom, t. j. tak, že sa zlúčenina vo forme voľnej bázy uvedie do styku s dostatočným množstvom požadovanej kyseliny, aby vznikla soľ. Voľnú bázu je možné regenerovať zo soli tým, že sa soľ uvedie do styku s bázou a získaná voľná báza sa obvyklým spôsobom izoluje. Voľné bázy sa trocha líšia od zodpovedajúcich soľných foriem v určitých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale na účely tohto vynálezu sú inak soli ekvivalentné zodpovedajúcim voľným bázam.

Farmaceuticky vhodné adičné soli s bázami vznikajú s kovmi alebo amínmi, ako napríklad s alkalickými kovmi a kovmi alkalických zemín alebo organickými amínmi. Ako príklady kovov, ktoré sa môžu používať ako katióny, je možné uviesť sodík, draslík, horčík, vápnik a pod. Ako príklady vhodných amínov je možné uviesť N,N-dibenzyletyléndiamín, chlórprokaín, cholín, dietanolamín, etyléndiamín, N-metylglukamín a prokaín (pozri napríklad Berge, S. M. et al. "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, strana 1 až 19 (1977)).

Adičné soli s bázami odvodené od týchto kyslých zlúčenín sa pripravujú obvyklým spôsobom, t. j. tak, že sa zlúčenina vo forme voľnej kyseliny uvedie do styku s dostatočným množstvom požadovanej bázy, aby vznikla soľ. Voľnú kyselinu je možné regenerovať zo soli tým, že sa soľ uvedie do styku s kyselinou a získaná voľná kyselina sa obvyklým spôsobom izoluje. Voľné kyseliny sa trocha líšia od zodpovedajúcich soľných foriem v určitých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale na účely tohto vynálezu sú inak soli ekvivalentné zodpovedajúcim voľným kyselinám.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (I) sa pod označením "alkylskupina" rozumejú priame alebo rozvetvené uhľovodíkové zvyšky obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ako je napríklad metylskupina, etylskupina, n-propylskupina, izopropylskupina, n-butylskupina, sek.butylskupina, izobutylskupina, terc.butylskupina, n-pentylskupina a n-hexylskupina a pod., pokiaľ nie je výslovne uvedené inak.

Pod označením "halogén" sa rozumie fluór, chlór, bróm alebo jód, pričom prednostným halogénom je fluór a chlór.

Pod označením "alkoxyskupina" sa rozumie alkylová skupina, ktorá je pripojená k zvyšku molekuly cez atóm kyslíka. Ako neobmedzujúce príklady alkoxyskupín je možné uviesť metoxyskupinu, etoxyskupinu a propoxyskupinu.

Pod označením "alkylaminoskupina" a "dialkylaminoskupina" sa rozumejú skupiny, v ktorých sú dva alkylové zvyšky pripojené k atómu dusíka. Ako príklady takých skupín je možné uviesť N-metylaminoskupinu a N,N-dimetylaminoskupinu.

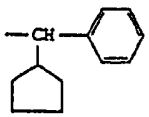
Pod označením "acylaminoskupina" sa rozumejú také skupiny, ako sú skupiny vzorca CH_3CONH, CH_3CH_2CONH a PhCONH, kde Ph znamená fenylskupinu.

Pod pojmom "alkoxykarbonylskupina" sa rozumie alkylesterová skupina odvodená od karboxylovej kyseliny.

Pod pojmom "hydroxyalkylskupina" sa rozumie hydroxysubsituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá má priamy alebo rozvetvený reťazec, ako napríklad hydroxymetyskupina.

Pod označením "arylskupina" sa rozumie zvyšok aromatického uhľovodíka, ako je fenylskupina, naftylskupina a pod. Arylskupina je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu, ako je metylskupina alebo etylskupina, alkoxyskupinu, ako je metoxyskupina alebo etoxyskupina, hydroxyskupinu, atóm halogénu, ako je atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca NH-alkyl, $N(alkyl)_2$, metyltioskupinu a merkaptoskupinu.

Pod pojmami "aralkylskupina" a "diaralkylskupina" sa rozumejú zložené skupiny obsahujúce definované alkylové a arylové časti. Ako neobmedzujúce príklady takých skupín je možné uviesť fenylmetylskupinu a difenylmetylskupinu. Tieto skupiny sú prípadne substituované v alkylovej a/alebo arylovej časti. Ako príklad substituovanej skupiny tohto typu je možné uviesť skupinu vzorca.

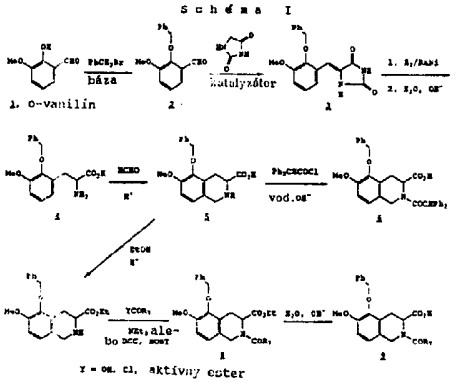


Ako substituenty v alkylovej časti je napríklad možné uviesť alkylskupinu, dialkylskupinu alebo cykloalkylskupinu.

Pod označením "cykloalkylskupina" sa rozumie cyklická uhľovodíková skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka. Ako prednostné cykloalkylskupiny je možné uviesť cyklopentylskupinu a cyklohexylskupinu.

Ako príklad stratégie, ktorá sa používa pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca (I), je možné uviesť reakčnú sekvenciu znázornenú v schéme I.

Schéma I



Pri postupe znázornenom v schéme I sa aldehyd fenolového typu, ako je zlúčenina I, benzyluje benzylhalogenidom v prítomnosti slabej anorganickej bázy, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan cézny a pod. v polárnom rozpúšťadle, ako je etanol, metanol, dimetylformamid alebo dimetylacetamid a pod. Pri alkylácii sa prednostne používa 1 až 5 ekvivalentov práškovitého uhličitanu draselného a reakcia sa vykonáva v etanole pri teplote 25 až 80 °C 1 až 12 hodín. Vzniknutý derivát benzyloxybenzaldehydu 2 sa kondenzuje s hydantoínom. Táto kondenzácia sa vykonáva za slabo kyslých podmienok v rozpúšťadle, ako je kyselina octová alebo kyselina propiónová a pod., pri použití vhodného katalyzátora, ako je ß-alanín alebo octan sodný, pri teplote v rozmedzí od 25 do 135°C. Pri kondenzácii s aldehydom 2 sa prednostne používa 1 až 1,2 ekvivalentu hydantoínu a 0,1 až 0,3 ekvivalentu ß-alanínu a reakcia sa vykonáva v ľadovej kyseline octovej za varu pod spätným chladičom až 12 hodín. Získaný benzylidénhydantion 3 sa redukuje v takých podmienkach, aby sa zabránilo debenzylácii benzyléteru. Preto sa prednostne používa buď postup pri použití zinku a kyseliny chlorovodíkovej alebo hydrogenačný postup pri použití Raneyovho niklu ako katalyzátora.

Pri postupe s kombináciou zinku a kyseliny sa používajú 2 až 4 ekvivalenty práškového zinku, ktorý sa pridá k miešanej suspenzii benzylidénhydantoínu v polárnom rozpúšťadle, ako je metanol, s obsahom 10 až 100 ekvivalentov koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Reakcia sa vykonáva pri teplotote 50 až 100 °C 0,5 až 2 hodiny. Katalytická hydrogenácia benzylidénhydantoínu pri použití Raneyovho niklu sa vykonáva tak, že sa hydantoín rozpustí v polárnom rozpúšťadle, ako je metanol, obsahujúcom silnú bázu (ako neobmedzujúce príklady báz je možné uviesť 1,1 ekvivalentu hydroxidu draselného alebo tetrametylamóniumhydroxidu. Z hľadiska rozpustnosti je prednostnou bázou tetrametylamóniumhydroxid. Pokiaľ nie je problémom debenzylácia, môžu sa pri použití tohto bázického rozpúšťadlového systému použiť i iné katalyzátory, ako je 20 % paládium na uhlíku (pozri redukcia fenyletoxybenzylidénhydantoínu, ktorá je opísaná v príklade 8).

Intermediárne substituované fenylalanínové deriváty 4 sa uvedeným spôsobom pripraveného benzylhydantoínu môžu pripraviť hydrolýzou v silne bázických podmienkach, ako napríklad pri použití 5 % až 50 % roztoku hydroxidu sodného, hydroxidu draselného alebo hydroxidu lítneho, vo vodnom prostredí pri teplote v rozmedzí od 50 do 120 °C počas 1 až 48 hodín.

