



P 04 02508

1,2,3,4-TETRAHIDRO-IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK MINT UROTENZIN II RECEP-

TOR ANTAGONISTÁK és a vegyületek

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

található a találmány leírásában

~~ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH~~

A bejelentés napja: 2002. 03. 20.

Elsőbbségei: 2001. 03. 27. (EP; 0103422)

2001. 08. 27. (EP; 0109845)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/03131

~~A nemzetközi közzététel száma: WO 02/076979 A1~~

K i v o n a t

A találmány (1) általános képletű vegyületekre - a képletben

X -CH₂-, -CH₂CH₂- vagy -C(CH₃)₂- csoportot jelent;

Y oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

n értéke 1 vagy 2;

Z a 2-es, 6-os vagy 8-as helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal monoszubsztituált vagy a 2,6- vagy 2,8-helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoportokkal diszubsztituált kinolin-4-il-csoportot, a 7-es helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált [1,8]naftiridin-4-il-csoportot, vagy a 2-es helyzetben adott esetben R⁷R⁸N- képletű csoporttal szubsztituált és a 6-os helyzetben hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot hordozó piridin-4-il-csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt nitrogénatommal együtt pirrolidin-, piperidin- vagy morfolingyűrűt alkotnak;

R¹ naftalen-1-il-csoportot, naftalen-2-il-csoportot, benzo[1,3]dioxol-5-il-csoportot, a fenilgyűrűn adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó benzilcso-

portot, vagy adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent;

R^2 hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^1 -gyel együtt E- vagy Z-konfigurációjú sztirilcsoportot alkot, amelynek fenilcsoportja adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozhat;

R^3 , R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy ciano-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxi-, aralkil-oxi- vagy rövidszénláncú alkenil-oxi-csoportot jelent;

R^5 a felsoroltakon kívül R^7R^8NCO - csoportot is jelenthet, amelyben R^7 és R^8 jelentése a fenti; vagy

R^4 és R^5 a fenilgyűrű kapcsolódó két szénatomjával együtt egy vagy két oxigénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú gyűrűt alkothat -;

továbbá ezek különféle optikai izomerjeire és azok keverékeire, morfológiai formáira, gyógyászatiilag alkalmazható sóira és szolvátjaira vonatkozik. *Itt vegyületek pl. magas vérnyomás kezelésére használatosak.*

felvezető ábra: (1)

Általános szerkezet

P 0 4 0 2 5 0 8

34373

Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczi Mária ügyvéd

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

159/8

1,2,3,4-TETRAHIDRO-IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK MINT URO TENZIN II RECEP-
TOR ANTAGONISTÁK és a vegyületeket
tartalmazó gyógy szer készítmények

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil,
Svájc

Feltalálók:

AISSAOUI Hamed, 01 Rue du Vieil Armand, F-68270 Wittenheim, Franciaország

BINKERT Christoph, In den Ziegelhoefen 89, CH-4054 Basel, Svájc

CLOZEL Martine, Winterhalde 3b, CH-4102 Binningen, Svájc

MATHYS Boris, Baumgartenstrasse 839, CH-4622 Egerkingen, Svájc

MUELLER Claus, 4 rue de Buschwiller, F-68220 Hegenheim, Franciaország

NAYLER Oliver, Brachmattstrasse 1, CH-4144 Arlesheim, Svájc

SCHERZ Michael, Schaiengaessli 2, CH-4107 Ettingen, Svájc

VELKER Jörg, Stadionstrasse 1, 79539 Lörrach, Németország

WELLER Thomas, Hoelzlistrasse 58, CH-4102 Binningen, Svájc

A bejelentés napja: 2002. 03. 20.

Elsőbbségei: 2001. 03. 27. (EP; 0103422)

2001. 08. 27. (EP; 0109845)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/03131

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/076979 A1



A találmány (1) általános képletű új 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-származékokra és azok gyógyszerkészítmények gyártásában hatóanyagokként való felhasználására vonatkozik. A találmány továbbá az (1) általános képletű vegyületek előállítási eljárásaira, az (1) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint az (1) általános képletű vegyületek neurohormonális antagonistaként való felhasználására vonatkozik.

Az urotenzin II 11 aminosavból álló gyűrűs peptid, amelynek szekvenciája bizonyos mértékig hasonló a szomatosztatin-14 szekvenciájához, de nem homológ azzal. Az urotenzin II-t elsőként hal gerincagyból különítették el és szekvenálták [Bern, H.A., Pearson, D., Larson B.A., Nishioka R.S.: "Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. "Urophysiology" and the caudal neurosecretory system of fishes" Recent Prog. Horm. Res. 41, 533-552 (1985)], de azóta már számos gerinces és gerinctelen élőlényfajban kimutatták a jelenlétét. Az emberi urotenzin II prepro formában szintetizálódik egy az 1p36.21 kromoszómában elhelyezkedő egyedi génből; emberi béltumorokból és emberi placentából két olyan cDNS-hasított variánst (génbanki letéti számuk: O95399) különítettek el, amelyek vélelmezett szignálpeptidjeik szekvenciájában térnek el egymástól. A vélelmezett prohormon konvertáz dibázikus hasítóhelye minden fajta esetén szigorúan megtartott. Az érett 11 aminosavból álló peptidnek C-terminális diszulfid-hídon keresztül kapcsolódó, 6 aminosavból álló hurokrésze is van, ami szintén szigorúan megtartott, míg az érett gyűrűs peptid N-terminális része fajtáról fajtára jelentős mértékben változhat.

Az urotenzin II emlősökön erős és komplex hemodinamikus hatásokat fejt ki [Douglas S.A., Sulpizio, A.C., Piercy, V., Sarau, H.M., Ames, R.S., Aiyar, N.V., Ohlstein, E.J., Willette, R.N.: "Differential vasoconstrictor activity of human urotensin II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus

monkey", Br. J. Pharmacol. 131, 1262-1274 (2000); Douglas, S.A., Ashton, D.J., Sauermelch, C.F., Coatney, R.W., Ohlstein, D.J., Ruffolo, M.R., Ohlstein, E.H., Aiyar, N.V., Willette, R.: "Human urotensin II is a potent vasoactive peptide: pharmacological characterization in the rat, mouse, dog and primate" J. Cardiovasc. Pharmacol. 36(1), 163-166 (2000)]. A peptid izolált emlős artériákra erős összehúzó hatást gyakorol; erősszehúzó képessége egy nagyságrenddel nagyobb az endotelin-1-énél. Úgy tűnik, hogy ezek a hatások legalább részben azáltal jelennek meg, hogy az urotenzin II hatást gyakorol a GPR-14 vagy SENR néven ismert, G-fehérjéhez kapcsolódó receptorra [Ames, R.S. és mtsai: "Human urotensin II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14", Nature 401, 282-286 (1999); Morin, M., Sugo, T., Abe, M., Shimomura, Y., Kurihara, M., Kitada, C., Kikuchi, K., Shintani, Y., Kurokawa, T., Onda, H., Nishimura, O., Fujino, M.: "Urotensin II is the endogeneous ligand of a G-protein-copuled orphan receptor, SENR (GPR14)", Biochem. Biophys. Res. Com-mun. 265, 123-129 (1999); Liu, Q., Pong, S.S., Zeng, Z. és mtsai: "Identification of urotensin II as the endogeneous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14", Biochem. Biophys. Res. Commun. 266, 174-178 (1999)]. A GPR14 az artériás símaizom sejtekben (a vénákban azonban nem), a pitvari és kamrai szívizom-sejteken, a hasnyálmirigyben, a vesében és az agyban fejeződik ki.

Érösszehúzó hatásán kívül az urotenzin II a kamrai és pitvari izomösszehúzó-dásokat is erősen befolyásolja [Russell, F.D., Molenaar, P. és O'Brien, D.M.: "Cardiostimulant effects of urotensin II in human heart in vitro" Br. J. Pharmacol. 132, 5-9 (2001)].

Az urotenzin II a szív kötőszöveti sejtjeinek és az újszülöttek szívizom-sejtjeinek burjánzását, migrációját és kollagén szintézisét is serkenti [Tzandis, A. és mtsai: "Urotensin II stimulates collagen synthesis by cardiac fibroblasts and hypertrophic



signalling cardiomyocytes via G(alpha)q- and Ras-dependent pathways", J. Am. Coll. Cardiol. 37, 164A (2001); Zou, Y., Nagai, R. és Yamazaki, T.: "Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats" FEBS Lett. 508, 57-60 (2001)]. Az urotenzin II-t rákos sejtvonalak termelik, és receptora ezekben a sejtekben is kifejeződik [Takahashi, K. és mtsai: "Expression of urotensin II and urotensin II receptor mRNAs in various human tumor cell lines and secretion of urotensin II-like immunoreactivity by SW-13 adrenocortical carcinoma cells", Peptides 22, 1175-1179 (2001)].

Az urotenzin módosítja a hasnyálmirigy glükóz-serkentett inzulinkibocsátását [Silvestre, R.A. és mtsai: "Inhibition of insulin release by urotensin II - a study on the perfused rat pancreas", Horm. Metab. Res. 33, 379-381 (2001)].

Magaslati tüdőödémára hajlamos betegek és veseátültetésre váró betegek vérében megnövekedett urotenzin II szintet észleltek [Totsune, K. és mtsai: "Role of urotensin II in patients on dialysis", Lancet 358, 810-811 (2001)].

Az urotenzin II és receptora jelenlétét gerincagyban és agyszövetekben is kimutatták, és megállapították, hogy egereken az intracerebriventrikuláris infúzióban beadott urotenzin II magatartásváltozásokat idéz elő [Gartlon, J. és mtsai: "Central effects of urotensin II following ICV administration in rats", Psychopharmacology (Ber-lin) 155, 426-433 (2001)].

Ennek megfelelően az urotenzin II hatásait gátolni képes anyagok várhatóan számos betegség kezelésében hasznosíthatók. A WO 01/45694 sz. nemzetközi közzétételi irat urotenzin II receptor antagonistá hatással rendelkező szulfonamid-vegyületeket és azok urotenzin II egyensúlyzavarokkal járó betegségek kezelésére való felhasználását ismerteti. A WO 01/45700 sz. nemzetközi közzétételi irat urotenzin II receptor antagonistá hatással rendelkező pirrolidin-vegyületeket és azok urotenzin II egyensúlyzavarokkal járó betegségek kezelésére való felhasználását ismerteti. A

WO 01/45711 sz. nemzetközi közzétételi irat urotenzin II receptor antagonistá hatással rendelkező pirrolil- és piridil-származékokat és azok urotenzin II egyensúlyzavarokkal járó betegségekre kezelésére való felhasználását ismerteti. A WO 02/00606 urotenzin II receptor antagonistá hatással rendelkező bifenil-vegyületeket ismerteti. A WO 02/02530 sz. nemzetközi közzétételi irat szintén urotenzin II receptor antagonistá hatással rendelkező vegyületekkel foglalkozik.

A találmány urotenzin II receptor antagonistá hatással rendelkező új 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-származékokra vonatkozik. A 428 434 sz. európai szabadalmi leírás egyes neurokinin- és P-anyag-antagonista hatású alkil-ureido-piridineket ismerteti. A WO 99/21835 sz. nemzetközi közzétételi irat H⁺-ATP-ázt és csontreszorpciót gátló hatású ureido-kinolinokat ismerteti. A WO 01/009088 sz. nemzetközi közzétételi irat a CCR-3 receptort gátló hatású szubsztituált heteroaryl-karbamidokat ismerteti.

A találmány (1) általános képletű vegyületekre - a képletben

X -CH₂-, -CH₂CH₂- vagy -C(CH₃)₂- csoportot jelent;

Y oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

n értéke 1 vagy 2;

Z a 2-es, 6-os vagy 8-as helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal monoszubsztituált vagy a 2,6- vagy 2,8-helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoportokkal diszubsztituált kinolin-4-il-csoportot, a 7-es helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált [1,8]naftiridin-4-il-csoportot, vagy a 2-es helyzetben adott esetben R⁷R⁸N- képletű csoporttal szubsztituált és a 6-os helyzetben hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot hordozó piridin-4-il-csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt nitrogénatommal együtt pirrolidin-, piperidin- vagy morfolingyűrűt alkotnak;

R^1 naftalen-1-il-csoportot, naftalen-2-il-csoportot, benzo[1,3]dioxol-5-il-csoportot, a fenilgyűrűn adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó benzilcsoportot, vagy adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent;

R^2 hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R^1 -gyel együtt E- vagy Z-konfigurációjú sztirilcsoportot alkot, amelynek fenilcsoportja adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozhat;

R^3 , R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy ciano-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxi-, aralkil-oxi- vagy rövidszénláncú alkenil-oxi-csoportot jelent;

R^5 a felsoroltakon kívül R^7R^8NCO - csoportot is jelenthet, amelyben R^7 és R^8 jelentése a fenti; vagy

R^4 és R^5 a fenilgyűrű kapcsolódó két szénatomjával együtt egy vagy két oxigénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú gyűrűt alkothat -;

továbbá ezek optikailag tiszta enantiomerjeire vagy diasztereomerjeire, az enantiomerek vagy diasztereomerek keverékeire, a diasztereomer racemátokra, a diasztereomer racemátok keverékeire, valamint a vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sóira, oldószeres komplexeire és különféle morfológiai formáira vonatkozik.

Az (1) általános képletű vegyületekre közölt meghatározásban szereplő "rövidszénláncú alkilcsoport" megjelölésen 1-7 (előnyösen 1-4) szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú csoportokat, továbbá 3-6 szénatomos gyűrűs csoportokat ér-

tünk. A rövidszénláncú alkilcsoport előnyösen metil-, etil-, n-propi-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-, n-hexil-, n-heptil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport lehet.

A "rövidszénláncú alkoxics csoport" megjelölésen rövidszénláncú alkil-O- szerkezetű csoportokat értünk, amelyekben a rövidszénláncú alkilcsoport a fentieket jelenti. A rövidszénláncú alkoxics csoport előnyösen metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, ciklopentil-oxi- vagy ciklohexil-oxi-csoport lehet.

A "rövidszénláncú alkenil-oxi-csoport" megjelölésen rövidszénláncú alkenil-O- szerkezetű csoportokat értünk, amelyekben a "rövidszénláncú alkenilcsoport" megjelölés 2-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportot jelent. A rövidszénláncú alkenil-oxi-csoport előnyösen allil-oxi- vagy propenil-oxi-csoport lehet.

Az "arilcsoport" megjelölésen fenil- vagy naftilcsoportot értünk, amelyekhez adott esetben egy vagy több (előnyösen 1 vagy 2) szubsztituens kapcsolódhat. A szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek. A szubsztituensek közül példaként a következőket soroljuk fel: halogénatom, ciano-, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alkenil-oxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, amino- és karboxilcsoport. Az arilcsoportok előnyösen a következők lehetnek: fenil-, 4-metil-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-ciano-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-fluor-fenil-, 2-metil-fenil-, 2-klór-fenil-, 2-fluor-fenil-, 2-metoxi-fenil-, 1-naftil- és 2-naftil-csoport.

