

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753416 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **753416**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.12.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.12.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.06.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

07.12.1974 DE 2457971

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Seubert, Jürgen, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 2-asyyli-4-oksopyratsino-isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 2-acyl-4-oxopirazinoisokinolinderivat

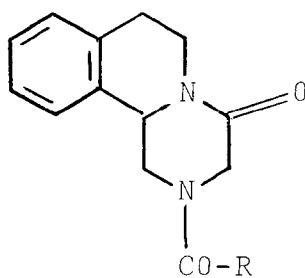
Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Frankfurter
Strasse 250, 61 Darmstadt, Länsi-Saksa.

1,2,3,6,7,8,11b - heksahydro-4H (2,1-a)

käy. 11b tarkoittaa perustaa

Menetelmä 2-asyyli-4-oksopyratsinoinisokinoliini-johdannaisten valmis-
tamiseksi - Förfarande för framställning av 2-acyl-4-oxopyrazinoinisokinolinderivat

Keksintö koskee yleistä ^{en} ~~ta~~ ⁿ kaavaa I



I

mukaisia

olevia ~~muista~~ 2-asyyli-4-oksoheksahydro-4H-pyratsino(2,1-a)isokino-
liinijohdannaisia, joiden kaavassa CO-R on ¹⁻²⁶ ~~26:een saakka~~ hiiliatomeja ^{ia}
sisältävä ^{asetyyli-ryhmä} ~~alkyyli-ryhmä~~, joka ^{ryhmä} ~~R:n ollessa fenyyliryhmä~~ on substituoitu,
sekä näiden yhdisteiden fysiologisesti siedettäviä ^{happoadditro} suoloja ja kvater-
näärisiä ammoniumsuoloja.

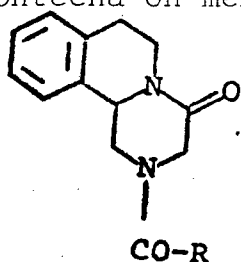
Lyhyiden vuoksi seuraavassa käytetään merkintää "-HPI" tar-
koittamaan -4-okso-1,2,3,6,7,11b-heksahydro-4H-pyratsino[2,1-a]-
isokinoliinia. Siten kaavan ^{mukaiset} lyhdykset voidaan kirjoittaa "2-asyyli-
HPI".

Yhdisteiden siedettävyys on hyvä ja niillä on erinomaisia parasitologisia ja farmakologisia ominaisuuksia. Mm. ne ovat arvokkaita matojen vastaisia aineita ja erityisesti niillä on laaja vaikutus-spektri heisimatoihin ja imumatoihin. Lisäksi niillä voi olla psyko-aktiivisia ja verenpaineeseen vaikuttavia ominaisuuksia. Siten kaa-
^{muuttavista}van Yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeinä ihmis- ja/tai eläinlää-
kinnässä, erityisesti matojen torjunnassa ja myös välituotteina valmistettaessa muita lääkkeitä.

Keksinnön tehtävänä on uusi, edullinen menetelmä kaavan I mukana yhdisteiden valmistamiseksi.

Havaittiin, että nämä yhdisteet voidaan valmistaa alla kuvatu-
menetelmän avulla.

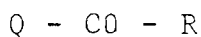
Keksinnön kohteena on menetelmä yleisen kaavan I *mukaan* ~~muokata~~ *mukaan*



I

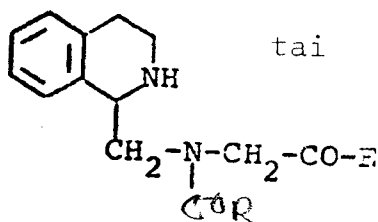
yhdisteiden valmistamiseksi, ^{jossa} joiden kaavassa C0-R on ~~26:een saakka~~ ^{ryhmä} hiiliatomeja sisältävä alkyylitähde, joka R:n ollessa fenyyli-^{ryhmä} ~~tähde~~

on substituoitu sekä näiden yhdisteiden fysiologisesti siedettävien suolojen ja kvaternääristen ammoniumsuolojen valmistamiseksi. *Menetelmä*
tunnetaan siitä, että syklistoidaan HE-pilkkooivissa olosuhteis-
sa yhdistettä, jonka yleisessä kaavassa II

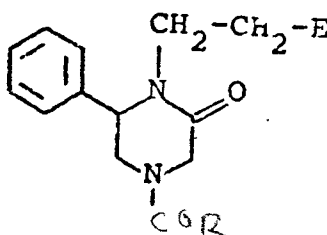


II

Q on

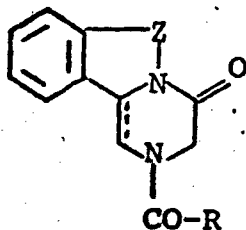


tai



11 a.