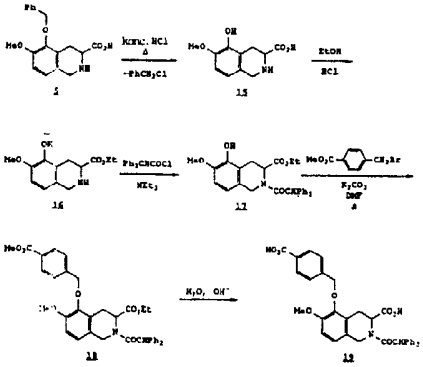
Cyklizácia fenylalanínu 4 na tetrahydroizochinolín 5 prebieha v kyslých podmienkach. Ako vhodné reakčné podmienky je možné uviesť prítomnosť 1 až 10 ekvivalentov 1N až 3N kyseliny chlorovodíkovej alebo kyseliny sírovej a 1 až 10 ekvivalentov formaldehydu. Formaldehyd sa používa buď vo forme vodného roztoku alebo vo forme jeho dimetylacetálu, metylalu a reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí od 25 do 100°C. Pokiaľ sa ako zdroj formaldehydu použije metylal je prednostnou kyselinou 1N kyselina chlorovodíková.

Cieľový acylovaný tetrahydroizochinolín 6 sa môže získať acyláciou Shotten-Baumannovho typu aminokyseliny 5 chloridom kyseliny. Táto reakcia sa prednostne vykonáva tak, že sa acylačné činidlo, ktorým je chlorid kyseliny (0,12 mol, 20% nadbytok), pridá buď bez rozpúšťadla alebo vo forme roztoku v metylénchloride, etylacetáte, tetrahydrofuráne alebo dioxáne, k ochladenej (0 až 5 °C) intenzívne miešanej zmesi aminokyseliny, 0,20 až 0,22 mol silnej bázy, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo tetrametylamóniumhydroxid a vedie sa ktorýmkoľvek z uvedených rozpúšťadiel. Po nastavení hodnoty pH na 3 sa získa acylovaná aminokyselina 6. Ako báza sa prednostne používa tetrametylamóniumhydroxid a ako rozpúšťadlo metylénchlorid.

Alternatívne sa zlúčenina 5 môže esterifikovať najprv bezvodým alkoholom v prítomnosti chlorovodíka na zlúčeninu 7, ktorá sa potom acyluje pri použití zlúčeniny vzorca $Y\text{-}COR_7$, kde Y predstavuje hydroxyskupinu alebo aktivačnú skupinu, ako je halogén alebo reaktívnu esterovú skupinu. Nasledujúcou bázickou hydrolýzou esteru 8 pri použití alkoholického rozpúšťadla, ako je metanol alebo etanol a 1N až 2N hydroxidu sodného pri teplote 50 až 80 °C sa za 0,25 až 6 hodín získa derivát karboxylovej kyseliny, ako je zlúčenina 9.

Alternatívny spôsob výroby rôznych fenoléterov je opísaný v schéme II.

Schéma II



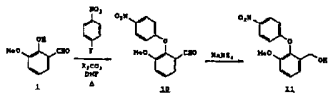
Fenolový medziprodukt 15 sa vyrobí debenzyláciou zlúčeniny 5, ktorá sa vykonáva buď katalytickou hydrogenolýzou pri použití 20 % paládia na uhlíku alebo zahrievaním zlúčeniny 5 na 50 až 100 °C v prítomnosti koncentro-

vanej kyseliny chlorovodíkovej. Táto reakcia sa prednostne vykonáva tak, že sa zmes s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou 10 minút zahrieva k spätnému toku. Esterifikácia na zlúčeninu 16 sa vykonáva štandardnou Fisherovou metódou pri použití kombinácie absolútneho etanolu s chlorovodíkom.

Acyláciou zlúčeniny 16 pomocou chloridu kyseliny v bezvodých podmienkach v aprotickom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, tetrahydrofurán alebo éter, v prítomnosti organického amínu, ako je trietylamín (akceptor protónov), sa získajú zlúčeniny, ako je zlúčenina 17. Zlúčeninu 17 je možné potom alkylovať na zlúčeninu 18 pomocou rôznych alkylačných činidiel. Alkylačné podmienky sú podobné ako podmienky alkylácie uvedené v súvislosti so zlúčeninou 1 v schéme I. V tomto prípade sa ako rozpúšťadlo používa dimetylformamid, ako báza uhličitan sodný a reakcia sa vykonáva 5 minút pri teplote spätného toku. Bázickou hydrolýzou zlúčeniny 18 pomocou 2N hydroxidu sodného v metanole pri teplote spätného toku sa získa zlúčenina 19.

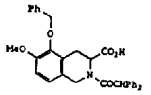
V schéme III je opísaná alternatívna metóda, ktorá sa dá použiť na výrobu intermediárnych substituovaných derivátov fenylalanínu 4 a 14.

Schéma III



Príklad, ktorý je znázornený v schéme III, opisuje reakčné sekvencie vychádzajúce z p-nitrofenoxybenzaldehydu 10. Zlúčenina 10 sa pripraví acyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I) p-fluórnitrobenzénom V dimetylformamide. Táto reakcia sa vykonáva pri teplote spätného toku 10 minút pri použití práškovitého uhličitanu draselného ako akceptora protónov. Zvyšok sekvencie zahŕňa štandardné metódy výroby derivátov fenylalanínu (4, 14) pri použití acetamidomalonátového postupu.

Ako typickú zlúčeninu, ktorá je účinná pri väzbovej skúške v uteru králika, kvôli detekcii antagonistov angiotenzínu typu 2 (AT_2), je možné označiť zlúčeninu vzorca 6



(6)

Väzbová skúška s AT_2 predstavuje modifikáciu postupu opísaného v D. T. Dudley et al., Mol. Pharmacol. 38: 370 (1990). Väzbovú afinitu zlúčeniny vzorca 6 je možné charakterizovať hodnotou IC_{50} 2,8 nM.

Iné zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú spolu so zodpovedajúcimi hodnotami väzbovej afinity uvedené v nasledujúcej tabuľke I.

Tabuľka I

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

Ako je zrejmé z tabuľky I, zlúčenina vzorca 6 (z príkladu 20) má vysokú väzbovú afinitu k receptorovému miestu pre AT_2. Pretože je táto zlúčenina neúčinná pri väzbovej skúške s AT_1 pri koncentrácii 10^{-5}M, je možné ju označiť za vysoko selektívnu pre AT_2 miesto.

Na základe uvedených údajov je možné očakávať, že zlúčeniny podľa vynálezu budú mať účinnosť pri liečbe restenózy, aterosklerózy a porúch zahŕňajúcich nadmernú sekréciu AVP, porúch CNS, určitých samičích reprodukčných porúch a určitých kognitívnych porúch.

Pri výrobe farmaceutických prípravkov zo zlúčenín podľa vynálezu sa používajú inertné farmaceuticky vhodné nosiče, ktoré môžu byť pevné alebo kvapalné. Ako pevné farmaceutické prípravky je možné uviesť prášky, tablety, dirpergovateľné granuly, kapsuly a oblátky. Ako pevné nosiče sa môže používať jedna alebo viac látok, ktoré môžu tiež pôsobiť ako riedidlá, dochuťovadlá, solubilizátory, mazadlá, suspenzné činidlá, spojivá alebo činidlá spôsobujúce rozpad tablety. Do rozsahu pojmu "nosič" sa tiež zahŕňajú zapuzdrujúce látky. V práškoch sa ako nosič používa jemne rozdelená pevná látka, ktorá je zmiešaná s jemne rozdelenou účinnou zložkou. V tabletách je účinná zložka zmiešaná s vhodným množstvom nosiča, ktorý má potrebné spojivové vlastnosti a nalisovaná na požadovanú veľkosť a tvar. Prášky a tablety prednostne obsahujú 5 až 10 až asi 70 % hmotnostných účinnej prísady. Ako vhodné pevné nosiče je možné uviesť uhličitan horečnatý, stearan horečnatý, mastenec laktózu, cukor, pektín dextrín, škrob, želatinu, tragant, metylcelulózu, nízkotopiaci sa vosk, kakaové maslo a pod. prípravky môžu mať tiež podobu zapuzdrenej účinnej zlúčeniny a v tomto prípade sa do pojmu "nosič" zahŕňajú tiež kapsuly, v ktorých je účinná zložka (prípadne v zmesi s nosičmi) zapuzdrená. Oblátky predstavujú podobný prípad. Tablety, prášky, oblátky a kapsuly môžu byť používané ako pevné dávkovacie formy na orálne podávanie.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné podávať orálne, bukálne, parenterálne, vo forme inhalačného spreja, rektálne alebo tonicky v podobe jednotkových dávkovacích foriem obsahujúcich obvyklé netoxické farmaceuticky vhodné nosiče, pomocné látky a vehikulá. Pod pojmom "parenterálne podávanie" sa rozumie podávanie vo forme subkutánnych injekcií, intravenóznych intramuskulárnych alebo intrasternálnych injekcií alebo vo forme infúznych prípravkov, ktoré sa napríklad podávajú pomocou infúzneho čerpadla.