Az "aralkil-csoport" megjelölésen olyan, a fentiekben meghatározott rövidszénláncú alkilcsoportokat értünk, amelyekben az egyik hidrogénatom helyén egy, a fentiekben meghatározott arilcsoport áll. Az aralkil-csoport előnyösen benzilcsoport, továbbá a fenilgyűrűn halogénatommal vagy hidroxil-, rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoporttal szubsztituált benzilcsoport lehet.

Az "aralkoxi-csoport" megjelölésen aralkil-O- szerkezetű csoportokat értünk, amelyekben az aralkil-csoport jelentése a fenti. Az aralkoxi-csoport előnyösen benzil-oxi- vagy fenetil-oxi-csoport lehet.

Oltalmi igényünk az (1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sóira is kiterjed. A gyógyászatilag alkalmazható sók egyik csoportját a szervetlen vagy szerves savakkal, így hidrogén-halogenidekkel (például sósavval vagy hidrogén-bromiddal), kénsavval, foszforsavval, salétromsavval, citromsavval, hangyasavval, ecetsavval, maleinsavval, borkősavval, metánszulfonsavval, p-toluol-szulfonsavval és hasonlókkal képezett sók alkotják. A savas (1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói közül a szervetlen bázisokkal, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-bázisokkal képezett sókat, így a nátrium-, kálium- és kalciumsókat említjük meg.

Oltalmi igényünk az (1) általános képletű vegyületek különféle oldószeres komplexeire is kiterjed. A solvatáció akár az (1) általános képletű vegyületek előállításának eljárása során, akár attól függetlenül végbemehet; az utóbbi esethez tartozik például az, amikor egy kezdetben vízmentes, de higroszkópos (1) általános képletű vegyület vizet vesz fel.

Az (1) általános képletű vegyületek, sóik és oldószeres komplexeik különféle morfológiai formákban (például különböző kristályformákban) létezhetnek. Oltalmi igényünk a vegyületek összes lehetséges morfológiai formájára kiterjed. Az eltérő morfológiai formák például eltérő oldódási jellemzőkkel, stabilitási profillal stb. rendelkezhetnek.

Az (1) általános képletű vegyületek egyes képviselői egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak, ennek megfelelően optikailag tiszta enantiomerek vagy diasztereomerek, enantiomerek vagy diasztereomerek keverékei, diasztereomer racémátok és diasztereomer racémátok keverékei formájában létezhetnek. Ol-

talmi igényünk az összes felsorolt formára kiterjed. Az egyedi optikailag tiszta formák sztereoszelektív szintézissel állíthatók elő, vagy ismert módszerekkel (például oszlopkromatografálással, vékonyrétegkromatografálással, nagynyomású folyadék-kromatografálással vagy kristályosítással) különíthetők el az azokat tartalmazó keverékekből.

Az (1) általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják a (2) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek újabb előnyös csoportját alkotják a (3) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Z és Y jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (4) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják az (5) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (6) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (7) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (8) általános képletű származékok - a képletben Ph egy, két vagy három hidrogén, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-

-szubsztituens hordozó fenilcsoportot jelent, és R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (9) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (10) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (11) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (12) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (13) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (14) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (15) általános képletű származékok - a képletben az 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-gyűrűrendszer 1-es helyzetéhez kapcsolódó szubsztituens $[R]$ abszolút konfigurációjú, és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y , Z és n jelentése a fenti.

Az (1) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják a (16) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 és Z jelentése a fenti, és R^3 , R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkoxicsoprotot jelent.



Az (1) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői közül példaként a következőket soroljuk fel:

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{2-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-1-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid,



1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-7,8-dimetoksi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[(E)-2-(2,5-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(2,3-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(2,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(2,5-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(2-metoksi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,



1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(3-metoksi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(4-/trifluor-metil/-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[3-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[3-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzö[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,



1-[2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoxi-1-/2-naftil-metil/-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoxi-1-/2-naftil-metil/-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoxi-1-/fenoxi-metil/-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(2,6-diklór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,



- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3-fluor-5-trifluor-metil-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(4-klór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(4-klór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(2,3,4-trimetoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(2,3,4-trimetoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(3,4,5-trimetoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(3,4,5-trimetoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(3,4,5-trimetoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(3-metoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(3-metoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(4-metoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoksi-1-(4-metoksi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{3-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[5-(2,3-dimetoksi-benzil)-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-6-il)-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[5-(3,4-dimetoksi-benzil)-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-6-il)-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[6-(3,4-dimetoksi-benzil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]izokinolin-7-il)-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[6-(3,4-dimetoksi-benzil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]izokinolin-7-il)-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzhidril-5,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzhidril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzhidril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-5,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-5,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[(R)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[(R)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[(R)-1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[7-(benzil-oxi)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-metil-amid,

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-propil-amid,

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-dimetil-amid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(7-metil-[1,8]naftiridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(benzil-metil-amino)-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid,

1-[2-(benzil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(metil-fenil-amino)-piridin-4-il]-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(metil-amino-1-il)-piridin-4-il]-karbamid,

kinolin-4-il-karbaminsav-2-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter, és

kinolin-4-il-karbaminsav-3-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter.

A találmány szerinti vegyületek az urotenzin II hatásait gátló aktivitásuk következtében fokozott érösszehúzóddással vagy sejtburjánzással járó betegségek, és az urotenzin II hatásaira visszavezethető egyéb betegségek és rendellenes állapotok kezelésére használhatók. Ilyen betegségek és rendellenességek például a következők: magas vérnyomás, érelmeszesedés, angina, szívizom-iszkémia, vértolulós szívelégtelenség, szívelégtelenség, szív-aritmia, renális iszkémia, krónikus vesebetegség, veseelégtelenség, szélütés, agyérgörcsök, agyi iszkémia, demencia, migrén, szubarachnoidális vérzések, cukorbetegség, cukorbetegség okozta érfájdalmak, asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegség, magaslati tüdőödéma, Raynaud-kór, portális magas vérnyomás, rendellenes pajzsmirigy-működés, tüdőödéma, pulmonáris magas vérnyomás és tüdőfibrozis. A vegyületek az urotenzin II vagy az urotenzin II receptorok szabályozási zavaraiival kapcsolatos betegségek és rendellenességek kezelésére is felhasználhatók, amelyek közül példaként a következőket említjük meg: érsebészeti beavatkozások utáni restenózis megelőzése, rák, prosztata-megnagyobbodás, erekciós zavarok, hallászavarok, centrális vakság, krónikus hörgőgyulladás, asztma, gram-negatív szeptikémia, sokk, sarlósejtes anémia, glomerulonefritisz, vesekő-roham, zöldhányog, cukorbetegség okozta komplikációk, ér- vagy szívsebészeti vagy szervátültetés után fellépő komplikációk és ciklosporin kezeléssel járó komplikációk megelőzése és kezelése, fájdalom, addikciók, skizofrénia, Alzheimer-kór, szorongás, rögeszmés-kompulzív magatartás, epilepsziás rohamok, stressz, depresszió, demencia, neuromuszkuláris rendellenességek és neurodegeneratív betegségek.

Ezeket a készítményeket enterálisan vagy orálisan (például tabletták, drázsék, zselatin kapszulák, emulziók, oldatok vagy szuszpenziók formájában), nazálisan (például permetek formájában) vagy rektálisan (így kúpok formájában) adhatjuk be. A vegyületeket intramuszkuláris, parenterális vagy intravénás formában, például injektálható oldatok formájában is a szervezetbe juttathatjuk.

Ezek a gyógyászati készítmények az (1) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatilag alkalmazható sóit a gyógyszergyártásban szokásosan használt szervetlen és/vagy szerves excipiensekkel, például laktózzal, kukoricakeményítővel és származékaival, talkummal, sztearinsavval vagy a felsorolt anyagok sóival egyesített formában tartalmazhatják.

A zselatin kapszulák előállításához például növényi olajokat, viaszokat, zsírokat vagy folyékony vagy félig folyékony poliolokat használhatunk. Oldatok és szirupok előállításához például vizet, poliolokat, szaharózt, glükózt és hasonlókat használhatunk. Injektálható készítmények előállításához például vizet, poliolokat, alkoholoskat, glicerint, növényi olajokat, lecitint, liposzómákat és hasonlókat használhatunk. Kúpok előállításához természetes vagy hidrogénezett olajokat, viaszokat, zsírsavakat (zsírokat⁹, folyékony vagy félig folyékony poliolokat és hasonlókat használhatunk.

A gyógyászati készítmények ezen kívül egyéb segédanyagokat, így konzerválószereket, stabilizálószereket, viszkozitásjavító vagy -szabályozó szereket, oldódás-fokozó anyagokat, édesítőszereket, színezékeket, ízesítőszereket, az ozmózisnyomást megváltoztató sókat, puffereket, antioxidánsokat és hasonlókat is tartalmazhatnak.

Az (1) általános képletű vegyületeket egy vagy több más terápiásan hasznos anyaggal kombinálva is felhasználhatjuk. Az utóbbiak közül példaként a következőket soroljuk fel: α - és β -blokkolók, így fentolamin, fenoxi-benzamin, atenolol, propr-

nolol, timolol, metoprolol, karteolol és karvedilol; értágítók, így hidralazin, minoxidil, diazoxid és floszekvinán; kalcium-antagonisták, így diltiazem, nikardipin, nimodipin, verapamil és nifedipin; angiotenzin átalakító enzim-inhibítorok, így cilazapril, kaptopril, enalapril és lizinopril; káliumcsatorna aktivátorok, így pinacidil és kromakalim; angiotenzin receptor antagonisták, így loszartán, valsartán, kandeszartán, irbeszartán, eprosartán, telmiszartán és taszoszartán; diuretikumok, így hidroklórtiazid, klórtiazid, acetolamid, bumetanid, furoszemid, metolazon és klórtalidon; szimpatolitikumok, így metildopa, klonidin, guanabenz és rezerpin; endotelin receptor antagonisták, így boszentán, tezoszentán, daruszentán, atraszentán, enraszentán és szitaxszentán; hiperlipidémia-ellenes szerek, így lovasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin és szimvasztatin; továbbá magas vérnyomás, érrendszeri betegségek és más fent felsorolt rendellenességek kezelésére alkalmas egyéb hatóanyagok.

A hatóanyagok dózisa széles határok között változhat, azt azonban mindig az adott körülményeknek megfelelően kell meghatározni. 70 kg körüli testtömegű felnőttek orális kezelése esetén a napi dózis körülbelül 3 mg és 3 g közötti, előnyösen körülbelül 10 mg és 1 g közötti, célszerűen körülbelül 5 mg és 300 mg közötti mennyiség lehet. Ezt a napi dózist előnyösen napi 1-3 azonos tömegű részdózisra elosztva adjuk be. Gyermekek kezelésére - életkoruk és testtömegük figyelembevételével - rendszerint ennél kisebb dózisok használandók.

Az (1) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel, például a következőkben ismerttetendő reakcióvázatokon bemutatott eljárásokkal állíthatjuk elő. Egyszerűsítés és az áttekinthetőség javítása érdekében esetenként az (1) általános képletű vegyületekhez vezető szintézisutak közül csak néhányat tüntettünk fel a reakcióvázatokon.

Az (1) általános képletű vegyületek előállításának lehetséges módszereit az (A) - (E) reakcióvázlaton mutatjuk be. Esetenként az $R^1 - R^9$, X, Y, Z és n szimbólumoknak megfelelő csoportok némelyike az adott lépés körülményeivel nem kompatibilis; ekkor védőcsoportok használatára van szükség. Védőcsoportok használata közismert szerves kémiai intézkedés [lásd például T.W. Greene: "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley Interscience, 1981)]. A védendő csoportok közül például az aminocsoportokat (ezek amidok vagy karbamátok formájában védhetők), az alkoholos hidroxilcsoportokat (ezek észterek vagy éterek formájában védhetők) és a karboxilcsoportokat (ezek észterek formájában védhetők) említjük meg. Az egyes reakciókat a következőkben annak feltételezésével tárgyaljuk, hogy a vegyületek már hordozzák az adott esetben szükséges védőcsoportokat.

Az (A) - (C) reakcióvázlaton feltüntetett (I) általános képletű 1,2,3,4-tetrahydro-izokinolinok és 1,2,3,4-tetrahydro-benz[c]azepinek kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyagok, vagy szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatók elő racém vagy optikailag aktív vegyületek formájában. Ezeket a vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő fenil-etil-aminok vagy fenil-propil-aminok és a megfelelő karbonsavak reagáltatásával kialakított amidokat foszfor-oxi-klorid vagy foszfor-pentaklorid jelenlétében gyűrűzárásos kondenzációnak vetjük alá, majd a kapott terméket redukálószerrel, így nátrium-bórhidriddel kezeljük [lásd például Whalley, W.M., Govindachari, T.R.: "The preparation of 3,4-dihydroisoquinolines and related compounds by the Bischler-Napieralski reaction", *Org. React.* 6, 74-106 (1951); Finkelstein, J., Chiang, E., Brossi, A.: "Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-1,1,2,3,3,4,4-heptamethyl-6,7-dimethoxyisoquinoline and related compounds as potential hypotensive agents" *J. Med. Chem.* 14, 584-588 (1971); Ukaji, Z., Shimizu, Y., Kennmoku, Y., Ahmend, A., Inomata, K.: "Catalytic asymmetric addition of dialkylzinc to 3,4-dihydroisoquinoline N-oxides utilizing tartaric acid ester as a chiral

auxiliary" Bull. Chem. Soc. Japan 73, 447-452 (2000); Zheng, W., Nikulin, V.I., Konkar, A.A., Vansal, S.S., Shams, G., Feller, D.R., Miller, D.D.: "2-Amino-4-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridines: novel selective beta3-adrenoreceptor antagonists" J. Med. Chem. 42, 2287-2294 (1999)]. Analóg módszerekkel állíthatók elő a lényegében optikailag tiszta 1-szubsztituált-2-tetrahydro-izokinolin- és 1-szubsztituált-2-tetrahydro-benzazepin-származékok [Polniaszek R.P. és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 111, 4859-4863 (1989)]. Ennek az aszimmetrikus szintézisnek a kulcslépése a Bischler-Napieralski reakcióval kialakított királis imínium ion sztereoszelektív hidrides redukciója. Az (R)-1-szubsztituált-2-tetrahydro-izokinolin-származékok esetén a kiralitás a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (R)-(+)- α -fenetil-aminből származik.

Az (A) és (B) reakcióvázlaton bemutatott eljárások szerint az (I) általános képletű 1,2,3,4-tetrahydro-izokinolinokat vagy 1,2,3,4-tetrahydro-benz[c]azepineket alkalmasan védett (II) általános képletű amino-alkil-halogenidekkel vagy (III) általános képletű hidroxi-alkil-halogenidekkel N-alkilezzük. A védőcsoport lehasítása után (IV) általános képletű aminokat vagy (V) általános képletű alkoholokat kapunk. Az így kapott (IV) vagy (V) általános képletű közbenső termékeket ezután karbonilező szerrel (például karbonil-diimidazollal) reagáltatjuk, majd erős bázis (például nátrium-hexametil-diszilazid) jelenlétében (VI) általános képletű aminokkal reagáltatjuk. Az utóbbi lépésben (VII) és (VIII) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek olyan (1) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, ahol Y - a (VII) általános képletű vegyületek esetén - NH csoportot vagy - a (VIII) általános képletű vegyületek esetén - oxigénatomot jelent, míg $R^1 - R^6$, n, X és Z jelentése az (1) általános képletnél megadott.

Más megoldás szerint az (1) általános képletű vegyületeket a (C) reakcióvázlaton bemutatott eljárással is előállíthatjuk. Az ott bemutatott módszer szerint a kiin-



dulási anyagként felhasznált (IX) általános képletű karbonsavakat a megfelelő savazidokká alakítjuk például úgy, hogy poláris aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban DPPA-val reagáltatjuk. A kapott nyers savazidokat inert oldószerben, így toluolban termikus átrendezésnek alávétve a megfelelő izocianátokhoz jutunk. A nyers izocianátokat (IV) általános képletű alkil-aminokkal vagy (V) általános képletű alkil-alkoholokkal reagáltatva a (VII) vagy (VIII) általános képletű vegyületeket kapjuk - a képletekben n , X , Z és R^1 - R^6 jelentése az (1) általános képletnél megadott.

Az (1) általános képletű vegyületeket a (D) reakcióvázlaton bemutatott eljárással is előállíthatjuk. A (D) reakcióvázlaton bemutott eljárás során az (I) általános képletű 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinokat (X) általános képletű vegyületekkel N-alkilezzük [lásd Russel, R.K. és mtsai: "Thiophene Systems. 9 Thienopyrimidinedione Derivatives as Potential Antihypertensive Agents" J. Med. Chem. 31, 1786-1793 (1988)]. A reakciót aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuránban, savmegkötő bázis, így nátrium-hidrogén-karbonát vagy di-izopropil-etil-amin jelenlétében végezzük. Termékként az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XI) általános képletű vegyületeket kapjuk - a képletben n , X , Y , Z és R^1 - R^6 jelentése az (1) általános képletnél megadott.

A (X) általános képletű reagenseket az (E) reakcióvázlaton bemutatott szintézissel állíthatjuk elő - az ott feltüntetett képletekben Y , Z és n jelentése az (1) általános képletnél megadott, és Hal halogénatomot, például klóratomot jelent. A (VI) általános képletű heteroaril-aminokat - amelyek kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy jól ismert vegyületek - halogén-alkil-izocianátokkal vagy klórhangyasav-halogén-alkil-észterekkel reagáltatjuk; az utóbbiak szintén kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy jól ismert anyagok. Az (E) reakcióvázlaton bemutatott másik megoldás szerint a (X) általános képletű vegyületeket a (IX) általános képletű hete-

roaril-karbonsavakból kialakított izocianátok és a megfelelő halogénvegyületek reagáltatásával állítjuk elő.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákkal szemléltetjük. A példákban használt rövidítések jelentése a következő:

AcOH	ecetsav
BSA	szarvasmarha szérum albumin
CDI	karbonil-diimidazol
DIPEA	di-izopropil-etil-amin
DMAP	4-(dimetil-amino)-piridin
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DPPA	difenil-foszforil-azid
EDC	N-[3-(dimetil-amino)-propil]-N'-etil-karbodiimid
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
EtOAc	etil-acetát
Et ₂ O	dietil-éter
Hex	hexán
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
HV	igen kis nyomás (nagy vákuum)
LC-MS	folyadékkromatográfia - tömegspektroszkópia
LAH	lítium-alumínium-hidrid
MeOH	metanol
MHz	megahertz
NaHMDS	nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid
NMR	mag-mágneses rezonancia

PBS	foszfáttal pufferolt sóoldat
PyBOP	(benzotriazol-1-il-oxi)-tripirrolidino-foszfónium-hexafluor-foszfát
TEA	trietyl-amin
TFA	trifluor-ecetsav
THF	tetrahidrofurán
TLC	vékonyréteg-kromatográfia
t_R	retenciós idő

A reakciókat rendszerint inert atmoszférában (például nitrogén atmoszférában) végeztük, levegőn szárított üvegeszközökben. Az oldószereket a kereskedelemben beszerzett formában használtuk. A bepárlásokat forgó bepárló készüléken, csökkentett nyomáson 50°C fürdőhőmérsékleten végeztük. Az LC-MS elemzéseket Finnigan HP1100 műszerrel végeztük ESI ionizációs módban; a pozitív ionokat Navigator AQA detektorral mutattuk ki. Az analitikai folyadékkromatográfiás elválasztásokhoz 4,6 x 30 mm méretű C18 oszlopot használtunk; mozgó fázisként 6 perc alatt gradiens szerint 2 %-ról 95 %-ra növekvő mennyiségű acetonitrilt tartalmazó 0,5 %-os vizes hangyasav oldatot használtunk; az áramlási sebesség 0,45 ml/perc volt. A retenciós időt (t_R) percekben adtuk meg. A vékonyrétegekromatográfiához 60 F₂₅₄ szilikagéllel előre bevont üveglemezeket használtunk (gyártja: Merck). A preparatív HPLC-hoz 21 x 60 mm méretű C18 oszloppal felszerelt Varian/Gilson készüléket használtunk; mozgó fázisként 6 perc alatt gradiens szerint 2 %-ról 95 %-ra növekvő mennyiségű acetonitrilt tartalmazó 0,5 %-os vizes hangyasav oldatot használtunk.

Az oldószerelegyek összetételénél közölt arányok térfogatarányok, a %-ok térfogat %-ok.

A. példasorozat: közbenső termékek előállítása

A1. példa

Az (a) képletű (4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin előállítása

2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-etil-amin előállítása:

1,76 g (46,4 mmól) lítium-alumínium-hidrid 30 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójába 0°C-on 2,43 g (11,6 mmól) 1,3-dimetoxi-5-(2-nitro-vinil)-benzol [Gairaud, C.B., Lappin, G.R.: J. Org. Chem. 18, 1 (1953)] 70 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyet 30 percig ezen a hőmérsékleten kevertük, majd 4 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet 20 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával elbontottuk, és még 15 percig szobahőmérsékleten kevertük. A vizes oldatot etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk.

N-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-etil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamid:

1,01 g (5,57 mmól) 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amin 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 860 mg (5,57 mmól) 4-fluor-fenil-ecetsavat, 3,17 g PyBOP-t és 2,2 ml (12,8 mmól) N-etil-di-izopropil-amint adtunk. A reakcióelegyet 14 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 60 ml vizet adtunk hozzá, és a kapott elegyet négyszer 60 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűretet csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 7:3 arányú elegyét használtuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk.

1-(4-Fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin:

404 mg (1,27 mmól) N-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamid 3



ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben 350 μ l (3,82 mmól) foszfor-oxi-kloridot adtunk. A reakcióelegyet 30 percig keverés és visszafolyatás közben forraltuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot 10 ml metanolban oldottuk, és az oldathoz 0°C-on részletekben 340 mg (8,61 mmól) nátrium-bórhidridet adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 14 órán át kevertük. Az elegyet 15 ml vízbe öntöttük, és diklór-metánnal négyszer extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot gyors oszlop-kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyét használtuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk barna olaj formájában.

A2-A4. példa

Az A1. példában leírt eljárással állítottuk elő a következő kiindulási anyagokat:

A2. példa: 1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A3. példa: 1-(3,4-difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A4. példa: 1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

A5. példa

A (b) képletű 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin előállítás

N-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-etil]-3-(4-fluor-fenil)-propionamid:

1,20 g (6,62 mmól) 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amin 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 1,113 g (6,62 mmól) 3-(4-fluor-fenil)-propionsavat, 3,77 g PyBOP-t és 2,61 ml (15 mmól) di-izopropil-etil-amint adtunk. Az elegyet 14 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 60 ml vizet adtunk hozzá, és a kapott elegyet négyszer 60 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vi-

zes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 7:3 arányú elegyét használtuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk.

1-{2-4-Fluor-fenil}-etil]-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin:

1,25 g (3,77 mmól) N-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-3-(4-fluor-fenil)-propionamid 12 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben 1,04 ml (11 mmól) foszfor-oxi-kloridot adtunk. A reakcióelegyet 30 percig keverés és visszafolyatás közben forraltuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot 35 ml metanolban oldottuk, és az oldathoz 0°C-on, részletekben 1,00 g (26,4 mmól) nátrium-bórhidridet adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 14 órán át kevertük. Az elegyet 40 ml vízbe öntöttük, és négyszer 40 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot gyors oszlop-kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyét használtuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk barna olaj formájában.

A6-A7. példa

Az A5. példában leírt eljárással állítottuk elő a következő kiindulási anyagokat:

A6. példa: 1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A7. példa: 1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

A9. példa

A (c) képletű 6,7-dimetoxi-1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin előállítása



N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-3-(3-metoxi-fenil)-propionamid:

1,19 g (6,62 mmól) 3-(3-metoxi-fenil)-propionsav és 1,33 g (6,95 mmól) 3-(dimetil-amino)-propil-etil-karbodiimid-hidroklorid 20 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához 1,20 g (6,62 mmól) 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amint adtunk. A reakcióelegyet 14 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 100 ml víz és 100 ml etil-acetát keverékébe öntöttük. A szerves fázist elválasztottuk, egymás után telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 10 %-os vizes citromsav oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

6,7-Dimetoxi-1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin:

2,21 g (6,44 mmól) N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-(3-metoxi-fenil)-propionamid 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 4,91 g (32,2 mmól) foszfor-oxi-kloridot adtunk, és a kapott oldatot 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. Az olajos maradékhoz 20 ml metanolt adtunk, és az elegyet ismét bepároltuk. A maradékot 40 ml abszolút metanolban oldottuk, és az oldathoz 0°C-on, részletekben 1,21 g (32,0 mmól) nátrium-bórhidridet adtunk. A kapott elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd bepároltuk. A maradékhoz 150 ml vizet adtunk, és az elegyet háromszor 50 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

A9-A44. példa

Az A8. példában leírtak szerint állítottuk elő a következő kiindulási anyagokat:

A9. példa: 1-[(E)-2-(2,3-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A10. példa: 1-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-

-izokinolin;

A11. példa: 1-[(E)-2-(2,5-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-

-izokinolin;

A12. példa: 1-[2-(2,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A13. példa: 1-[2-(2,5-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A14. példa: 1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A15. példa: 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A16. példa: 1-[2-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A17. példa: 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A18. példa: 6,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A19. példa: 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A20. példa: 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-/trifluor-metil/-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A21. példa: 6,7-dimetoxi-1-fenetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A22. példa: 1-(2,5-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A23. példa: 1-(2,6-diklór-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A24. példa: 1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A25. példa: 1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7,8-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A26. példa: 1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A27. példa: 1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin;

A28. példa: 1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokino-
lin;

A29. példa: 1-(3-fluor-5-/trifluor-metil/-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin;

A30. példa: 1-(4-klór-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A31. példa: 1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A32. példa: 1-benzhidril-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A33. példa: 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izoki-
nolin;

A34. példa: 1-benzil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A35. példa: 6-(3,4-dimetoxi-benzil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]-
izokinolin;

A36. példa: 6,7-dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A37. példa: 6,7-dimetoxi-1-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokino-
lin;

A38. példa: 6,7-dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokino-
lin;

A39. példa: 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A40. példa: 6,7-dimetoxi-1-(4-metoxi-benzil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A41. példa: 6,7-dimetoxi-1-(2-naftil-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A42. példa: 6,7-dimetoxi-1-(fenoxi-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A43. példa: 7-(benzil-oxi)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin;

A44. példa: 1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

A45. példa

A (d) képletű 1-(3,4-dimetoxi-benzil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin előállítása

3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-propionamid:

10,0 g (47,6 mmól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionsav 175 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogén atmoszférában 7,3 ml (52,4 mmól) trietil-amint adtunk. A kapott elegyet -10°C-ra hűtöttük, és az elegybe 5,0 ml (52 mmól) klórhangyasav-etil-észtert csepegtettünk. Az elegyet 20 percig -10°C-on kevertük, majd 105 ml 25 %-os vizes ammónium-hidroxid oldat és 105 ml tetrahidrofurán elegyét adtuk hozzá. A kapott elegyet 30 percig -15°C-on, majd 1,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítettük, és a maradékot diklór-metánnal háromszor extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet színtelen szilárd anyag formájában kaptuk.

3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-propil-amin:

4,02 g (106 mmól) lítium-alumínium-hidrid 170 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához jeges hűtés és keverés közben, lassú ütemben 11,1 g (53,0 mmól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid 400 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk. A beadagolás után az elegyet 2 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük, és az elegybe a hidrid fölöslegének elbontása céljából 5 ml vizet és 5 ml 1 mólos vizes nátrium-hidrid oldatot csepegtettünk. A szuszpenziót szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot 40 ml víz és 100 ml diklór-metán között megoszlattuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-

-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk.

2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-acetamid:

12,5 g (64,1 mmól) 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil-amin és 10 ml (71,8 mmól) trietil-amin 70 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába 0°C-on 13,8 g (64,1 mmól) (3,4-dimetoxi-fenil)-acetyl-klorid 28 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtettük. Az elegyet nitrogén atmoszférában 13 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk hozzá, és a kapott elegyet etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletből lepároltuk az oldószert. A maradékot toluollal mostuk és szárítottuk. Az alcím szerinti vegyületet drapp szilárd anyag formájában kaptuk.

1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin:

6,16 g (16,5 mmól) 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-acetamid, 4,95 ml (54,1 mmól) foszfor-oxi-klorid és 185 ml vízmentes acetonitril elegyet nitrogén atmoszférában 4 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Lehűlés után a reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot 125 ml metanolban oldottuk. Az oldathoz 0°C-on, részletekben 4,31 g (114 mmól) nátrium-bórhidridet adtunk. Az elegyet nitrogén atmoszférában 2 órán át 0°C-on kevertük, majd vízbe öntöttük, és a kapott elegyet diklór-metánnal háromszor extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A nyers, olajos maradékot gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyet használtuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk sárga olaj formájában.

A46. példa

Az (e) képletű 1-[2-(2,3-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin előállítása

3-(2,3-Difluor-fenil)-propionsav:

2,94 g (16 mmól) 2,3-difluor-fahéjsav 100 ml etanollal készített szuszpenziójához 50 mg 10 %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet 15 órán át 7,5 bar hidrogénnyomáson hidrogéneztük. A szuszpenziót celiten keresztül szűrtük, és a szűrletből lepároltuk az oldószert. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

1-[2-(2,3-Difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin:

Ezt a vegyületet az A8. példában leírtak szerint állítottuk elő 3-(2,3-difluor-fenil)-propionsavból és 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-aminből.

A47. példa

A 46. példában leírt eljárással 1-[2(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolint állítottunk elő.