Pri výrobe čapíkov sa najprv roztopí nízkotopiaci sa vosk, ako je napríklad zmes glyceridov mastných kyselín alebo kakaové maslo a potom sa v tejto tavenine homogénne disperguje (napríklad miešaním) účinná zložka. Vzniknutá roztopená homogénna zmes sa potom naleje do foriem vhodnej veľkosti a nechá schladnúť, čím dôjde k jej stuhnutiu.

Prípravky v kvapalnej forme zahŕňajú roztoky, suspenzie a emulzie, napríklad roztoky vo vode alebo v zmesi vody a propylénglykolu. Také prípravky sa hodia na parenterálne podávanie vo forme injekcií. Na tento druh podávania sa tiež môžu používať roztoky vo vodnom polyetylénglykole. Vodné suspenzie, ktoré sa hrdia na orálne podávanie, je možné vyrábať dispergáciou jemne rozdelenej účinnej zložky vo vode v prítomnosti viskóznej látky, ako sú prírodné alebo syntetické živice, metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy a iné dobre známe suspenzné činidlá.

Do rozsahu prípravkov podľa vynálezu patria tiež pevné prípravky, ktoré sa krátko pred použitím premieňajú na

kvapalnú formu vhodnú na orálne alebo parenterálne podávanie. Také kvapalné formy zahŕňajú roztoky, suspenzie a emulzie. Tieto konkrétne pevné farmaceutické prípravky sa prednostne vyrábajú v podobe jednotkových dávkovacích foriem a ako takých sa používajú na výrobu jednotkových kvapalných dávkovacích foriem. Alternatívne sa môže použiť dostatočné množstvo pevnej látky, aby sa po konverzii na kvapalnú formu získalo viac jednotkových kvapalných dávok, ktoré sa potom môže odmeriavať pomocou injekčnej striekačky, čajovej lyžičky alebo iného volumetrického zásobníka. Pokiaľ sa takto pripravia formy s niekoľkými kvapalnými dávkami, prednostne sa nespotrebovaná časť kvapaliny uchováva pri nízkej teplote (napríklad v chladničke, aby sa spomalil možný rozklad. Prípravky v pevnej forme pri ktorých sa predpokladá premenenie na kvapalnú formu, môžu okrem účinnej prísady obsahovať dochucovadlá, farbiace prísady, stabilizátory, tlmivé roztoky, prírodné a umelá sladidlá, dispergátory, zahusťovadlá solubilizačné činidlá a pod. Ako kvapaliny na výrobu týchto kvapalných prípravkov je možné použiť vodu, izotonizovanú vodu, etanol, glycerol, propylénglykol a pod., ako i ich zmesi. Použitá kvapalina sa prirodzene volí s ohľadom na zamyslenú cestu podávania. Tak napríklad kvapalné prípravky obsahujúce veľké množstvo etanolu sa nehodia na parenterálne podávanie.

Farmaceutické prípravky sa prednostne vyrábajú ako jednotkové dávkovacie formy. V takej forme je prípravok rozdelený do jednotkových dávok obsahujúcich vhodné množstvo účinnej zložky. Prípravok obsahujúci jednotkové dávkovacie formy môže mať podobu obalu obsahujúceho oddelené množstvá prípravku, napríklad tabliet, kapsúl alebo práškov vo fľaštičkách alebo injekciách. Pod pojmom "jednotková dávkovacia forma" sa rozumie samotná kapsula, oblátka alebo tableta alebo tiež väčší počet kapsúl, oblátok alebo tabliet umiestnených v obale.

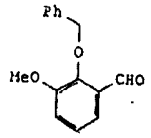
Množstvo účinnej zložky v jednotkovej dávkovacej forme prípravku sa môže meniť a môže sa napríklad nastaviť v rozmedzí od 1 do 1000 mg, prednostne od 5 do 200 mg, v závislosti od konkrétnej aplikácie a účinnosti účinnej zložky.

Prípravok môže prípadne obsahovať tiež iné kompatibilné terapeutické činidlá. Pri terapeutickom použití leží dávkovacie rozmedzie pre cicavcov (údaje sú vztiahnuté na pacienta s hmotnosťou 70 kg) od 0,1 do 1500 mg/kg telesnej hmotnosti za deň, prednostne od 1 do 500 mg/kg telesnej hmotnosti za deň, pričom táto dávka sa môže podávať vo forme niekoľkých čiastkových poddávok. Dávkovanie sa však môže meniť v závislosti od požiadaviek pacienta, závažnosti liečenej choroby a použitej zlúčeniny. Stanovenie vhodného dávkovania pri každej konkrétnej situácii je v rozsahu skúseností odborníka v tomto odbore. Obyčajne sa liečba zahajuje s nižšími dávkami zlúčeniny, ktoré sú menšie ako dávky optimálne. Potom sa dávkovanie po malých prírastkoch zvýši až do dosiahnutia optimálneho efektu za daných podmienok. Celková denná dávka sa nechá účelne deliť a podávať v niekoľkých čiastkových dávkach v priebehu dňa.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočňovania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a vynález v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

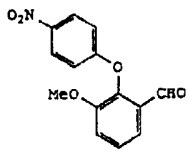
Príklad 1



3-Metoxy-2-(fenylmetoxy)benzaldehyd

Zmes 196,0 g (1,30 mol) o-vanilínu (Aldrich), 200 g benzylhromidu (Aldrich), 500 g bezvodého uhličitanu draselného a 1500 ml absolútneho metanolu sa 6 hodín zahrieva za miešania na teplotu spätného toku. Potom sa zmes ochladí, supernantan sa dekantuje a zvyšok sa prefiltruje. Filtrát sa spojí so supernatantom a zmes sa skoncentruje pri zníženom tlaku, aby sa odstránilo rozpúšťadlo. Zvyšný olej sa extrahuje do 1 litra éteru. Éterový roztok sa premyje 500 ml vody , 600 ml 1 % roztoku hydroxidu draselného a 500 ml vody, vysuší uhličitanom draselným a skoncentruje. Získa sa 263,4 g (84% výťažok) produktu; teplota topenia 41 - 43 °C. Publikovaná teplota topenia 43 °C (Chem. Abstr. 62: 16110a).

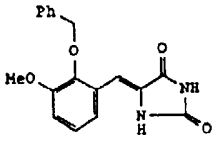
Príklad 2



3-Metoxy-2-(4-nitrofenoxy)benzaldehyd

Zmes 14,10 g (0,10 mol) 4-fluórnitrobenzénu, 16,40 g (0,10 mol) o-vanilínu, 30 g práškového uhličitanu draselného a 40 ml dimetylformamidu sa za miešania zahrieva na teplotu varu. Po 10 minútach sa zmes ochladí na 100 °C a pridá sa k nej 300 ml ľadovej vody. Potom sa k zmesi pridá petroléter (200 ml), výsledná zmes sa prefiltruje a filtračný koláč sa premyje 200 ml vody a potom 200 ml petroléteru. Vlhký koláč sa suspenduje v 100 ml metanolu a prefiltruje. Získa sa 19,50 g produktu (71 % výťažok); teplota topenia 130 - 131 °C; hmotnostné spektrum (DEI), 273 (M^+).

Príklad 3



5 [3-Metoxy-2-(fenylmetoxy)fenyl]metylén]-2,4-imidazolidíndión

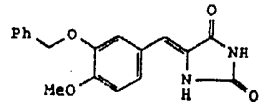
Roztok 96,90 g (0,40 mol) 2-benzyloxy-3-metoxybenzaldehydu, 48,04 g (0,48 mol) hydantoínu, 8,02 g (0,09 mol) ß-alanínu a 200 ml ľadovej kyseliny octovej sa 6 hodín za miešania varí pod spätným chladičom. K zmesi sa pridá voda (500 ml) a vylúčená pevná látka sa odfiltruje, dobre premyje vodou metanolom a potom éterom. Získa sa 109,00 g produktu (84% výťažok); teplota topenia 210 - 212 °C.

Analýza pre $C_{18}H_{16}N_2O_4$:

Vypočítané C, 66,65; H, 4,97; N, 8,64.

Nájdené C, 66,77; H, 4,84; N, 8,74.

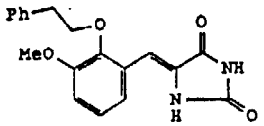
Príklad 4



5-[4-Metoxy-3-(fenylmetoxy)fenyl]metylén]-2-4-imidazolidíndión

Táto zlúčenina sa pripraví z 3-benzyloxy-4-metoxybenzaldehydu (Aldrich) a hydantoínu spôsobom opísaným v príklade 3; teplota topenia 242 - 244 °C.
Analýza pre $C_{18}H_{16}N_2O_4$
Vypočítané C, 66,65; H, 4,97; N, 8,64.
Nájdené C, 67,01; H, 5,07; N, 8,64.

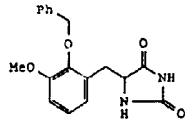
Príklad 5



5-[[3-Metoxy-2-(2-fenyletoxy)fenyl]metylén]-2,4-imidazolidíndión

Táto zlúčenina sa pripraví z 2-(2-fenyletoxy)-3-metoxybenzaldehydu z príkladu 46 spôsobom opísaným v príklade 3; teplota topenia 199 - 201 °C.
Analýza pre $C_{19}H_{18}N_2O_4$
Vypočítané C, 67,44; H, 5,36; N, 8,28.
Nájdené C, 67,48; H, 5,53; N, 8,36.