A48. példa

Az (f) képletű 1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-7-karbonsav-dimetil-amid előállítása

2-[4-(Benzil-oxi)-3-metoxi-fenil]-vinil-amin:

8,0 g (0,21 mól) lítium-alumínium-hidrid 300 ml tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójába keverés és jeges hűtés közben 15,0 g (52,6 mmól) 4-(benzil-oxi)-3-metoxi-nitrosztírol 300 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtettük. A zöld reakcióelegyet fél óra alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd 4 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A kapott szürke reakcióelegyhez egymás után 8 ml vizet, 8 ml 15 %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot, majd 24 ml vizet adtunk. A kapott szürke szuszpenziót 20 percig 50°C-on kevertük. Az így képződött sárga szuszpenziót szűrtük, és a szűrőleplenyt etil-acetáttal mostuk. A szűrletet és a mosófolyadékot



egyesítettük és bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

N-[2-(4-/Benzil-oxi/-3-metoxi-fenil)-vinil]-2-(3,4-diklór-fenil)-acetamid:

10,6 g (51,7 mmól) 3,4-diklór-fenil-ecetsav, 12,1 g (47 mmól) 2-[4-(benzil-oxi)-3-metoxi-fenil]-vinil-amin és 100 ml toluol elegyét Dean-Stark készülékben 17 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, majd a sárga kristályok formájában kivált alcím szerinti vegyületet kiszűrtük. A szűrletet Dean-Stark készülékben további 16 órán át visszafolyatás közben forraltuk, ezután szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, és szűrtük. Sárga kristályok formájában további alcím szerinti vegyületet kaptunk. A két termékfrakciót egyesítettük, és további tisztítás nélkül használtuk fel.

7-(Benzil-oxi)-1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin:

13,3 g (30 mmól) N-[2-(4-/benzil-oxi/-3-metoxi-fenil)-vinil]-2-(3,4-diklór-fenil)-acetamid 100 ml acetonitrillel készített szuszpenziójába szobahőmérsékleten 8,1 ml (13,5 g, 88 mmól) foszfor-oxi-kloridot csepegtettünk. A kapott fehér szuszpenziót forrásig melegítettük, és a képződött sárga oldatot 3 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A sötétsárga oldatot lehűlni hagytuk, és bepároltuk. A sárga, olajos maradékot 100 ml metanolban felvettük, és az elegyet bepároltuk. Az így kapott narancssárga szilárd anyagot 100 ml metanolban oldottuk, és az oldathoz 0°C-on, részletekben 3,61 g (95 mmól) nátrium-bórhidridet adtunk. Gázfejlődéssel kísért, erősen exotherm reakció indult be. A kapott fehér szuszpenziót 16 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet 200 ml etil-acetát és 200 ml víz között megoszlattuk, és a vizes fázist háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, majd bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet halványsárga olaj formájában kaptuk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

1-(3,4-Diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-ol:

14,1 g (30 mmól) 7-(benzil-oxi)-1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin 150 ml metanol és 30 ml 1,2-diklór-benzol elegyével készített oldatához 500 mg 50 %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk. A reakcióedényt nitrogénnel átöblítettük, majd az edénybe atmoszferikus nyomáson hidrogént vezettünk. 16 óras keverés után a reakcióelegyet Hyflo szűrési segédanyagon keresztül szűrtük, és bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet drapp szilárd anyag formájában kaptuk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

1-(3,4-Diklór-benzil)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butil-észter:

9,6 g (28 mmól) 1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-ol 30 ml izopropanollal készített oldatába 30 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot és 6,7 g (30,8 mmól) di-terc-butil-dikarbonátot csepegtettünk. A kapott barna oldatot 30 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd a képződött sárga oldatot 50 ml etil-acetát és 50 ml víz között megoszlattuk. A szerves fázist egymás után vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, majd bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

1-(3,4-Diklór-benzil)-6-metoxi-7-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butil-észter:

12 g (27 mmól) 1-(3,4-diklór-benzil)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butil-észter 100 ml diklór-metánnal készített oldatához 3,8 ml (27 mmól) trietil-amint adtunk. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttük, és 4,45 ml (27 mmól) trifluor-metán-szulfonsav-anhidridet adtunk hozzá. A kapott sárga oldatot 30 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntöttük. A vizes fázist kétszer 100 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk,



szűrtük, és a szűretet bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk, amit metanolból való kristályosítással tisztítottunk. A kristályosítás anyalúgját bepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként heptán és dietil-éter 9:1 arányú elegyét használtuk. Így további terméket különítettünk el.

7-Ciano-1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter:

10 g (17 mmól) 1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-7-(trifluor-metán-szulfonil-oxi)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 4A molekulaszitán frissen szárított 15 ml dimetil-formamiddal készített oldatát argongáz 20 perces átbuborékolatásával oxigénmentesítettük. Ezt az oldatot argon atmoszférában 4,6 g (34 mmól) cink-cianid 15 ml dimetil-formamiddal készített, oxigénmentesített szuszpenziójához adtuk. A kapott halványbarna szuszpenziót 120°C-os olajfürdőbe helyeztük, majd 1,0 g tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot adtunk hozzá, és a barna reakcióelegyet 2 óráig 120°C-on kevertük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. Az elegyet Hyflo szűrési segédanyagon keresztül szűrtük, és a vizes fázist háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűretet bepároltuk. Sárga, olajos anyagot kaptunk, ami részlegesen megszilárdult. Az elegyet szűrtük, és dietil-éterrel mostuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk fehér kristályok formájában. A szűretet bepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként etil-acetát és heptán 1:4 arányú elegyét használtuk. Fehér kristályok formájában további alcím szerinti vegyületet kaptunk.

1-(3,4-Diklór-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2,7-dikarbonsav-2-terc-butyl-észter:

3,60 g (8,06 mmól) 7-ciano-1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 10 ml benzil-alkohollal készített oldatához 3,00 g kálium-hidroxidot adtunk, és a reakcióelegyet fél órán át 160°C-on kevertük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, és 2 mólos vizes sósavoldattal megsavanyítottuk. A reakcióelegyet háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kapott sárga olajat szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyét, majd metanolt használtunk. Az alcím szerinti vegyületet sárga szilárd anyag formájában kaptuk.

1-(3,4-diklór-benzil)-7-(dimetil-karbamoil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter:

1,0 g (2,1 mmól) 1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2,7-dikarbonsav-2-terc-butyl-észter 10 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,35 g (0,43 mmól) dimetil-amin-hidrokloridot, 65 mg (0,43 mmól) 1-hidroxi-benzotriazolt, 52 mg (0,43 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint és 493 mg (2,6 mmól) N-[3-(dimetil-amino)-propil]-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot adtunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kapott finom sárga szuszpenziót 10 ml diklór-metánnal hígítottuk, 1 mólos vizes sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-dimetil-amid:

1,0 g (2,0 mmól) 1-(3,4-diklór-benzil)-7-(dimetil-karbamoil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butyl-észter 4 mólos dioxános hidrogén-klorid ol-

dattal készített oldatát 1 órán át 0°C-on kevertük, majd a reakcióelegyet bepároltuk.

A cím szerinti terméket fehér szilárd anyag formájában kaptuk.

A49-A50. példa

Az A48. példában leírt eljárással állítottuk elő a következő kiindulási anyagokat:

A49. példa: 1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-metil-amid;

A50. példa: 1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-propil-amid.

A51-A52. példa

Polniaszek R.P. és munkatársai módszerével [J. Am. Chem. Soc. 111, 4859-4863 (1989)] állítottuk elő a következő, optikailag tiszta kiindulási anyagokat:

A51. példa: (R)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

A52. példa: (R)-1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

B. példasorozat: közbenső termékek előállítása

B1. példa

A (g) képletű (2-bróm-etil)-karbaminsav-terc-butyl-észter előállítása

200 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldathoz 400 ml metanolt adtunk, és a kapott oldatot 20°C-ra hűtöttük. Az oldathoz egy részletben 25,0 g (122 mmól) 2-bróm-etil-amin-hidrobromidot, majd 26,6 g (122 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot adtunk. A reakcióelegyet 2,5 órán át kevertük. Ezután a metanolt forgó bepárló készüléken lepároltuk, és a kapott vizes szuszpenziót kétszer 175 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, 300 ml 5 %-os vizes citromsav oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

B2. példa

A (h) képletű (3-klór-propil)-karbaminsav-terc-butil-észter előállítása

Ezt a vegyületet a B1. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő 3-klór-propil-aminból.

C. példasorozat: közbenső termékek előállítása

C1. példa

Az (i) képletű 4-amino-2-metil-kinolin előállítása

Ez a vegyület kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyag.

C2. példa

A (j) képletű 4-amino-piridin előállítása

Ez a vegyület kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyag.

C3. példa

A (k) képletű 4-amino-kinolin előállítása

Ezt a vegyületet 4-nitro-kinolin-N-oxidből (kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyag) állítottuk elő Shinkai H. és munkatársai módszerével [“4-Aminoquinolines: Novel Nociceptin Antagonists with Analgesic Activity”, J. Med. Chem. **43**, 4667-4677 (2000)].

C4. példa

Az (m) képletű 4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-kinolin előállítása

6,7,8,9-Tetrahidro-kinolin-N-oxid:

2,66 ml (20 mmól) 5,6,7,8-tetrahidro-kinolin 125 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0°C-on 3,8 g (22 mmól) m-klór-perbenzoesav 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk. Fél óra elteltével az elegyet csökkentett nyomáson bepároltuk, és a maradékot 75 ml diklór-metánban oldottuk. Az oldatot 20 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldattal és 20 ml 10 %-os vizes citromsav oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

4-Nitro-6,7,8,9-tetrahidro-kinolin-N-oxid:

298 mg (2 mmól) 5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-N-oxidhoz 0,5 ml 100 %-os salétromsav és 0,7 ml 98 %-os kénsav lehűtött elegyét adtuk. A reakcióelegyet 2 órán át 80°C-on tartottuk, majd 100 g jégre öntöttük, és 30 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

4-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-kinolin:

Ezt a vegyületet a C3. példában leírt eljárással állítottuk elő 4-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-kinolin-N-oxidból.

C5. példa

Az (n) képletű 4-amino-7-metil-[1,8]naftiridin előállítása

Ezt a vegyületet a Barlin G.B. és Tan W.L. [“Potential Antimalarials. I. 1,8-naphthiridines” Aust. J. Chem. 37, 1065-1073 (1984)], valamint Radivov R., Haimova M. és Simova E. [“Synthesis of 4-Amino-3-Pyridyl and 4-Amino-5-Pyrimidyl Aryl Ketones and Related Compounds via an ortho-Lithiation Reaction”, Synthesis 886-891 (1986)] által leírt eljárással állítottuk elő.

C6. példa

Az (o) képletű kinolin-4-karbonsav előállítása

Ez a vegyület kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyag.

C7. példa

A (p) képletű 2-metil-kinolin-4-karbonsav előállítása

Ezt a vegyületet izatin és aceton reagáltatásával állítottuk elő, Brasyunas V.B. és munkatársai módszerével [“Synthesis of Quinoline-4-carboxylic acid and its derivatives”, Chem. Heterocycl. Compd. (engl. Transl.) 670-673 (1988)].

C8. példa

A (q) képletű 2-(benzil-metil-amino)-izonikotinsav előállítása

300 mg (1,9 mmól) 2-klór-piridin-4-karbonsav, 230 mg (1,9 mmól) benzil-me-

til-amin és 192 mg (1,9 mmól) trietil-amin elegyét 12 órán át 120°C-on tartottuk. A kapott anyagot 30 ml diklór-metánban oldottuk, és az oldatot háromszor 5 ml 1 mólós vizes nátrium-hidroxid oldattal extraháltuk. A vizes fázist pH 2-re savanyítottuk, és hatszor 5 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

C9. példa

Az (r) képletű 2-(benzil-metil-amino)-6-metil-izonikotinsav előállítása

Ezt a vegyületet a C8. példában leírtak szerint állítottuk elő 2-klór-6-metil-piridin-4-karbonsav és benzil-metil-amin reagáltatásával.

C10. példa

Az (s) képletű 2-(metil-fenil-amino)-izonikotinsav előállítása

Ezt a vegyületet a C8. példában leírtak szerint állítottuk elő 2-klór-piridin-4-karbonsav és N-metil-anilin reagáltatásával.

C11. példa

A (t) képletű 2-(pirrolidin-1-il)-izonikotinsav előállítása

Ezt a vegyületet a C8. példában leírtak szerint állítottuk elő 2-klór-piridin-4-karbonsav és pirrolidin reagáltatásával.

D. példasorozat: közbelső termékek előállítása

D1. példa

Az (u) képletű 1-(2-klór-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid előállítása

12,6 g (80 mmól) 4-amino-2-metil-kinolin (C1. példa) 480 ml tetrahidrofuránal készített oldatához szobahőmérsékleten 10,2 ml (120 mmól) 2-klór-etil-izocianátot adtunk. A reakcióelegyet 40 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 100 ml metanolt adtunk hozzá, és a keverést még 1 órán át folytattuk. A reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot diklór-metánban felvettük. A szerves fázist 250 ml 1 mólós

vizes sósavoldattal összeráztuk, és a kivált csapadékot kiszűrtük. A szilárd anyagot 100 ml diklór-metánnal, kétszer 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd négyszer 100 ml vízzel mostuk, és szobahőmérsékleten 14 órán át igen kis nyomáson szárítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

D2. példa

A (v) képletű 1-(3-klór-propil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid előállítása

Ezt a vegyületet a D1. példában leírtak szerint állítottuk elő 4-amino-2-metil-kinolin (C1. példa) és 3-klór-propil-izocianát reagáltatásával.

D3. példa

A (w) képletű 1-(2-klór-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid előállítása

Ezt a vegyületet a D1. példában leírtak szerint állítottuk elő 4-amino-2-kinolin (C3. példa) és 2-klór-etil-izocianát reagáltatásával.

D4. példa

Az (x) képletű 1-(3-klór-propil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid előállítása

Ezt a vegyületet a D1. példában leírtak szerint állítottuk elő 4-amino-2-kinolin (C3. példa) és 3-klór-propil-izocianát reagáltatásával.

D5. példa

Az (y) képletű 1-(2-klór-etil)-3-(piridin-4-il)-karbamid előállítása

Ezt a vegyületet a D1. példában leírtak szerint állítottuk elő 4-amino-piridin (C2. példa) és 2-klór-etil-izocianát reagáltatásával.

D6. példa

A (z) képletű 1-(2-klór-etil)-3-(7-metil-[1,8]naftiridin-4-il)-karbamid előállítása

Ezt a vegyületet a D1. példában leírtak szerint állítottuk elő 4-amino-7-metil-[1,8]naftiridin (C5. példa) és 2-klór-etil-izocianát reagáltatásával.