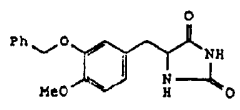
Príklad 6



(RS)-5-[[3-Metoxy-2-(fenylmetoxy)fenyl]metyl]-2,4-imidazolidíndión

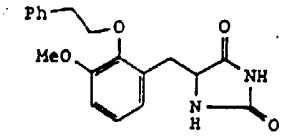
Zinkový prach (40,00 g; 0,61 mol) sa pod atmosférou dusíka pridá k miešanej suspenzii 48,00 g (0,16 mol) benzylidenhydantoínu z príkladu 3 v 1200 ml metanolu. K zmesi sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (30 ml) a vzniknutá zmes sa 20 minút zahrieva na parnom kúpeli (po 10 minútach sa začne východiskový benzylidénhydantion rozpúšťať). Pridá sa ďalších 30 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa ďalších 20 minút varí pod spätným chladičom. Potom sa zmes ochladí na 50 °C, opatrne sa prefiltruje sa filtračný koláč sa premyje 100 ml metanolu. K filtrátu sa pridá voda (500 ml). Získa sa 24,60 g kryštalického produktu; teplota topenia 202 - 204 °C. Prekryštalizovaním z metanolu sa získa čistý produkt; teplota topenia 205 - 207 °C.
Analýza pre $C_{18}H_{18}N_2O_4$
Vypočítané C, 66,24; H, 5,56; N, 8,59.
Nájdené C, 66,10; H, 5,68; N, 8,60.

Príklad 7



(RS)-5-[[4-Metoxy-3-(fenylmetoxy)fenyl]metyl]-2,4-imidazolidíndión Roztok 16,20 g (0,05 mol) benzylidénhydantoínu z príkladu 4 v 100 ml metanolu a 25,0 g (0,055 mol) 20 % roztok; tetrametylamóniumhydroxidu v metanole sa redukuje vodíkom v prítomnosti Raneyovho niklu ako katalyzátora. Po spotrebovaní teoretického množstva vodíka sa zmes prefiltruje a k filtrátu sa pridá kyselina octová (asi 5 ml) a voda v takom množstve, že sa roztok práve zakalí. Odfiltruje sa prvý podiel pevnej látky (východisková látka). Pridajú sa ďalšie 2 litre vody, aby sa vyzrážal produkt ako druhá frakcia. Získa sa 7,60 g produktu (47 % výťažok). Prekryštalizovaním z metanolu sa získa čistý produkt; teplota topenia 155 - 157 °C.
Analýza pre $C_{18}H_{18}N_2O_4$
Vypočítané C, 66,24; H, 5,56; N, 8,59.
Nájdené C, 66,19; H, 5, 60; N, 8,68.

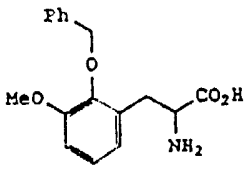
Príklad 8



(RS)-5-[[3-Metoxy-2-fenyletoxy)fenyl]metyl]-2,4-imidazolidíndión

Roztok 16,92 g (0,05 mol) benzylidénhydantoínu z príkladu 5 v 100 ml metanolu a 25,0 g (0,055 mol) 20 % tetramiaylamóniunhydroxidu v metanole sa redukuje vodíkom v prítomnosti 20 % paládia na uhlíku ako katalyzátora. Po absorpcii teoretického množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje. K zmesi sa pridá kyselina octová (asi 5 ml) a potom 200 ml vody, aby sa vyzrážal kryštalický produkt. Získa sa 15,00 g produktu; teplota topenia 163 - 165 °C. Prekryštalizovaním z metanolu sa získa čistý produkt s rovnakou teplotou topenia.
Analýza pre $C_{19}H_{20}N_2O_4$:
Vypočítané C, 67,04; H, 5,92; N, 8,23.
Nájdené C, 66,97; H, 5,84; N, 8,24.

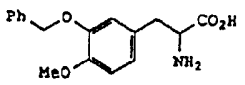
Príklad 9



(RS)-3-Metoxy-2-(fenylmetoxy)fenylalanín

Roztok zodpovedajúceho hydantoínového derivátu z príkladu 6 (8,50 g, 0,026 mol.) v 500 ml 5 % roztoku hydroxidu sodného sa 16 hodín varí pod spätným chladičom. Na dokončenie hydrolýzy sa roztok skoncentruje na horúcej platni na asi 150 ml objem v priebehu 6 hodín. Zmes sa ochladí a lepivá sodná soľ sa odfiltruje. Filtračný koláč sa rozpustí 200 ml vody a k roztoku sa pridá ľadová kyselina octová do pH 7,2, aby sa vyzrážali kryštály. Surový produkt sa odfiltruje a dôkladne premyje chladnou vodou (výťažok 5,90 g Prekryštalizovaním zo zmesi metanol-éter sa získa čistá racemická aminokyselina; hmotnosť 3,70 g; teplota topenia 190 - 194 °C.
Analýza pre $C_{17}H_{19}NO_4.0,1H_2O$:
Vypočítané C, 67,35; H, 6,38; N, 4,62; H_2O (KF), 0,59.
Nájdené C, 67,18; H, 6,32; N, 4,53; H_2O, 0,80.

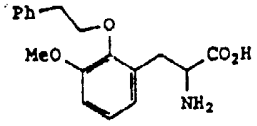
Príklad 10



(RS)-4-Metoxy-3-(fenylmetoxy)fenylalanín

Táto zlúčenina sa pripraví zo zodpovedajúceho hydantoínového derivátu (príklad 7) podobným spôsobom ako zlúčenina z príkladu 9; tlc (elučný systém: 1 : 5 : 20 kyselina octová : metanol : chloroform)); Rf 0,4 (ninhydrín).

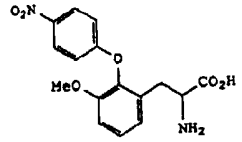
Príklad 11



(RS)-3-Metoxy-2-(2-fenyletoxy)fenylalanín

Táto zlúčenina sa pripraví zo zodpovedajúceho hydantoínového derivátu (príklad 8) podobným spôsobom ako zlúčenina z príkladu 9; teplota topenia 180 - 182 °C.
Analýza pre $C_{18}H_{21}NO_4$:
Vypočítané C, 68,55; II, 6,71; N, 4,44.
Nájdené C, 68,61; H, 6,69; N, 4,46.

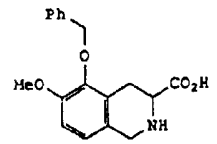
Príklad 12



(RS)-3-Metoxy-2-(4-nitrofenoxy)fenylalanín

Zmes 5,47 g (0,0115 mol.) esteru malónovej kyseliny z príkladu 41, 150 ml etanolu a 100 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania zahrieva k spätnému toku cez noc. Po 20 hodinách varu pod spätným chladičom sa pridá ďalších 50 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a v refluxovaní sa 4 hodiny pokračuje. Vzniknutý roztok sa skoncentruje pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustí v asi 200 ml vody. Zakalený roztok sa vyčerí pomocou celitu a skoncentruje do sucha. Posledné stopy vody sa odstránia prídavkom a následným odstránením 3 x 100 ml absolútneho etanolu. Získa sa 3,50 g suchej peny. Prekryštalizovanie sa vykonáva zo zmesi etanol-éter. Získa sa 2,95 g čistého produktu vo forme hydrochloridu; teplota topenia 168-171 °C.
Analýza pre $C_{16}H_{16}N_2O_6.HCl.1,25H_2O$:
Vypočítané C, 49,11; H, 5,03; N, 7,16; Cl, 9,06.
Nájdené C, 49,26; H, 5,74; N, 7,15; Cl, 8,97.

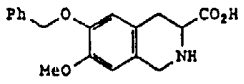
Príklad 13



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Roztok 0,58 g (0,0019 mol) fenylalanínového derivátu z príkladu 9 v 15 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej sa zmieša s 1,0 ml metylalu a zmes sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa k nej pridá nasýtený roztok octanu sodného (5 ml), čím sa vyzráža voľná aminokyselina vo forme bielej pevnej látky (0,50 g). Prekryštalizovaním z metanolu sa získa čistý produkt; teplota topenia 236-238°C (rozklad).
Analýza pre $C_{18}H_{10}NO_4$:
Vypočítané C, 68,09; H, 6,11; N, 4,47.
Nájdené C, 68,64; H, 6,23; N, 4,35.

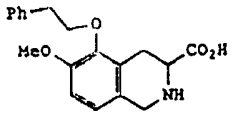
Príklad 14



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-7-metoxy-6-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa pripraví z derivátu fenylalanínu z príkladu 10 podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 13; teplota topenia 230 až 240 °C.
Analýza pre $C_{18}H_{19}NO_4$:
Vypočítané C, 68,64; H, 6,23; N, 4,47.
Nájdené C, 68,55; H, 6,03; N, 4,41.