A végtermékek előállítása

1. példa

Az (aa) képletű 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid előállítása

50 mg (0,16 mmól) 1-(4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin (A1. példa) 2,5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 43,8 mg (0,16 mmól) 1-(2-klór-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamidot (D1. példa), 34,6 μ l (0,25 mmól) trietil-amint és 2,5 mg (0,017 mmól) nátrium-jodidot adtunk, és az elegyet zárt lombikban 5 napon át 75°C-on kevertük. A reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegye): t_R = 0,93 perc; m/z = 529,3 (M+1).

2-6. példa

Az 1. példában leírt eljárással állítottuk elő az A1-A4. példa szerinti vegyületek és a D1. vagy D3. példa szerinti vegyületek reagáltatásával az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket.

1. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	t_R	(M+H) ⁺
2.	1-{2-[1-(3,4-Difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	0,97	547,30
3.	1-{2-[1-(3-Fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,05	559,70
4.	1-{2-[1-(3,4-Difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	0,80	533,30
5.	1-{2-[1-(3-Fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,13	545,24

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t_R	$(M+H)^+$
6.	1-{2-[1-(4-Fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izoki- nolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	0,78	515,30

7. példa

Az (ab) képletű 1-(2-{1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izo-
kinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid előállítása

100 mg (0,317 mmól) 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin (A5. példa) 3,0 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 83,6
mg (0,317 mmól) 1-(2-klór-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamidot (D1. példa), 66,2 μ l
(0,475 mmól) trietil-amint és 4,8 mg (0,032 mmól) nátrium-jodidot adtunk. A reakció-
elegyet zárt edényben 5 napon keresztül 75°C-on kevertük, majd bepároltuk, és a
maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): t_R = 1,11 perc; m/z = 543,5
(M+1).

8-12. példa

A 7. példában leírt eljárással állítottuk elő az A5-A7. példa szerinti vegyületek
és a D1. vagy D3. példa szerinti vegyületek reagáltatásával a 2. táblázatban felső-
rölt vegyületeket.

2. táblázat

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t_R	$(M+H)^+$
8.	1-(2-{1-[2-(2,4-Difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro- -1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,16	561,34
9.	1-(2-{1-[2-(2,4-Difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro- -1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,15	547,32

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t_R	$(M+H)^+$
10.	1-(2-{1-[2-(3,4-Difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,16	561,33
11.	1-(2-{1-[2-(3,4-Difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,16	547,31
12.	1-(2-{1-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,15	529,30

13. példa

Az (ac) képletű 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid előállítás

0,16 g (0,50 mmól) 1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin (A31. példa) 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,18 g (0,60 mmól) 1-(2-klór-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamidot (D1. példa), 50 mg (0,6 mmól) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot és 15 mg (0,1 mmól) nátrium-jodidot adtunk, és az elegyet zárt edényben 5 napon keresztül 70°C-on kevertük. Az elegyet bepároltuk, és a maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): $t_R = 1,10$ perc; $m/z = 529,29$ (M+1).

14-105. példa

A 13. példában leírt eljárással állítottuk elő az A1-A52. példa szerinti vegyületek és a D1-D5. példa szerinti vegyületek reagáltatásával a 3. táblázatban felsorolt vegyületeket.

3. táblázat

A péld da sor- száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
14.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahid-ro-benzo[c]azepin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,01	585,19
15.	1-(2-{1-[(E)-2-(2,4-Difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihid-ro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,13	559,31
16.	1-(2-{1-[(E)-2-(2,5-Difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihid-ro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,13	559,30
17.	1-(2-{1-[2-(2,3-Difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,14	561,33
18.	1-(2-{1-[2-(2,4-Difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,14	561,34
19.	1-(2-{1-[2-(2,5-Bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,18	661,30
20.	1-(2-{1-[2-(2,5-Difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,14	561,32
21.	1-(2-{1-[2-(3,4-Difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,14	561,32
22.	1-(2-{1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,09	585,37
23.	1-(2-{1-[2-(3,5-Bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,19	661,30
24.	1-(2-{1-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,14	543,32
25.	1-(2-{6,7-Dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,13	555,36
26.	1-(2-{6,7-Dimetoxi-1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,13	555,36
27.	1-(2-{6,7-Dimetoxi-1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,13	555,37

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
28.	1-(2-{6,7-Dimetoxi-1-[2-(4-/trifluor-metil/-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,17	593,35
29.	1-[2-(6,7-Dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,11	525,22
30.	1-[2-(6,7-Dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,07	461,12
31.	1-[2-(6,7-Dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	511,07
32.	1-[3-(6,7-Dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,11	539,26
33.	1-[3-(6,7-Dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,10	525,18
34.	1-[2-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,14	555,21
35.	1-[2-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,99	491,07
36.	1-[2-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,06	541,07
37.	1-[2-(1-Benzil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,03	387,12
38.	1-[2-(1-Benzil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,10	437,08
39.	1-[2-(1-Benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,09	511,17 ^u
40.	1-[2-(1-Benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,98	447,10
41.	1-[2-(1-Benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,07	497,08
42.	1-[2-(1-Benzil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,06	417,09
43.	1-[2-(1-Benzil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	467,12

A példaszáma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
44.	1-[2-(6,7-Dimetoxi-1-(naft-2-il-metil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,10	497,10
45.	1-[2-(6,7-Dimetoxi-1-(naft-2-il-metil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,12	547,14
46.	1-[2-(6,7-Dimetoxi-1-(fenoxi-metil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,98	463,09
47.	1-[3-(1-Benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,08	525,25
48.	1-[3-(1-Benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,04	511,17
49.	1-{ 1-[1-(2,5-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,04	507,10
50.	1-{ 2-[1-(2,5-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,10	557,11
51.	1-{ 2-[1-(2,6-Diklór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,12	579,26
52.	1-{ 2-[1-(3,4-Difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,04	483,10
53.	1-{ 2-[1-(3,4-Difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,10	533,04
54.	1-{ 2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,10	587,11
55.	1-{ 2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,94	507,16
56.	1-{ 2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,01	557,12
57.	1-{ 2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(5,6,7,8-tetrahydro-kinolin-4-il)-karbamid	0,83	561,30
58.	1-{ 2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil }-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,11	571,21

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
59.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,08	507,16
60.	1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	557,18
61.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,02	477,10
62.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,08	527,10
63.	1-{2-[1-(3-Fluor-4-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,11	559,33
64.	1-{2-[1-(3-Fluor-5-/trifluor-metil/-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,15	597,33
65.	1-{2-[1-(4-Klór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,09	481,04
66.	1-{2-[1-(4-Klór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	531,08
67.	1-{2-[1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,01	465,11
68.	1-{2-[1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,09	515,06
69.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,00	537,17
70.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,08	587,09
71.	1{2-[6,7-Dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,12	601,29
72.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,96	537,09
73.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,03	587,11

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
74.	1-[2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izo-kinolin-2-il]-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,00	477,11
75.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izo-kinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,08	527,10
76.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izo-kinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,99	477,12
77.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(4-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izo-kinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,07	527,11
78.	1-{3-[1-(3,4-Difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,09	547,18
79.	1-{3-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,03	585,20
80.	1-{3-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,01	571,19
81.	1-{3-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,11	585,21
82.	1-{3-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	571,21
83.	1-{3-[1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,07	529,22
84.	1-{2-[5-(3,4-Dimetoxi-benzil)-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo-[4,5-g]izokinolin-6-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	0,99	491,09
85.	1-{2-[5-(3,4-Dimetoxi-benzil)-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo-[4,5-g]izokinolin-6-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,07	541,8
86.	1-{2-[6-(3,4-Dimetoxi-benzil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]izokinolin-7-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,00	505,07
87.	1-{2-[6-(3,4-Dimetoxi-benzil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]izokinolin-7-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,06	555,08
88.	1-[2-(1-Benzhidril-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,14	573,11
89.	1-[2-(1-Benzhidril-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,10	523,07

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
90.	1-[2-(1-Benzhidril-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinollin-4-il)-karbamid	1,12	573,08
91.	1-[2-(1-Benzil-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,09	447,15
92.	1-[2-(1-Benzil-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,13	497,09
93.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	557,08
94.	1-{2-[1-(2,5-Dimetoxi-benzil)-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,14	557,12
95.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid	1,08	475,12
96.	1-{2-[6,7-Dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,11	525,09
97.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,29	585,29
98.	1-{2-[(R)-1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	1,05	571,35
99.	1-{2-[(R)-1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid	1,01	557,14
100.	1-{2-[(R)-1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	0,77	529,08
101.	1-{2-[7-(Benzil-oxi)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	0,82	647,1
102.	1-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid	0,77	541,13
103.	1-(3,4-Diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-metil-amid	0,78	606,13

A péld- da sor- száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
104.	1-(3,4-Diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-propil-amid	0,82	634,04
105.	1-(3,4-Diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-dimetil-amid	0,78	620,00

106. példa

Az (ad) képletű 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(7-metil-[1,8]naftiridin-4-il)-karbamid előállítása

[2-[1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil]-karbaminsav-terc-butyl-észter:

1,05 g (3,5 mmól) 1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin (A31. példa) 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,94 g (4,2 mmól) (2-bróm-etil)-karbaminsav-terc-butyl-észtert (B1. példa) és di-izopropil-etil-amint adtunk. A reakcióelegyet zárt edényben 5 napon keresztül 70°C-on kevertük. Az elegyet szoba-hőmérsékletre hagytuk hűlni, szárazra pároltuk, és a maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

1-{2-[1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(7-metil-[1,8]naftiridin-4-il)-karbamid:

0,22 g (0,5 mmól) {2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észter 1 ml jégcettel készített oldatához keverés közben 0,1 ml tömény vizes sósavoldatot adtunk. 5 perc elteltével a reakcióelegyet 20 ml kloroform és 15 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldat között megoszlatuk. A szerves fázist bepároltuk. A maradékot 2 ml dimetil-szulfoxidban felvettük, és

0,2 g (0,6 mmól, 1,2 ekvivalens) karbonil-diimidazolt adtunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 0,19 g (0,6 mmól) 4-amino-7-metil-[1,8]naftiridint (C5. példa) adtunk hozzá. A képződött oldathoz egy részletben 1,25 ml 2 mólos tetrahydrofurános nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot [2,5 mmól nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid] adtunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 0,4 ml vizet adtunk hozzá. Az elegyet bepároltuk, és a maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): $t_R = 0,92$ perc; $m/z = 530,3$ (M+1).

107. példa

Az (ae) képletű 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-kinolin-4-il)-karbamid előállítása

0,22 g (0,5 mmól), a 106. példa első lépése szerint kapott {2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észter 1 ml jégecettel készített oldatához 0,1 ml tömény vizes sósavoldatot adtunk. 5 perc elteltével a reakcióelegyet 20 ml kloroform és 15 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldat között megoszlattuk. A szerves fázist bepároltuk. A maradékot 2 ml dimetil-szulfidban felvettük, és 0,2 g (0,6 mmól, 1,2 ekvivalens) karbonil-diimidazolt adtunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 0,19 g (0,6 mmól) 4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-kinolint (C4. példa) adtunk hozzá. A kapott oldathoz egy részletben 1,25 ml 2 mólos tetrahydrofurános nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot [2,5 mmól nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid] adtunk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 0,4 ml vizet adtunk hozzá, és bepároltuk. A maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): $t_R = 0,92$ perc; $m/z = 519,3$ (M+1).

108. példa

Az (af) képletű 1-[2-(benzil-metil-amino)-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid előállítás

Benzil-(4-izocianáto-piridin-2-il)-metil-amin:

780 mg (3,2 mmól) 2-(benzil-metil-amino)-izonikotinsav (C8. példa) 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0°C-on 360 mg (3,5 mmól) trietil-amint adtunk. 5 perc elteltével az elegyhez 975 mg (3,5 mmól) difenil-foszforil-azidot adtunk, és a reakcióelegyet 2 órán át 0°C-on, majd 12 órán át 20°C-on kevertük. A reakcióelegyet 10 g jéggel elbontottuk, és hatszor 30 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, kétszer 15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és kétszer 10 ml vízzel mostuk, majd melegítés nélkül csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott maradékot 16 ml vízmentes toluolban oldottuk, és az oldatot 2 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az így kapott oldatot az alcím szerinti vegyület elkülönítése nélkül használtuk fel a következő reakcióhoz.

1-[2-(Benzil-metil-amino)-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid:

0,22 g (0,5 mmól), a 106. példa első lépése szerint kapott {2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbaminsav-terc-butyl-észter 1 ml diklór-metánnal készített oldatához 1 ml trifluor-ecetsavat adtunk. 2 óra elteltével a reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot 20 ml diklór-metán és 15 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldat között megoszlattuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot 2 ml diklór-metánban oldottuk, és 95,7 mg (0,40 mmól) benzil-(4-izocianáto-piridin-2-il)-metil-amin 2 ml toluollal frissen készített oldathoz adtuk. Az elegyet 15 órán át 20°C-on kevertük, majd az oldószeret lepároltuk, és a maradékot HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): $t_R = 0,73$ perc; $m/z = 584,3$ (M+1).

109-111. példa

A 108. példában leírt eljárással állítottuk elő a 106. példa első lépésében kapott vegyület és a C9-C11. példa szerint kapott vegyületek reagáltatásával az 5. táblázatban felsorolt vegyületeket.

5. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	t_R	(M+H) ⁺
109.	1-[2-(Benzil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid	0,76	598,43
110.	1-{2-[1-(4-Fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(metil-fenil-amino)-piridin-4-il]-karbamid	0,80	570,10
111.	1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-karbamid	0,77	534,09

112. példa

Az (ag) képletű 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(metil-amino-1-il)-piridin-4-il]-karbamid előállítása

0,12 g (0,2 mmól), 1-[2-(benzil-metil-amino)-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid (108. példa), 20 mg 10 %-os palládium/csontszén katalizátor és 10 ml metanol elegyéhez 0,2 ml 1 mólos vi-zes sósavoldatot adtunk. Az oldaton fél órán keresztül hidrogéngázt bocsátottunk át, és az oldatot 15 órán keresztül hidrogén atmoszférában kevertük. Ezután az oldatot szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-NS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): $t_R = 0,77$ perc; $m/z = 534,09$ (M+1).

113. példa

Az (ah) képletű (kinolin-4-il)-karbaminsav-2-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-észter előállítás

2-(6,7-Dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etanol:

59,5 mg (0,2 mmól) 6,7-dimetoxi-1-fenetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin (A21. példa) és 28,3 µl (0,4 mmól) 2-bróm-etanol 3 ml tetrahidropiránnal készített oldatához 68 µl (0,4 mmól) di-izopropil-etil-amint adtunk, és a reakcióelegyet zárt edényben 5 napon keresztül 90°C-on tartottuk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, és a maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. Az alcím szerinti vegyületet kaptuk.

(Kinolin-4-il)-karbaminsav-2-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-észter:

29,7 mg (0,087 mmól) 2-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etanol 1 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 28,2 mg (0,174 mmól, 2,0 ekvivalens) karbonil-diimidazolt adtunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 14 mg (0,1 mmól) 4-amino-kinolint (C3. példa) adtunk hozzá. A kapott oldathoz egy részletben 218 µl 2 mólos tetrahidrofurános nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot [0,44 mmól nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid] adtunk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 0,4 ml 9:1 arányú víz/ecetsav elegyet adtunk hozzá. A reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot preparatív HPLC-val tisztítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk.