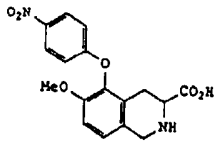
Príklad 15



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletoxy)-3--izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa pripraví z derivátu fenylalanínu z príkladu 11 podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 13; teplota topenia 232 až 235 °C.
Analýza pre $C_{19}H_{21}NO_4$:
Vypočítané C, 69,70; H, 6,47; N, 4,28.
Nájdené C, 69,33 ; H, 6,64; N, 4,33.

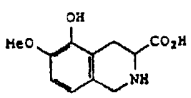
Príklad 16



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa pripraví z derivátu fenylalanínu z príkladu 12 podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 13. Produkt sa z reakčného média izoluje vo forme hydrochloridu; teplota topenia 232 až 235 °C.
Analýza pre $C_{17}H_{16}N_2O_6$ .HCl
Vypočítané C, 53,76; H, 4,25; N, 7,38.
Nájdené C, 53,29; H, 4,69; N, 7,25.

Príklad 17

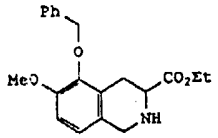


(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkaboxylová kyselina

Zmes 5,01 g (0,016 mol) aminokyseliny z príkladu 13 a 25 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania 10 minút a varí pod spätným chladičom. Potom sa

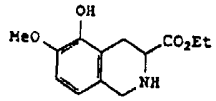
zmes ochladí a lepivá pevná látka obsahujúca benzylchlorid sa odfiltruje a premyje 2-propanolom a éterom. Získa sa 3,80 g produktu (výťažok 86 %). Prekryštalizovaním zo zmesi metanol-éter sa získa čistý produkt vo forme hydrochloridu; teplota topenia 254 - 25 °C (za rozkladu).
Analýza pre $C_{11}H_{13}NO_4$.HCl:
Výpočítané C, 50,87; H, 5,43; N, 5,40.
Nájdené C, 50,69; H, 5,52; N, 5,43.

Príklad 18



Etylester (RS)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny 7,85 g (0,025 mol) aminokyseliny z príkladu 13 sa rozpustí v 1300 ml teplého absolútneho etanolu (35 °C). Roztokom sa prebubláva plynový chlorovodík tak dlho, kým teplota nevzrastie na 50 °C. Potom sa nechá roztok 2 dni stáť pri teplote miestnosti a skoncentruje sa približne na objem 100 ml. Prídavkom éteru (200 ml) sa vyzráža ester vo forme hydrochloridu (8,30 g, teplota topenia 193 až 195 °C). Prekryštazlizovaním zo zmesi etanolu a éteru sa získa čistý hydrochlorid s teplotou topenia 193 až 195 °C.
Analýza pre $C_{20}H_{23}NO_4$.HCl:
Vypočítané C, 63,57; H, 6,40; N, 3,71.
Nájdené C, 63,62; H, 6,49; N, 3,65

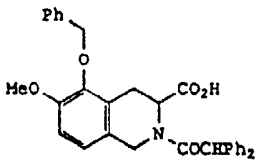
Príklad 19



Etylester (RS)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Táto zlúčenina sa pripraví z hydrochloridu aminokyseliny z príkladu 17 podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 18. Produkt sa získa vo forme hydrochloridu s teplotou topenia 213 až 213 °C (za rozkladu).
Analýza. pre $C_{13}H_{17}NO_4$.HCl:
Vypočítané C, 54,26; H, 6,30; N, 4,87.
Nájdené C, 54,11; H, 6,27; N, 4,76.

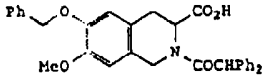
Príklad 20



((RS)-2-(Difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

4,55 g (0,01 mol) 20% roztoku tetrametylamóniumhydroxidu v metanole sa pridá k suspenzii 1,56 g (0,005 mol) aminokyseliny z príkladu 13 v 50 ml metylénchloridu. Výsledný roztok sa za miešania ochladí na 0 °C a pridá sa k nemu roztok 1,09 g (0,005 mol) difenylacetylchloridu v 5 ml metylénchloridu. Zmes sa 5 minút udržuje pri 0 °C a potom sa 0,5 hodiny zahrieva na teplotu miestnosti. Metylénchloridu sa odoženie a k zvyšku sa pridá voda (80 ml). K zmesi sa pridá 1N roztok hydroxidu sodného (10 ml), aby sa uľahčilo rozpúšťanie. Supernatant sa dekantuje a hodnota pH sa nastaví 6N kyselinou chlorovodíkovou na 2. Pritom sa vyzráža živica. Pridá sa 10 ml éteru a tým sa vylúčia kryštály. Celá zmes sa prefiltruje a premyje éterom a vodou. Získa sa 1,40 g produktu. Prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátpetroléter sa získa 1,20 g (48 % výťažok) čistého produktu; teplota topenia 163 - 165 °C.
Analýza pre $C_{32}H_{29}NO_5$:
Vypočítané C, 75,72; H, 5,76; N, 2,76.
Nájdené C, 75,84; H, 5,72; N, 2,75.

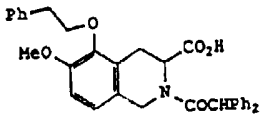
Príklad 21



(RS)-2-(Difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-6-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 14 podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 20. Získa sa amorfná pevná látka; hmotnostné spektrum (DEI) 507 (M^+).
Analýza pre $C_{32}H_{29}NO_5.0,7H_2O$:
Vypočítané C, 73,88; H, 5,89; N, 2,69.
Nájdené C, 73,89; H, 5,81; N, 2,68.

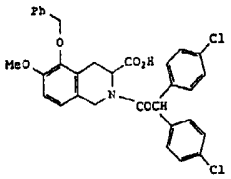
Príklad 22



(RS)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 15 podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 20; teplota topenia 136 až 138 °C.
Analýza pre $C_{33}H_{31}NO_5$:
Vypočítané C, 75,99; H, 5,99; N, 2,69.
Nájdené C, 75,69; H, 6,03; N, 2,61.

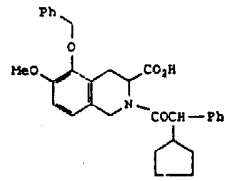
Príklad 23



(RS)-2-[bis(4-chlórfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenyletoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 13 a bis(4-chlórfenyl)acetylchloridu spôsobom opísaným v príklade 20; teplota topenia 186 až 188 °C.
Analýza pre $C_{32}H_{27}Cl_2NO_5$:
Vypočítané C, 66,67; H, 4,72; N, 2,42.
Nájdené C, 66,67; H, 4,81; N, 2,42.

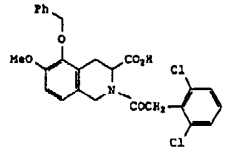
Príklad 24



(RS)-2-(Cyklopentyltenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6--metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 13 a α-fenylcyklopenantánacetylchloridu spôsobom opísaným v príklade 20.
Analýza pre $C_{31}H_{33}NO_5$:
Vypočítané C, 74,52; H, 6,61; N, 2,80.
Nájdené C, 73,47; H, 6,82; N, 2,65.

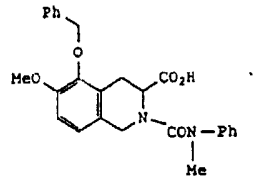
Príklad 25



(RS)-2-[(2,6-Dichlórfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6--metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 13 a 2,6-dichlórfenylacetylchloridu spôsobom opísaným v príklade 20; teplota topenia 205 až 207 °C.
Analýza pre $C_{26}H_{23}Cl_2NO_5$:
Vypočítané C, 62,41: H, 4,63; N, 2,80.
Nájdené C, 62,34; H, 4,53; N, 2,81.

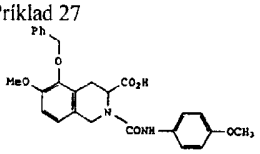
Príklad 26



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-2-[(metylfenylamino)-karbonyl]-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 13 a N-metyl-N-fenylkarbamoylchloridu spôsobom opísaným v príklade 20; teplota topenia 134 až 136 °C.
Analýza pre $C_{26}H_{26}N_2O_5$:
Vypočítané C, 69,94; H, 5,87; N, 6,28.
Nájdené C, 69,91; H, 6,00; N, 6,05.

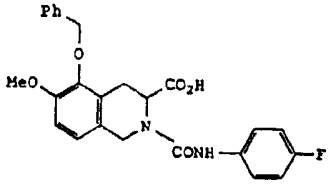
Príklad 27



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-metoxy-2-[[(4-metoxyfenyl)-amino]karbonyl]-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Roztok 1,49 g (0,01 mol) p-metoxyfenylizokyanátu v 10 ml tetrahydrofuránu sa prikvapká k miešanej zmesi 2,95 g (0,0094 mol) aminokyseliny z príkladu 13, 10,0 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 15 ml tetrahydrofuránu pri 10 °C. Po dokončení prídavku sa reakčná zmes nechá zohriať v priebehu 1 hodiny na teplotu miestnosti. Tetrahydrofurán sa odoženie a pridá sa 150 ml vody a potom 3 ml ľadovej kyseliny octovej. Tým sa vyzráža surový produkt (4,00 g). Prekryštalizovaním z metanolu sa získa čistý produkt s teplotou topenia 176 až 180 °C (za rozkladu).
Analýza pre $C_{26}H_{26}N_2O_6$:
Vypočítané C, 67,52; II, 5,67; N, 6,06
Nájdené C, 67,53; H, 5,60; N, 5,86.

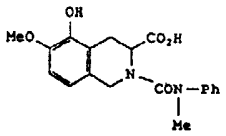
Príklad 28



(RS)-2-[[(4-Fluórfenyl)amino]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí z aminokyseliny z príkladu 13 a 4-fluórfenylizokyanátu podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 27; teplota topenia 186 až 187 °C (za rozkladu).
Analýza pre $C_{25}H_{23}FN_2O_5$:
Vypočítané C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22.
Nájdené C, 66,43; II, 5,08; N, 6,08.

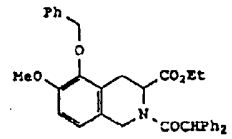
Príklad 29



(RS)-1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-2-[metyl-(fenylamino)karbonyl]-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Pri teplote miestnosti sa roztok 1,23 g (0,108 mol) N--metyl-N-fenylkarbamoylchloridu v 5 ml dioxánu pridá k miešanej zmesi 2,07 g (0,008 mol) zlúčeniny z príkladu 17 vo forme hydrochloridu, 24 ml (0,024 mol) 1N roztoku hydroxidu sodného a 15 ml dioxánu. Po 15 minútach pri teplote miestnosti sa reakčná zmes 5 minút zahrieva na 75 °C. Dioxán sa odstráni pri zníženom tlaku a k zmesi sa pridá voda (10 ml) a potom 1N kyselina chlorovodíková (16 ml, 0,016 mol). Tým sa vyráža produkt (2,00 g, výťažok 64 %). Prekryštalizovaním zo zmesi metanolu a metylénchloridu sa získajú čisté kryštály (1,50 g; teplota topenia 235 až 255°C).
Analýza pre $C_{19}H_{20}N_2O_5.0{,}33CH_3OH$:
Vypočítané C, 63,27; H, 5,86; N, 7,64.
Nájdené C, 63,27; H, 5,64; N, 7,79.

Príklad 30



Etylester (RS)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-fenylmetoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

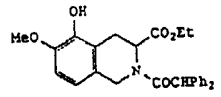
Roztok 0,76 g (0,0033 mol) difenylacetylchloridu v 5 ml metylénchloridu sa prikvapká k miešanému roztoku 1,25 g (0,0033 mol) zlúčeniny z príkladu 18 vo forme hydrochloridu, 20 ml metylénchloridu a 0,74 g (0,0073 mol) trietylamínu. Po 15 minútach sa rozpúšťadlo odparí a k zvyšku sa pridá 30 ml ľadovej vody a 50 ml éteru. Oddelená éterová fáza sa premyje 25 ml vody, 25 ml 0,01N kyseliny chlorovodíkovej, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa 1,20 g produktu s teplotou topenia 111 až 113 °C. Prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu a izopropyléteru sa získa 0,90 g čistého produktu s teplotou topenia 114 až 115 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{33}NO_5$

vypočítané C, 76,24; H, 6,21; N, 2,62.

Nájdené C, 76,23; H, 6,26; N, 2,55.

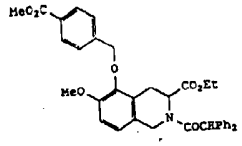
Príklad 31



Etylester (RS)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5--hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Táto zlúčenina sa pripraví z aminoesteru z príkladu 19 a difenylacetylchloridu podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 30; hmotnostné spektrum (CI): 446 (M+1).

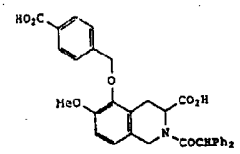
Príklad 32



Etylester (RS)-5-[(4-metoxykarbonylfenyl)metoxy]-2--(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Zmes 0,89 g (0,002 mol) zlúčeniny z príkladu 31, 0,69 g (0,003 mol) 4-metoxykarbonylbenzylbromidu (Aldrich), 5,0 g práškovitého bezvodého uhličitanu sodného a 5 ml dimetylformamidu sa za miešania 5 minút varí pod spätným chladičom. K ochladenej zmesi sa pridá 50 ml ľadovej vody a vyzrážaný produkt sa extrahuje 150 ml éteru. Extrakt sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa amorfná pevná látka (1,20 g); hmotnostné spektrum (CI) 594 (M^+).

Príklad 33



((RS)-5-(4-Karboxyfenylmetoxy)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4--tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina

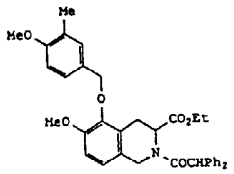
Roztok 1,10 g (0,0019 mol) diesteru z príkladu 32 v 100 ml metanolu a 15 ml 2N hydroxidu sodného sa zahrieva k varu a metanol sa nechá oddestilovať. Po jednej hodine (teplota vo variči 90 °C) sa pridá 1N kyselina chlorovodíková (35 ml) a tým sa vyzráža živica. K zmesi sa pridá 10 ml éteru, čo má za následok vývoj kryštálov (0,84 g). Prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu a petroléteru sa získa čistý produkt s teplotou topenia 190 až 192 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{29}NO_7$:

Vypočítané C, 71,86; H, 5,30; N, 2,54.

Nájdené C, 71,46; H, 5,15; N, 2,38.

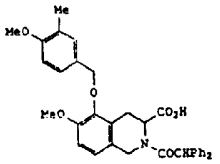
Príklad 34



Etylester (RS)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6--metoxy-5-[(4-metoxy-3-metylfenyl)metoxy]-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Táto zlúčenina sa vyrobí z fenolového derivátu z príkladu 31 a 4-metoxy-3-metylbenzylchloridu podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 32. Produkt sa prečistí chromatografiou (tlc) na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomeru 1 : 1 ako elučného činidla. Vznikne jedna škvrna, Rf 0,7.

Príklad 35



(RS)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-[(4--metoxy-3-metylfenyl)metoxy]-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí hydrolýzou esteru z príkladu 34, ktorá sa vykonáva nasledujúcim spôsobom: Roztok 0,50 g (0,86 mmol) tohto esteru, 50 ml metanolu a 2,0 ml 1N roztoku hydroxidu sodného sa 15 minút varí pod spätným chladičom. Metanol sa odparí a pridá sa voda (30 ml) a ľadová kyselina octová (1,0 ml), čím sa vyzráža živicový produkt. Tento surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli pri použití 5 % metanolu v chloroforme ako elučného činidla. Získa sa čistý produkt s teplotou topenia 140 až 142 °C.

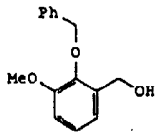
Analýza pre $C_{34}H_{33}NO_6$:

Vypočítané C, 74,03: H, 6,03; N, 2,54.

Nájdené C, 73,64; H, 6,04; N, 2,42.

Príklad 36

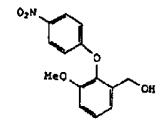
2-Benzyloxy-3-metoxybenzylalkohol



K roztoku 43,00 g (0,18 mol) 2-benzyloxy-3-metoxybenzalehydu z príkladu 1 v 300 ml absolútneho etanolu sa za miešania pridá 7,56 g (0,20 mol) nátriumbórhydridu. Teplota vzrastie na 50 °C. Po 0,5 hodiny sa pridá 10 ml acetónu, pričom teplota sa udržuje chladením na hodnote nižšej ako 60 °C. Po 15 minútach sa tekavé zložky odparia pri zníženom tlaku a k zvyšku sa pridá ľadová voda (50 ml), potom sa produkt extrahuje do 600 ml etylacetátu.

Extrakt sa vysuší síranom sodným a skoncentruje. Zvyšný olej sa rozpustí v 100 ml teplého éteru. K roztoku sa pridá petroléter až do vzniku zákalu a tak sa získa 37,70 g (86 %) čistého produktu s teplotou topenia 58 až 60 °C, Analýza pre $C_{15}H_{16}O_3$
Vypočítané C, 73,75; H, 6,60.
Nájdené C, 73,74; H, 6,62.

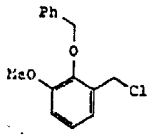
Príklad 37



3-Metoxy-2-(4-nitrofenoxy)benzylalkohol

Táto zlúčenina sa vyrobí zo zodpovedajúceho aldehydu z príkladu 2 podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 36. Jej teplota topenia je 121 až 122°C a hmotnostné spektrum (EI) 275 (M^+).
Analýza pre $C_{14}H_{13}NO_5$:
Vypočítané C, 61,08; H, 4,76; N, 5,04.
Nájdené C, 60,95; H, 4,73; N, 5,25.