LC-MS (acetonitril és víz 1:1 arányú elegyében): $t_R = 1,17$ perc; $m/z = 512,19$ (M+1).

114-120. példa

A 113. példában leírt eljárással állítottuk elő az A1-A52. példa szerinti vegyületek és a C1-C3. példa szerinti vegyületek reagáltatásával a 6. táblázatban felsorolt vegyületeket.

6. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	t _R	(M+H) ⁺
114.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-észter	1,09	498,19
115.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil-észter	1,12	516,16
116.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil-észter	1,05	512,15
117.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-3-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil-észter	1,10	526,19
118.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-3-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter	1,10	548,18
119.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-3-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter	1,10	572,25
120.	(Kinolin-4-il)-karbaminsav-3-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter	1,08	530,12

121. példaIn vitro körülmények között végzett biológiai vizsgálatok

Az (I) általános képletű vegyületeknek az urotenzin II hatásaira gyakorolt gátló aktivitását a következő módszerekkel vizsgáltuk:

1. vizsgálat: Humán [125I]-urotenzin II rhabdomiosarkóma sejtvonalhoz való kötődésének gátlása

A humán [125I]-urotenzin II teljes sejtekhez való kötődésének vizsgálatához humán TE-671 rhabdomiosarkóma sejteket (a Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen gyűjteményben ACC-263 számon letétbe helyezett sejtvonal) használtunk, és a vizsgálatot a Breu V. és munkatársai által endotelinek teljes sejtekhez való kötődésének vizsgálatára kidolgozott módszerrel [Breu V. és mtsai:

"In vitro characterization of Ro-46-2005, a novel synthetic non-peptide antagonist of ET_A and ET_B receptors", FEBS Lett. 334, 210-214 (1993)] analóg módon végeztük.

A vizsgálatokat polipropilén mikrotitráló lemezeken (a Nunc cég 442587 katalógusszámú gyártmánya) végeztük 250 µl Dulbecco-féle módosított Eagle táptalajon (pH 7,4), ami 25 mmól HEPES-t (a Fluka cég 05473 katalógusszámú gyártmánya), 1,0 % dimetil-szulfoxidot (a Fluka cég 41644 katalógusszámú gyártmánya) és 0,5 tömeg/térfogat % szarvasmarha szérum albumin V. frakciót (a Fluka cég 05473 katalógusszámú gyártmánya) tartalmazott. 300.000 szuszpendált sejtet enyhe ráztatás közben, 4 órán át 20°C-on 20 pikomól humán [125I]-urotenzin II-vel (Anawa Trading SA, Wangen, Svájc; aktivitás: 2130 Ci/mmól) és növekvő koncentrációjú jelzetlen antagonistával inkubáltuk. A minimális és maximális megkötődést 100 nanomól jelzetlen U-II-vel, illetve anélkül inkubált minták adatai alapján számítottuk ki. 4 órás inkubálás után a sejteket GF/C szűrőlemezen (a Packard cég 6005174 katalógusszámú gyártmánya) kiszűrtük. A szűrőlemezeket megszáritottuk, majd minden egyes mélyedésbe 50 µl szcintillációs koktélt (a Packard cég MicroScint 20 nevű, 6013621 katalógusszámú gyártmánya) juttattunk. A szűrőlemezek radioaktivitását TopCount NXT mikrolemez-számlálóval (gyártja: Packard Bioscience) határoztuk meg.

A vizsgált vegyületeket 100 %-os dimetil-szulfoxidban oldottuk, illetve hígítottuk. A vegyületek oldatait a vizsgálatba való beadagolás előtt a vizsgálatához használt pufferoldattal tízszeresre hígítottuk. A vizsgálatban a dimetil-szulfoxid végkoncentrációja 1,0 % volt, ami tapasztalataink szerint nem befolyásolta a megkötődést. Az IC₅₀ értékek a [¹²⁵I]-humán U-II specifikus megkötődését 50 %-ban gátló vegyületkoncentrációknak feleltek meg. A specifikus megkötődés a maximális megkötődés és a minimális megkötődés különbsége (meghatározását fent közöltük). Jelzetlen humán U-II esetére az IC₅₀ érték 0,206 nanomól volt. Ebben a vizsgálatban a talál-

mány szerinti vegyületek IC_{50} értéke 1 és 10 000 nanomól közötti érték volt. Egyes vegyületek IC_{50} értékeit a 7. táblázatban közöljük.

7. táblázat

Vegyület (a példa sorszáma)	IC_{50} , nanomól
20.	67
22.	63
29.	125
58.	550

2. vizsgálat: Humán urotenzin II által kiváltott összehúzódások gátlásának vizsgálata izolált patkány aortaíven

Kifejlett Wistar patkányokat szén-dioxid belélegeztetéssel érzéstelenítettünk, és az állatokat kivéreztettük. Az aortaívet kimetszettük, és három egyenként 3 mm-es gyűrűre vágtuk szét; az 1. gyűrű a proximális, a 3. gyűrű a disztális elhelyezkedésű ívdarabnak felelt meg. Az aortagyűrűket 10 ml Krebs-Henseleit oldattal (összetétele: 115 mmól NaCl, 4,7 mmól KCl, 1,2 mmól $MgSO_4$, 1,5 mmól KH_2PO_4 , 25 mmól $NaHCO_3$, 2,5 mmól $CaCl_2$, 10 mmól glükóz, pH: 7,4) töltött szervfürdőbe függesztettük. A szervfürdőt 37°C-on tartottuk, és 95 % oxigént és 5 % szén-dioxidot tartalmazó gázárammal buborékolattuk át. Az aortagyűrűket erőátviteli eszközökhöz (EMKA Technologies SA., Paris, Franciaország) kötöttük, és feljegyeztük az izometrikus tenziót. Az aortagyűrűket 3 g maradandó tenzióig előfeszítettük. Az aortagyűrűket a vizsgálandó vegyülettel vagy annak hordozóközegével (10 μ l dimetil-szulfoxid) 20 percig előinkubáltuk, majd a szervfürdőkhöz kumulatív dózisokban (10^{-11} - 10^{-6} mól) humán urotenzin II-t adtunk. Jelzetlen humán U-II esetén az EC_{50} érték $1,09 \pm 1$ na-

nomól volt. A vizsgált vegyületek funkcionális gátlóképességét a pD'_2 értékkel jellemeztük, amit a

$$pD'_2 = \log (CR-1) - \log (B)$$

képletből számítottunk ki. A képletben CR az antagonistá távollétében és antagonistá jelenlétében mért maximális hatás hányadosát, (B) pedig az antagonistá koncentrációját jelenti. Egyes vizsgált vegyületek pD'_2 értékeit a 8. táblázatban közöljük.

8. táblázat

Vegyület (a példa sorszáma)	PD'_2
29.	5,23
93.	5,45



Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek - a képletben

X -CH₂-, -CH₂CH₂- vagy -C(CH₃)₂- csoportot jelent;

Y oxigénatomot vagy NH csoportot jelent;

n értéke 1 vagy 2;

Z a 2-es, 6-os vagy 8-as helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal monoszubsztituált vagy a 2,6- vagy 2,8-helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoportokkal diszubsztituált kinolin-4-il-csoportot, a 7-es helyzetben adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált [1,8]naftiridin-4-il-csoportot, vagy a 2-es helyzetben adott esetben R⁷R⁸N- képletű csoporttal szubsztituált és a 6-os helyzetben hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot hordozó piridin-4-il-csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt nitrogénatommal együtt pirrolidin-, piperidin- vagy morfolingyűrűt alkotnak;

R¹ naftalen-1-il-csoportot, naftalen-2-il-csoportot, benzo[1,3]dioxol-5-il-csoportot, a fenilgyűrűn adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó benzilcsoportot, vagy adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent;

R² hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot vagy arilcsoportot jelent, vagy R¹-gyel együtt E- vagy Z-konfigurációjú sztirilcsoportot alkot, amelynek fenilcsoportja adott esetben egy, két vagy három rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituenst hordozhat;



R^3 , R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy ciano-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxi-, aralkil-oxi- vagy rövidszénláncú alkenil-oxi-csoportot jelent;

R^5 a felsoroltakon kívül R^7R^8NCO - csoportot is jelenthet, amelyben R^7 és R^8 jelentése a fenti; vagy

R^4 és R^5 a fenilgyűrű kapcsolódó két szénatomjával együtt egy vagy két oxigénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú gyűrűt alkothat -;

továbbá ezek optikailag tiszta enantiomerjei vagy diasztereomerjei, az enantiomerek vagy diasztereomerek keverékei, a diasztereomer racemátok, a diasztereomer racemátok keverékei, valamint a vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói, oldószeres komplexei és különféle morfológiai formái vonatkozik.

2. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (2) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

3. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (3) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Z és Y jelentése az 1. igénypont szerinti.

4. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (4) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

5. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (5) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

6. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (6) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.



7. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (7) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

8. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (8) általános képletű származékok - a képletben Ph egy, két vagy három hidrogén, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, trifluor-metil-, halogén- és/vagy ciano-szubsztituens hordozó fenilcsoportot jelent, és R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

9. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (9) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

10. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (10) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

11. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (11) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

12. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (12) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

13. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (13) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

14. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (14) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.

15. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (15) általános képletű származékok - a képletben az 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-gyűrűrendszer 1-es helyzetéhez kapcsolódó szubsztituens [R] abszolút konfigurációjú, és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypont szerinti.



16. Az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó (16) általános képletű származékok - a képletben R^1 , R^2 és Z jelentése az 1. igénypont szerinti, és R^3 , R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkoxicsoportot jelent.

17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek következő képviselői:

- 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-(2-{2-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-(2-{1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-(2-{1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-(2-{1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-(2-{1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-

-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-1-il}-etil)-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-7,8-dimetoksi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[(E)-2-(2,4-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[(E)-2-(2,5-difluor-fenil)-vinil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(2,3-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(2,4-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(2,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(2,5-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(3,4-difluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{ 1-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-

-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(2-metoksi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-

-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(3-metoksi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-

-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-etil)-3-(2-

-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(2-{6,7-dimetoksi-1-[2-(4-/trifluor-metil/-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il}-e-

til)-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-

-karbamid,

1-[2-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karba-

mid,

1-[2-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karba-

mid,

1-[3-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(2-metil-kinolin-

-4-il)-karbamid,

1-[3-(6,7-dimetoksi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(kinolin-4-il)-karb-

amid,

1-[2-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-

-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-

-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-

-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

- 1-[2-(1-benzil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(6,7-dimetoxi-1-/2-naftil-metil/-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(6,7-dimetoxi-1-/2-naftil-metil/-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(6,7-dimetoxi-1-/fenoxi-metil/-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(2,6-diklór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-

-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7,8-trimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3-fluor-4-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3-fluor-5-trifluor-metil-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-klór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-

-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-klór-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-

-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-

-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-

-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(pi-

ridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(ki-

nolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-

-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(pi-

ridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(ki-

nolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-

-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-

-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(4-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-

-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(4-metoxi-benzil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-

-4-il)-karbamid,

- 1-{3-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(3,4-dimetoksi-benzil)-6,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{3-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[5-(2,3-dimetoksi-benzil)-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-6-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[5-(3,4-dimetoksi-benzil)-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]izokinolin-6-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[6-(3,4-dimetoksi-benzil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]izokinolin-7-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-{2-[6-(3,4-dimetoksi-benzil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]izokinolin-7-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzhidril-5,8-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzhidril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,
- 1-[2-(1-benzhidril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-[2-(1-benzil-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(2,5-dimetoxi-benzil)-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(piridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[6,7-dimetoxi-1-(1-fenil-propil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[(R)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[(R)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[(R)-1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[7-(benzil-oxi)-1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(2-metil-kinolin-4-il)-karbamid,

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-karbonsav-metil-amid,

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetra-
hidro-izokinolin-7-karbonsav-propil-amid,

1-(3,4-diklór-benzil)-6-metoxi-2-{2-[3-(2-metil-kinolin-4-il)-ureido]-etil}-1,2,3,4-tetra-
hidro-izokinolin-7-karbonsav-dimetil-amid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(7-metil-
-[1,8]naftiridin-4-il)-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-(5,6,7,8-
-tetrahidro-kinolin-4-il)-karbamid,

1-[2-(benzil-metil-amino)-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihid-
ro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid,

1-[2-(benzil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-3-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-
-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(metil-
-fenil-amino)-piridin-4-il]-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(pirroli-
din-1-il)-piridin-4-il]-karbamid,

1-{2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-etil}-3-[2-(metil-a-
mino-1-il)-piridin-4-il]-karbamid,

kinolin-4-il-karbaminsav-2-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-
-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-2-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etil-
-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-2-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-
-2-il]-etil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-(1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pro-
pil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-(6,7-dimetoxi-1-fenetil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-propil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-[1-(3,4-difluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter,

kinolin-4-il-karbaminsav-3-[1-(3,4-dimetoxi-benzil)-6,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter, és

kinolin-4-il-karbaminsav-3-[1-(4-fluor-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il]-propil-észter,

továbbá ezek gyógyászatilag alkalmazható sói.

18. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületeket és szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények az urotenzin II vagy az urotenzin II receptorok diszregulációjával kapcsolatos betegségek és rendellenes állapotok, elsősorban érrendszeri és szívizomzati rendellenességekkel kapcsolatos betegségek, így magas vérnyomás, érelmeszesedés, angina, szívizom-iszkémia, vértolulásos szívelégtelenség, szívelégtelenség, szív-aritmia, renális iszkémia, krónikus vesebetegség, veseelégtelenség, szélütés, agyérgörcsök, agyi iszkémia, demencia, migrén, szubarachnoidális vérzések, cukorbetegség, cukorbetegség okozta érfájdalmak, asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegség, magaslati tüdőödéma, Raynaud-kór, portális magas vérnyomás, rendellenes pajzsmirigy-működés, tüdőödéma, pulmonáris magas vérnyomás és tüdőfibrosis kezelésére.

19. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületeket és szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények különféle betegségek és rendellenességek, így érsebészeti beavatkozások utáni restenózis megelőzésére, rák, prosztata-megnagyobbodás, erekciós zavarok, hallászavarok, centrális vakság, krónikus hörgőgyulladás, asztma, gram-

-negatív szeptikémia, sokk, sarlósejtes anémia, glomerulonefritisz, vesekő-roham, zöldhányog, cukorbetegség okozta komplikációk, ér- vagy szívsebészeti vagy szerv-átültetés után fellépő komplikációk és ciklosporin kezeléssel járó komplikációk megelőzésére és kezelésére, fájdalom, addikciók, skizofrénia, Alzheimer-kór, szorongás, rögeszmés-kompulzív magatartás, epilepsziás rohamok, stressz, depresszió, demencia, neuromuszkuláris rendellenességek és neurodegeneratív betegségek megelőzésére és kezelésére.

20. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek más gyógyhatású anyagokkal kombináltan való felhasználása magas vérnyomás, érelmeszesedés, angina, szívizom-iszkémia, vértolulósos szívelégtelenség, szívelégtelenség, szív-aritmia, renális iszkémia, krónikus vesebetegség, veseelégtelenség, szélütés, agyér-görcsök, agyi iszkémia, demencia, migrén, szubarachnoidális vérzések, cukorbetegség, cukorbetegség okozta érfájdalmak, asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegség, magaslati tüdőödéma, Raynaud-kór, portális magas vérnyomás, rendellenes pajzsmirigy-működés, tüdőödéma, pulmonáris magas vérnyomás, tüdőfibrozis, érsebészeti beavatkozások utáni restenózis, rák, prosztata-megnagyobbodás, erekciós zavarok, hallászavarok, centrális vakság, krónikus hörgőgyulladás, asztma, gram-negatív szeptikémia, sokk, sarlósejtes anémia, glomerulonefritisz, vesekő-roham, zöldhányog, cukorbetegség okozta komplikációk, ér- vagy szívsebészeti vagy szerv-átültetés után fellépő komplikációk, ciklosporin kezeléssel járó komplikációk, fájdalom, addikciók, skizofrénia, Alzheimer-kór, szorongás, rögeszmés-kompulzív magatartás, epilepsziás rohamok, stressz, depresszió, demencia, neuromuszkuláris rendellenességek és neurodegeneratív betegségek megelőzésére és kezelésére.

21. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása más gyógyhatású anyagokkal, így ACE inhibitorokkal, angiogénzin II receptor antagonistákkal, endotelin receptor antagonistákkal, vazopresszi antagonistákkal, béta-adren-

erg antagonistákkal, alfa-adrenerg antagonistákkal, vazopresszin antagonistákkal, TNF-alfa-antagonistákkal vagy peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor modulátorokkal kombinálva a 18-20. igénypontok bármelyikében meghatározott betegségek vagy rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére.

22. A találmány, ahogyan azt a korábbiakban ismertettük.

A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

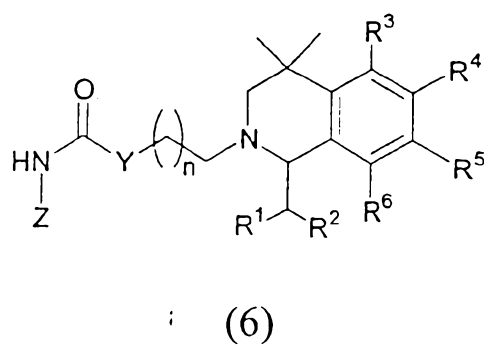
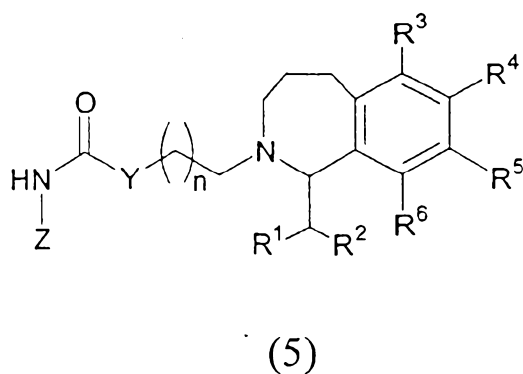
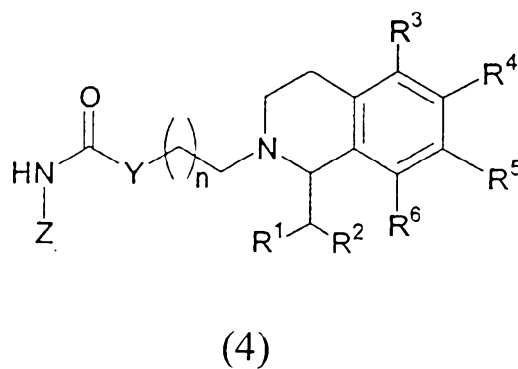
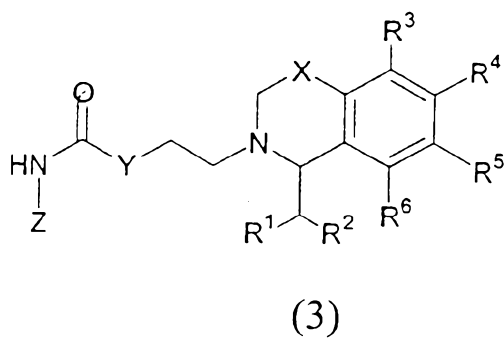
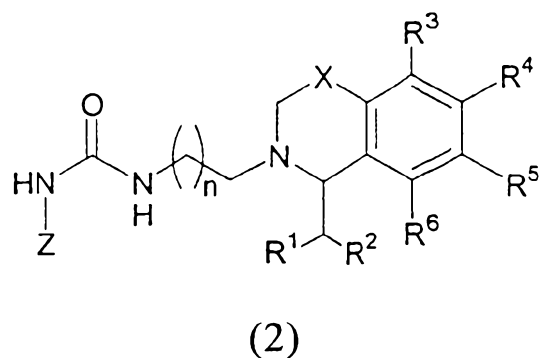
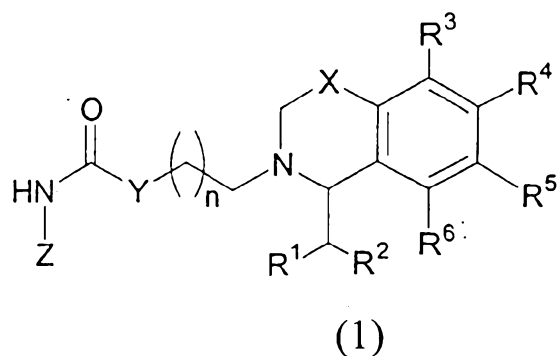
+ 10 lap 107

Klemm Alenő

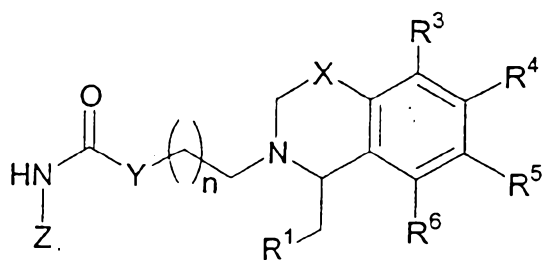
Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Kőraktár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

5375

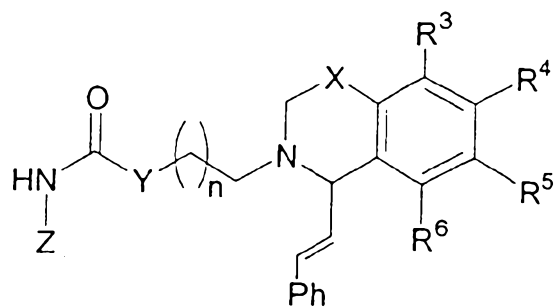
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY^{10/1}



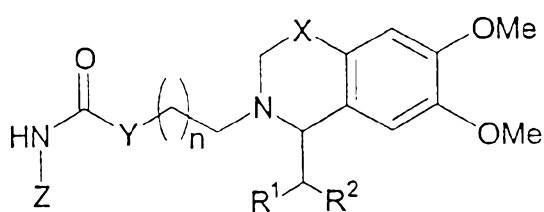
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



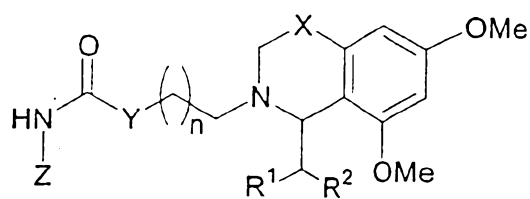
(7)



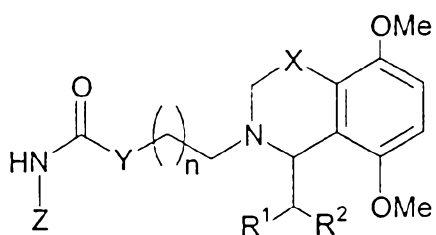
(8)



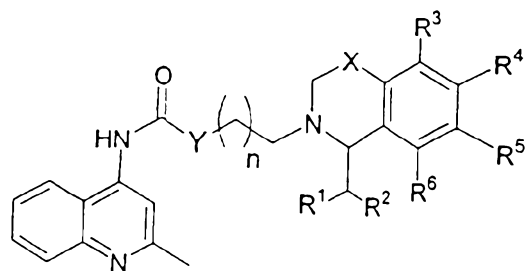
(9)



(10)

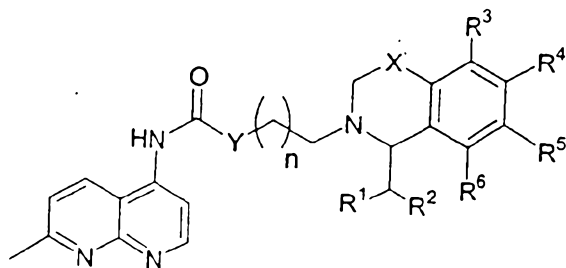


(11)

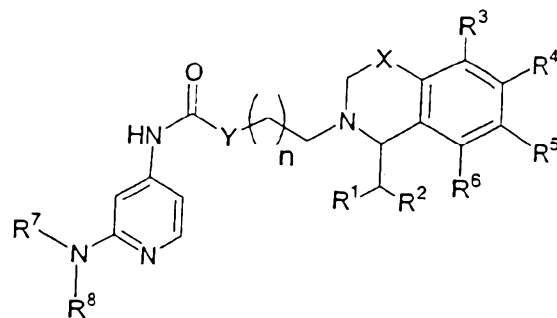


(12)

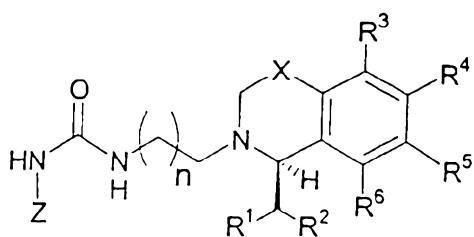
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



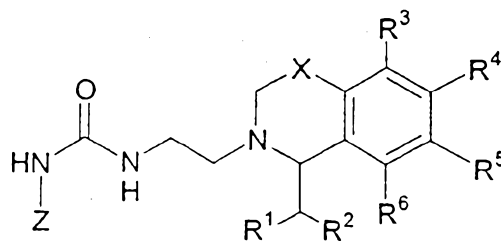
(13)



(14)



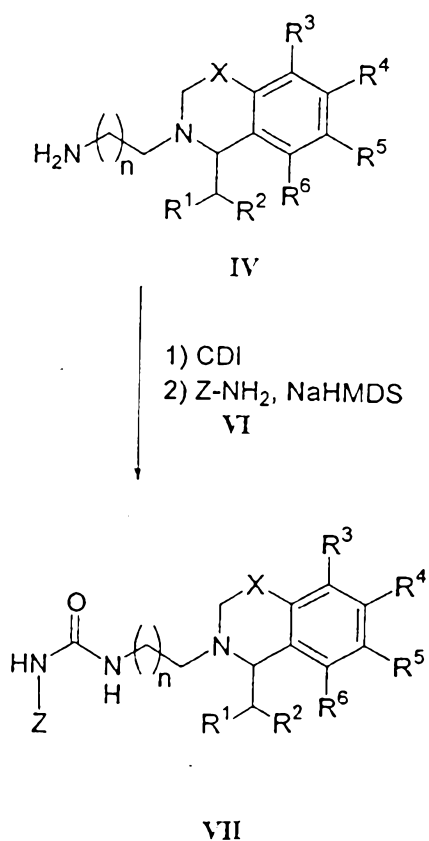
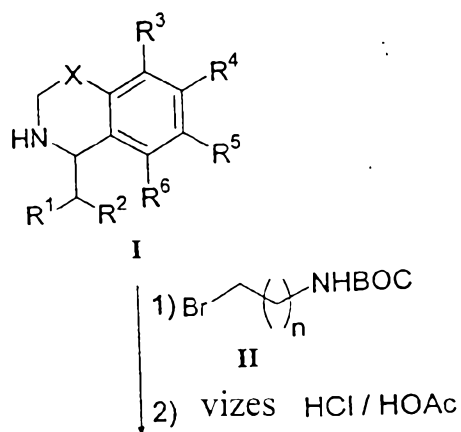
(15)



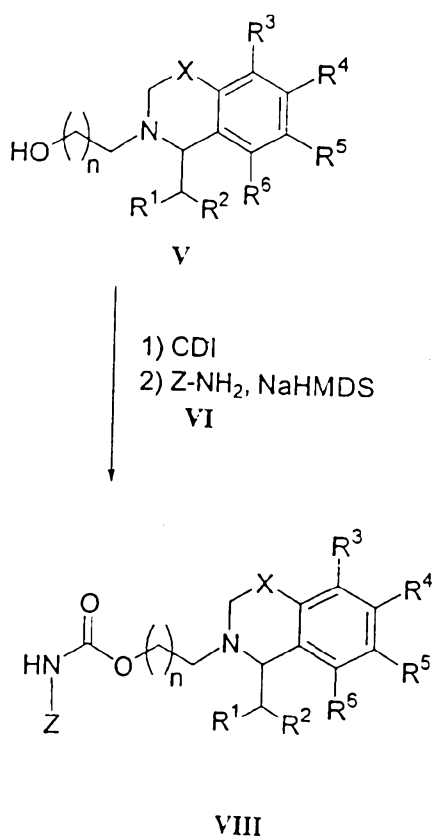
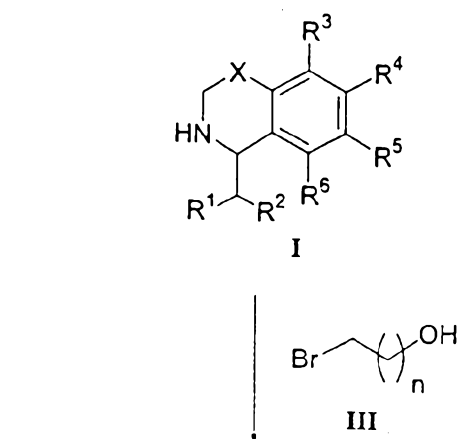
(16)