Príklad 38



3-(Chlórmetyl)-2-fenylmetoxyanizol

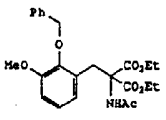
Suspenzia 92,00 g (0,377 mol) alkoholu, pripraveného podľa príkladu 36 v 300 ml toluénu sa ochladí na 10 °C. Potom sa k tejto suspenzii za miešania pridá postupne roztok 75,0 g; (0,63 mol) tionylchloridu v 100 ml toluénu. Po 5 minútach od dokončenia prídavku sa zmes 0,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Tekavé zložky sa odparia pri zníženom tlaku a tak sa získa 99,0 g (100 %) produktu v olejovitej forme tlc (zmes etylacetát/hexán, 1 : 1) jedna škvrna pri Rf 0,8.

Príklad 39

3-(Chlórmetyl)-2-(4-nitrofenoxy)anizol

Táto zlúčenina sa vyrobí z alkoholu z príkladu 37 podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 38. Jej teplota topenia je 120 až 123 °C, hmotnostné spektrum (EI) 293 (M^+).

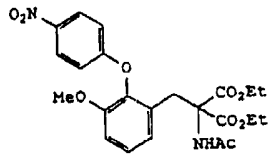
Príklad 40



Dietylester 2-(acetylamino)-2-[[3-metoxy-2-(fenylmetoxy)-fenyl]metyl]propándiovej kyseliny

136,20 g (0,42 mol) 21 % (hmotnostných) etoxidu sodného v etanole sa pridá k miešanému roztoku 90,14 g (0,415 mol) dietylacetamidomalonátu (Aldrich) v 800 ml absolútneho etanolu. K vzniknutej zmesi sa pridá benzylchloridový derivát z príkladu 38 v 500 ml absolútneho etanolu a zmes sa 2 hodiny varí pod spätným chladičom Potom sa zmes ochladí a naleje do 4 litrov zmesi ladu a vody obsahujúcej 20,0 g ľadovej kyseliny octovej. Supernatant sa dekantuje a oddelená živica sa rozpustí v 2 ml éteru. Roztok sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje približne na objem 300 ml. K tomuto zvyšku sa pridá petroléter (100 ml) a tým sa vyzráža 107,1 g (66,4 %) čistého kryštalického produktu s teplotou topenia 94 až 96 °C.
Analýza pre $C_{24}H_{29}NO_7$:
Vypočítané: C, 65,00; H, 6,59; N, 3,16.
Nájdené, C, 65,12; H, 6,75; N, 3,13.

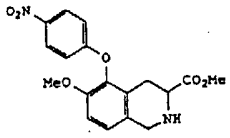
Príklad 41



Dietylester (acetylamino) [[3-metoxy-2-(4-nitro-fenoxy)-fenyl]metyl]propándiovej kyseliny

0,50 g (12,5 mmol) 60 % disperzia nátriumhydridu v oleji sa prepláchne suchým tetrahydrofuránom (5 ml). Tetrahydrofurán sa dekantuje a k nátriumhydridu sa pod atmosférou dusíka pridá 20 ml dimetylsulfoxidu. K zmesi sa za miešania pridá 2,50 g (11,5 mmol) dietylacetamidomalonátu, pričom dôjde k intenzívnemu vývoju vodíka. Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa k zmesi pridá 3,00 g (10,2 mmol) benzylchloridu z príkladu 39 a 0,30 g (2,0 mmol) jodidu sodného (vo forme prášku). Zmes sa 3 dni mieša a potom naleje približne do 300 ml ľadovej vody obsahujúcej 2 ml ľadovej kyseliny octovej. Vzniknutá zrazenina sa extrahuje do etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou a 5% roztokom tiosíranu sodného, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa 4,64 g (96 %) surového produktu. Prekryštalizovaním z etylacetátu sa získa čistý produkt s teplotou topenia 189 až 190 °C; hmotnostné spektrum (DEI) 474 (M^+).
Analýza pre $C_{23}H_{26}N_2O_9$:
Vypočítané C, 58,22; H, 5,52; N, 5,90.
Nájdené C, 58,39; H, 5,54; N, 5,99.

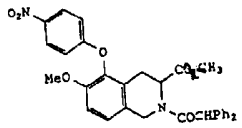
Príklad 42



Metylester (RS)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitro-fenoxy)-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Roztok 1,00 g (0,0026 mol) aminokyseliny (vo forme hydrochloridu) z príkladu 16 v 75 ml metanolu sa nasýti plynovým chlorovodíkom, pričom teplota sa nechá vzrásť až na hodnotu blízku teplote varu. Roztok sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Vylúčené biele kryštály sa odfiltrujú a premyjú zmesou 50 % metanolu a 50 % éteru. Získa sa 0,86 g čistého aminoesterového produktu vo forme hydrochloridu s teplotou topenia 237 až 239 °C (za rozkladu).
Analýza pre $C_{18}H_{18}N_2O_6$.HCl:
Vypočítané C, 54,76; H, 4,85; N, 7,10.
Nájdené C, 54,51; H, 4,81; N, 7,00.

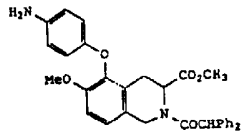
Príklad 43



Metylester (RS)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6--metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Roztok 0,35 g (1,30 mmol) difenylacetylchloridu v 2 ml acetonitrilu sa pridá k miešanej zmesi 0,60 g (1,50 mmol) aminoesterhydrochloridu z príkladu 42, 8 ml acetonitrilu a 0,33 g (3,30 mmol) trietylamínu. Po jednej hodine sa zmes naleje do 5 ml chladného 2% roztoku hydrogensíranu draselného. Supernatant sa dekantuje a živicový produkt sa extrahuje do 50 ml metylénchloridu. Vzniknutý roztok sa vysuší síranom horečnatým, prečistí aktívnym uhlím, prefiltruje a skoncentruje. Získa sa 0,81 g čistého produktu vo forme pevnej peny.
Analýza pre $C_{32}H_{28}N_2O_7$
Vypočítané C, 69,56; H, 5,11; N, 5,07.
Nájdené C, 69,29; H, 5,19; N, 4,78.

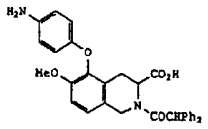
Príklad 44



Metylester (RS)-5-(4-aminofenoxy)-2-(difenylacetyl)--1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej kyseliny

Roztok 0,80 g (1,45 mmol) nitrobenzénového derivátu z príkladu 43 v 50 % metanolu v tetrahydrofuráne sa redukuje v prítomnosti 5 % paládia na uhlíku ako katalyzátora. Získaný roztok sa prefiltruje a skoncentruje pri zníženom tlaku Získa sa 0,75 g čistého produktu vo forme pevnej peny; hmotnostné spektrum (EI) 52(M^+).
Analýza pre $C_{32}H_{30}N_2O^5$:
Vypočítané C, 73,55; H, 5,79; N, 5,36.
Nájdené C, 72,37; H, 5,76; N, 5,06.

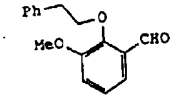
Príklad 45



(RS)-5-(4-Aminofenoxy)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová kyselina

Táto zlúčenina sa vyrobí hydrolýzou zodpovedajúceho esteru z príkladu 44 podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 35; hmotnostné spektrum (FAB) 509,2 (M+1).

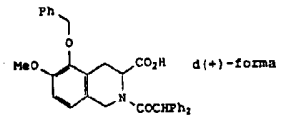
Príklad 46



3-Metoxy-2-(2-fenyletoxy)benzaldehyd

Zmes 111,0 g (0,73 mol) o-vanilínu, 7,30 g (0,70 mol) (ß-fenetylbromidu, 1 l DMF a 300 g bezvodého práškovitého uhličitanu draselného sa 3 hodiny za miešania varí pod spätným chladičom. Potom sa zmes ochladí a pridá do 2 litrov ľadovej vody. Vylúčený produkt sa extrahuje 1 litrom éteru. Éterový roztok sa premyje 500 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, vysuší uhličitanom draselným a skoncentruje približne na objem 300 ml. K zvyšku sa pridá hexán až do vzniku zákalu a tento roztok sa nechá prejsť stĺpcom silikagélu. Najprv sa uskutoční elúcia hexánom, aby sa odstránila rýchlo postupujúca škvrna (systém tlc, Rf 0,9, elučné činidlo: zmes hexánu a etylacetátu v pomeru 1 : 1) a potom sa stĺpec eluuje etylacetátom. Tak sa získa 87,1 g (49 %) produktu (systém tlc, Rf 0,8, elučné činidlo : zmes hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1).