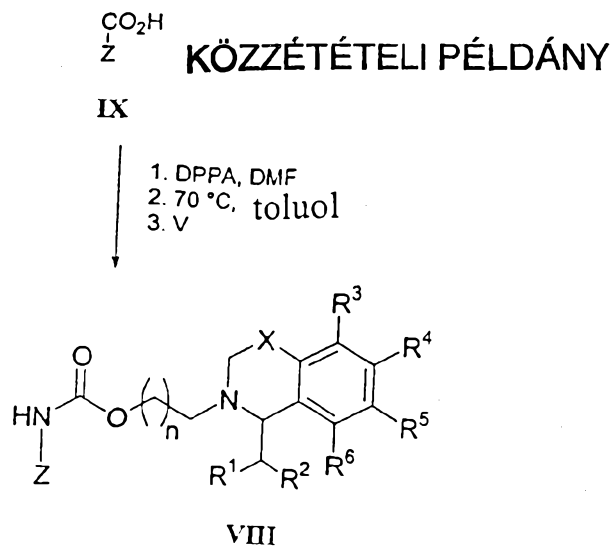
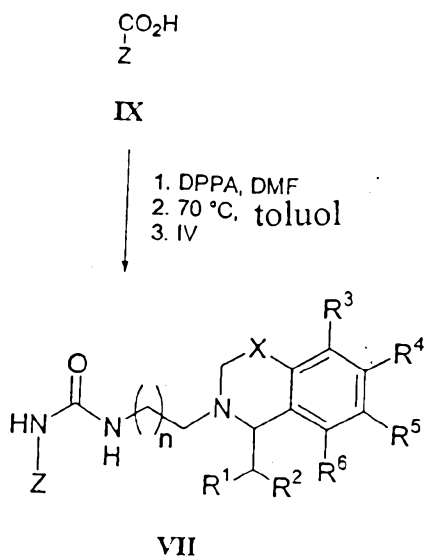
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A reakcióvázlat

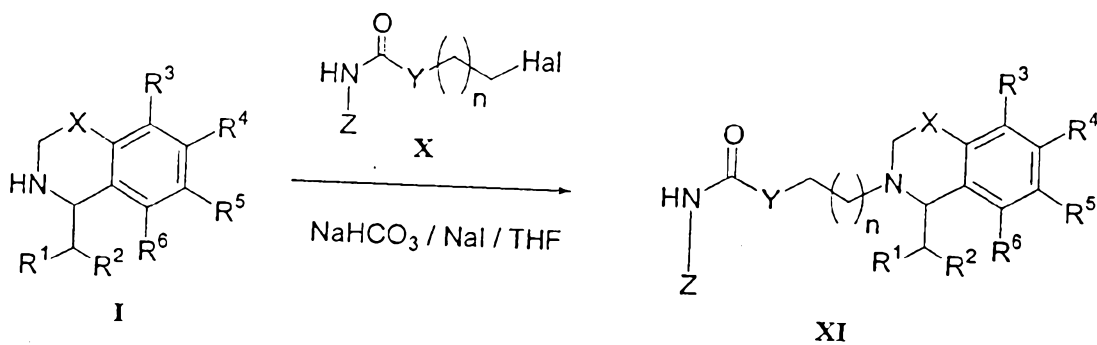


B reakcióvázlat

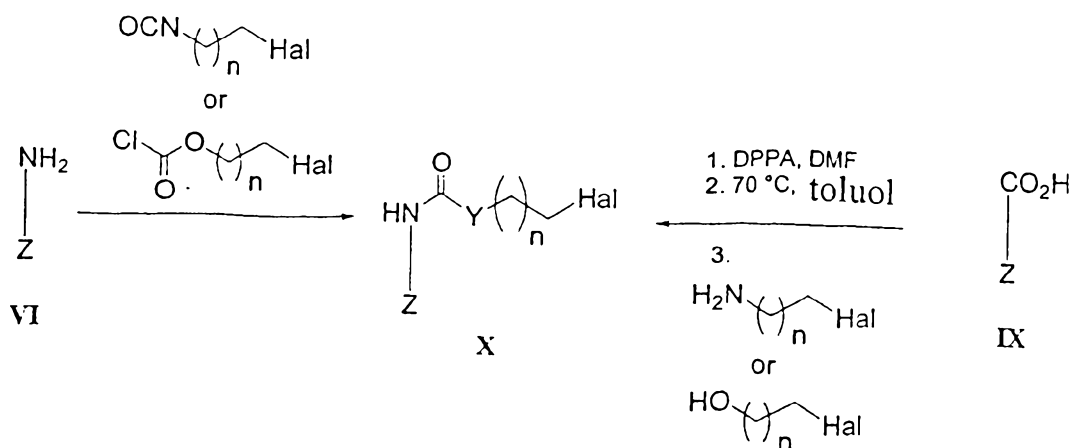




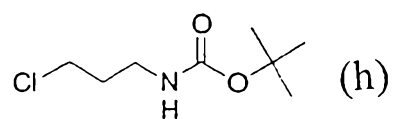
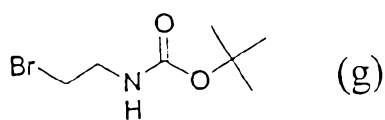
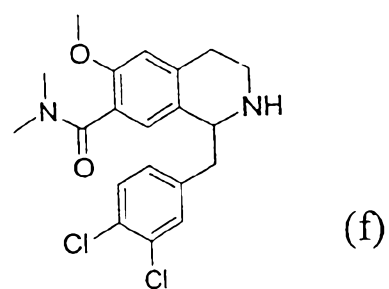
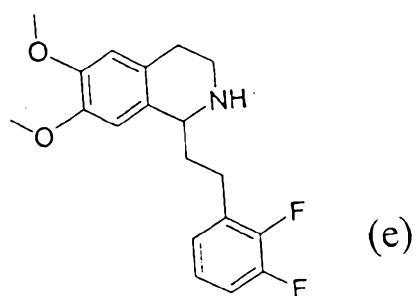
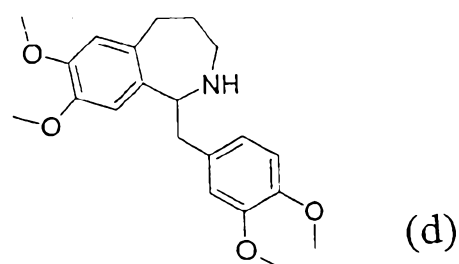
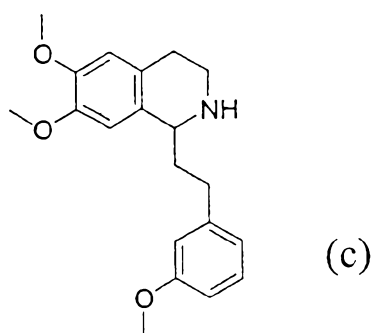
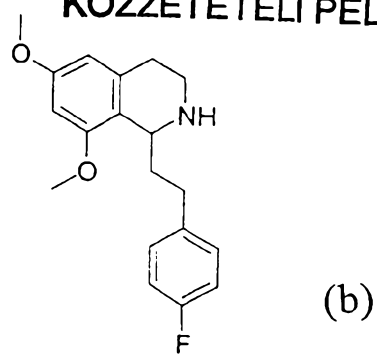
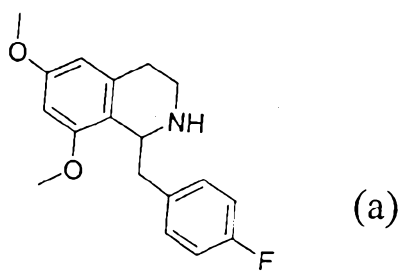
D reakcióvázlat



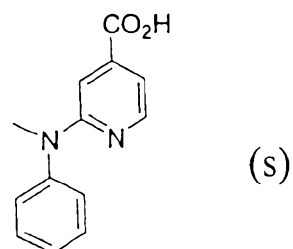
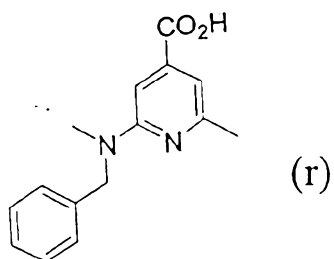
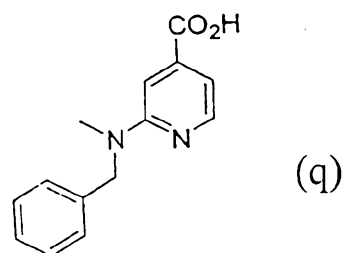
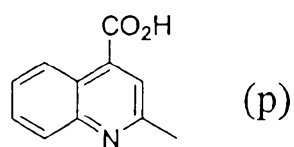
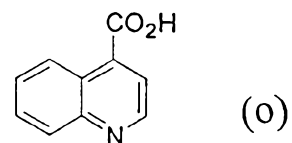
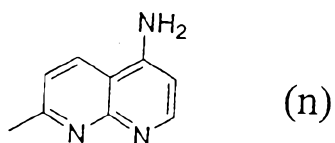
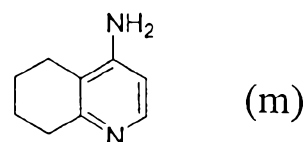
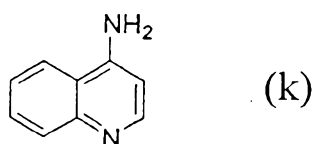
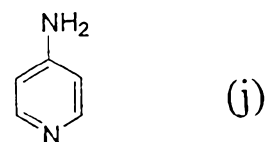
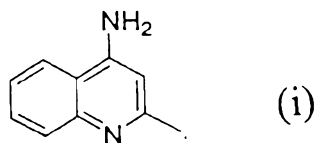
E reakcióvázlat



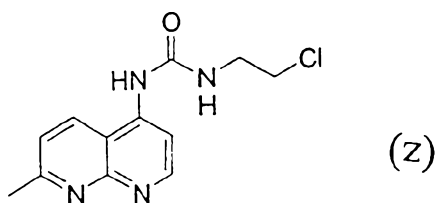
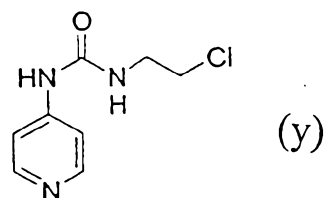
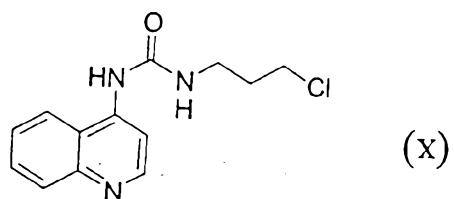
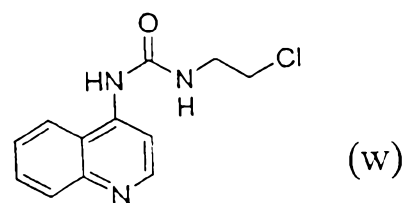
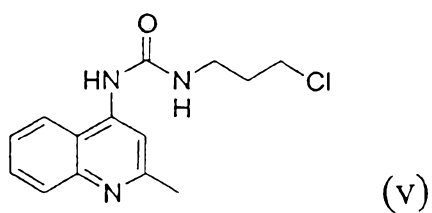
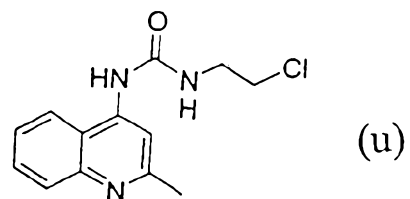
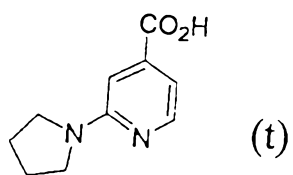
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



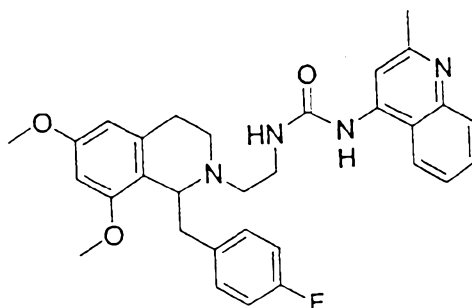
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



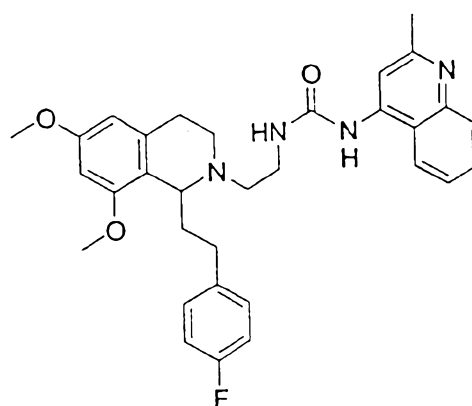
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



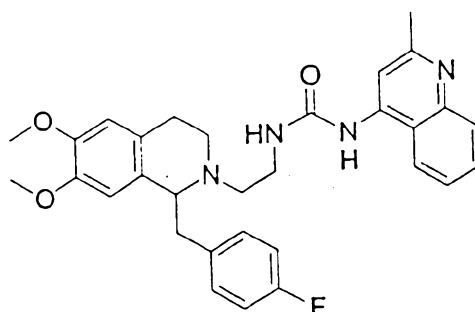
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



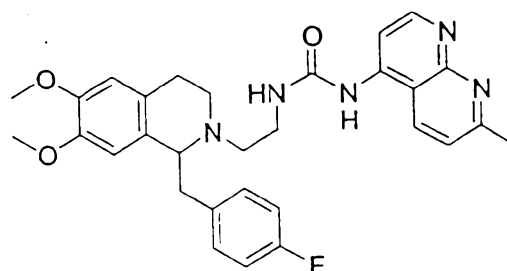
(aa)



(ab)

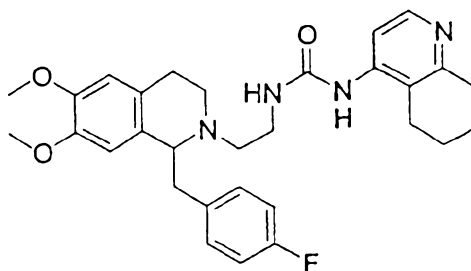


(ac)

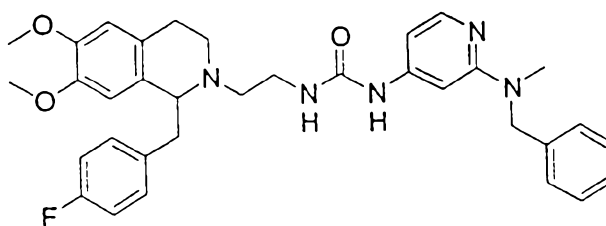


(ad)

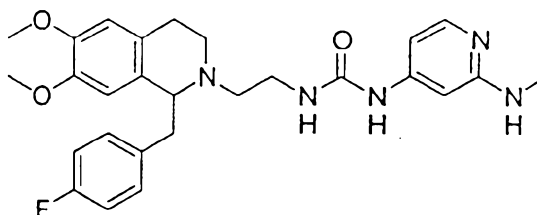
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



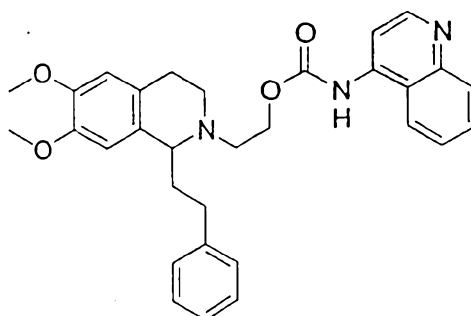
(ae)



(af)



(ag)



(ah)