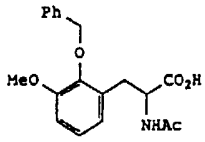
Príklad 47



(+)-2-(Difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová kyselina

0,342 g (0,67 mmol.) zlúčeniny z príkladu 20 sa rozpustí v 10 ml etylacetátu. K roztoku sa pridá 0,083 g (0,67 mmol) 98% 1(-)-α-metylbenzylamínu. Potom sa k roztoku pridá petroléter až do slabého zákalu. Po indukcii kryštalizácie a oddelia kryštály (0,185 g) s teplotou topenia 147 až 149 °C Prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu a petroléteru sa získa prečistená menej rozpustná diastereomérna soľ s teplotou topenia 157 až 159 °C. Voľná kyselina sa regeneruje rozpustením soli v minimálnom množstve metanolu a vyzrážaním v podobe amorfného produktu (teplota topenia 80 až 91 °C) prídavkom nadbytku 1 % roztoku hydrogensíranu draselného; $[\alpha]^{23}_D$ + 17,44° (0,9 %, metanol).
Analýza pre $C_{32}H_{29}NO_5.0,3H_2O$:
Vypočítané C, 74,92; H, 5,82; N, 2,73.
Nájdené C, 74,54; H, 5,42; N, 2,49.

Príklad 48

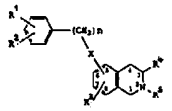


(RS)-N-acetyl-3-metoxy-2-(fenylmetoxy)fenylalanín

300 ml 1N roztoku hydroxidu sodného sa pridá k horúcemu roztoku 44,40 g (0,10 mol) zlúčeniny z príkladu 40 v 500 ml metanolu. Výsledná zmes sa zahrieva na parnom kúpeľu a metanol sa v priebehu jednej hodiny oddestiluje. Pridá sa voda (500 ml) a supernatant sa dekantuje od určitého množstva živice. K supernatantu sa pridá 6N kyselina chlorovodíková do pH 3. Dôjde k intenzívnemu vývoju oxidu uhličitého a vylučovaniu surového pevného produktu. Prekryštalizovaním tohto produktu zo zmesi metanolu a vody sa získa 21,3 g (62 %) produktu s teplotou topenia 169 až 170 °C.
Analýza prc $C_{19}H_{21}NO_5$:
Vypočítané C, 66,46; H, 6,17; N, 4,08.
Nájdené C, 66,37; H, 6,39; N, 4,02.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca (I)



(I),

kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkanoylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, benzoylaminoskupinu, trifluórmetylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo nitroskupinu;

n predstavuje celé číslo s hodnotou od 0 do 4;

X chýba alebo predstavuje atóm kyslíka, atóm síry, iminoskupinu, N-alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, pričom tento zvyšok je pripojený k tetrahydroizochinolínu v polohe 5 alebo 6;

R^3 predstavuje atóm vodíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, aralkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkyltioskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo atóm halogénu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca CO_2R^6 alebo skupinu vzorca $CON(R^6)_2$, kde R^6 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a

R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, arylskupinu, aralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá je prípadne substituovaná v alkylovej časti cykloalkylskupinou s 3 až 6 atómami uhlíka; diaralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca COR^7 alebo SO_2R^7, kde R^7 predstavuje aralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, diaralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca OR^8 alebo NR^8R^9, kde každý zo symbolov R^8 a R^9 nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, arylskupinu alebo aralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti;

pričom pod označením "aryl", či už ide o samostatnú arylskupinu alebo o súčasť zložitejšej skupiny, napríklad aralkylskupiny, sa rozumie fenylskupina alebo naftylskupina, ktorá je prípadne substituovaná až do maximálneho stupňa substitúcie substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, metyltioskupinu a merkaptoskupinu,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

2. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupinu, karboxyskupinu alebo nitroskupinu;

n predstavuje celé číslo s hodnotou od 0 do 3;

X predstavuje atóm kyslíka, atóm síry alebo iminoskupinu; R^3 predstavuje atóm vodíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo atóm halogénu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu vzorca CO_2R^6 alebo skupinu vzorca $CON(R^6)_2$, kde R^6 má uvedený význam; a

R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, arylskupinu alebo skupinu vzorca COR^7, kde R^7 má uvedený význam;

pričom výraz "aryl" má rovnaký význam ako v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné soli.

3. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, karboxyskupinu alebo nitroskupinu;

n predstavuje celé číslo s hodnotou od 0 do 2;

X predstavuje atóm kyslíka;

R^3 predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka;

R^4 predstavuje skupinu vzorca CO_2R^6 alebo skupinu vzorca $CON(R^6)_2$, kde R^6 má uvedený význam; a

R^5 predstavuje skupinu vzorca COR^7, kde R^7 predstavuje diaralkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu vzorca NR^8R^9, kde každý zo symbolov R^8 a R^9 nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo arylskupinu;

pričom výraz "aryl" má rovnaký význam ako v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné soli.

4. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde

R^1 a R^2 nezávisle predstavuje vždy atóm vodíka, metoxyskupinu, karboxyskupinu, metylskupinu, nitroskupinu alebo aminoskupinu;

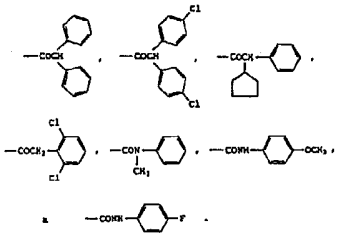
n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

X predstavuje atóm kyslíka, iminoskupinu alebo metyliminoskupinu;

R^3 predstavuje atóm vodíka, metyltioskupinu alebo metoxyskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, karboxyskupinu, metoxykarbonylskupinu, etoxykarbonylskupinu, karbamoylskupinu alebo dimetylkarbamoylskupinu a

R^5 predstavuje skupinu vzorca



a ich farmaceuticky vhodné soli.

5. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1, ktorými sú:

kyselina 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,

kyselina 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-6-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,

kyselina 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletoxy)-3-izochinolínkarboxylová,

kyselina 2-[bis(4-chlórfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-

-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina 2-(cyklopentylfenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina 2-[(2,6-dichlórfenyl)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-
-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-2-[(metylfenylamino)karbonyl]-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina,
1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-2-[[(4-metoxyfenyl)-amino]-karbonyl]-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina 2-[[(4-fluórfenyl)amino]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
etylester kyseliny 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylovej,
etylester kyseliny 5-[(4-metoxykarbonylfenyl)metoxy]-2-
-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej,
kyselina 5-(4-karboxyfenylmetoxy)-2-(difenylacetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová,
etylester kyseliny 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
-metoxy-5-[(4-metoxy-3-metylfenyl)metoxy]-3-izochinolínkarboxylovej,
kyselina 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-
-[(4-metoxy-3-metylfenyl)metoxy]-3-izochinolínkarboxylová,
metylester kyseliny 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-
-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylovej,
metylester kyseliny 5-(4-aminofenoxy)-2-(difenylacetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej,
kyselina 5-(4-aminofenoxy)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová a
kyselina (+)-2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-
-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylová.

6. Zlúčeniny zvolené zo súboru, do ktorého patrí:
3-metoxy-2-(fenylmetoxy)fenylalanín,
4-metoxy-3-(fenylmetoxy)fenylalanín,
3-metoxy-2-(2-fenyletoxy)fenylalanín,
3-metoxy-2-(4-nitrofenoxy)fenylalanín,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-
-izochinolínkarboxylová,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxy-6-(fenylmetoxy)-3-
-izochinolínkarboxylová,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(2-fenyletoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylová,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylová,
etylester kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(fenylmetoxy)-3-izochinolínkarboxylovej,
etylester kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-
-3-izochinolínkarboxylovej,
metylester kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoxy-5-(4-nitrofenoxy)-3-izochinolínkarboxylovej,
N-acetyl-3-metoxy-2-(fenylmetoxy)fenylalanín,
kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-6-metoxy-2-[metyl-(fenylamino)karbonyl]-3-izochinolínkarboxylová a
etylester kyseliny 2-(difenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-
-hydroxy-6-metoxy-3-izochinolínkarboxylovej, ako medziprodukty na prípravu substituovaných 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínov podľa nároku 1.

7. Farmaceutický prípravok na liečbu kognitívneho poklesu cicavcov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

8. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu kognitívneho poklesu cicavcov.

9. Farmaceutický prípravok na liečbu restenózy cicavcov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

10. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu restenózy cicavcov.

11. Farmaceutický prípravok na liečbu ateroskleródzy u cicavcov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

12. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu ateroskleródzy cicavcov.

13. Farmaceutický prípravok na liečbu samičích reprodukčných porúch, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

14. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu samičích reprodukčných porúch.

15. Farmaceutický prípravok na liečbu depresií cicavcov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

16. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu depresií cicavcov.

17. Farmaceutický prípravok na liečbu porúch spojených s nadmernou sekréciou AVP cicavcov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

18. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu porúch spojených s nadmernou sekréciou AVP cicavcov.

19. Farmaceutický prípravok na liečbu vaskulárnej a srdcovej hypertrofie u cicavcov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo substituovaného 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičom.

20. Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny podľa nároku 1 na liečbu vaskulárnej a srdcovej hypertrofie cicavcov.

Koniec dokumentu