- 2 E on OH, funktionaalisesti muunnettu OH tai halogeeni, jolloin halogeenina on Cl, Br tai I ja CO-R merkitsee ^{saadaan kun} kuten kaavassa I tai käsitellään pelkistimellä yhdistettä, jonka yleisessä kaavassa III



III

Z on $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ tai $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, R ja E merkitsevät kuten yllä ja pisteviiva ilmaisee, että tässä kohdassa voi olla lisäkaksoissidos tai käsitellään pelkistimellä tällaisen yhdisteen suolaa ja että saadussa tuotteessa mahdollisesti muutetaan tähde R toiseksi tähteeksi R ja/tai että saatu kaavan I ^{mukana} yhdiste pilkotaan optisiksi antipodeikseen ja/tai että saatu kaavan I ^{mukana} yhdiste muutetaan fysiologisesti siedettäväksi suoloiksi happojen tai emästen avulla tai kvaternääriseksi ammoniumsuoloiksi ja/tai että kaavan I emäs vapautetaan happoadditiosuoloistaan.

Yleisesti tähde R voi olla esim. vety, alkyylili, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, ^{substituutio} aralkyyli, aryyli (paitsi fenyylili) tai heterosyklinen tähde.

Tällöin alkyylitähde voi olla suora tai haarautunut ja erityisesti 17:sta, mieluiten 6:een saakka hiiliatomeja sisältävä. Sykloalkyyli-tähteessä voi olla 3-12, mieluiten 3-7 hiiliatomia, jolloin kaksi tai kolme hiiliatomia voi sitoutua toisiinsa endoalkyleenisiltojen välityksellä. Erityisesti voivat aralkyyli- ja aroyylitähdeet sisältää 10:een saakka hiiliatomeja. Mieluiten heterosyklinen tähde sisältää 15:sta saakka hiiliatomeja ja se voi olla sitoutunut läheiseen karbonyyliryhmään suoran tai haarautuneen alkyylili- tai tia-alkyyli-ryhmän välityksellä (jossa mieluiten on neljään saakka hiiliatomeja. Alkyylili-, sykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli-, aralkyyli-, aroyyli- tai heterosykklisissä tähteissä voi myös olla lisäkaksois- ja/tai kolmoissidoksia. Lisäksi nämä tähteet voivat olla substituoituja.

Tarpeeton

Seuraavassa selvennetään tarkemmin tähteitä R.

Mieluiten alkyyli sisältää 1-6 hiiliatomeja ja se voi olla esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyli, 1-metyyli-n-butyli, 2-metyyli-n-butyli, isopentyli, 1-etyylipropyyli, 1,1-dimetyyli-n-propyyli, tert.-pentyli, n-heksyyli, 1,1-dimetyyli-n-butyli, 2,2-dimetyyli-n-butyli, isoheksyyli, n-heptyli, 1,1-dimetyyli-n-pentyli, n-oktyli, 2-etyyliheksyyli, lisäksi n-nonyli, 1-(n-butyli)-n-pentyyli, n-des^kyyli, n-undes^kyyli, n-dodes^kyyli, n-trides^kyyli, n-tetrades^kyyli, n-pentades^kyyli, n-heksades^kyyli, n-heptades^kyyli tai näiden ^{ryhmien} ~~tähteiden~~ muita isomeerejä, esim. isodes^kyyli ja isododes^kyyli.

Mieluiten sykloalkyyli sisältää sopivimmin 3-12, mieluiten 3-7 hiiliatomia. Tällaisena on mieluiten syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli, sykloheksyyli, sykloheptyli, lisäksi syklo-oktyli, syklononyli, sykloodesyyli, sykloundesyyli tai syklo-dodesyyli. Sykloalkyyliä tähteessä myös voi kaksi tai kolme hiiliatomia olla sitoutuneena toisiinsa endoalkyleenisiltojen välityksellä, joissa on esim. 1-8, mieluiten 1-3 hiiliatomia, esim. $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Mieluiten sykloalkyyliä alkyyliä tähteet sisältävät kahdeksaan saakka hiiliatomeja ja tällaisia ovat esim. syklobutyyli-metyyli, syklopentyli-metyyli, syklopentyli-etyyli, sykloheksyyli-metyyli tai sykloheksyyli-etyyli.

Alkyli- ja sykloalkyyliä tähteet voivat myös sisältää tyydyttämättömiä sidoksia ja tällaisia tähteitä ovat esim. etenyyli, etinyyli, 1-propenyyli, 2-propenyyli, 8-heptadesenyyli, 1-syklopentenyyli, 2-syklopentenyyli, 3-syklopentenyyli, 1-sykloheksenyyli, 2-sykloheksenyyli, 3-sykloheksenyyli, 1-sykloheptenyyli, 2-sykloheptenyyli, 3-sykloheptenyyli, 4-sykloheptenyyli, lisäksi 1-butenyyli, 2-butenyyli, 3-butenyyli, 1-syklo-oktenyyli, 2-syklo-oktenyyli, 3-syklo-oktenyyli, 4-syklo-oktenyyli, 5-syklo-oktenyyli, 1-propinyyli tai 2-propinyyli.

Mieluiten aralkyyli sisältää kymmeneen saakka hiiliatomeja ja se on esim. bentsyyli, 1- tai 2-fenyyli-etyyli, 3-fenyyli-propyyli, 1-metyyli-1-fenyyli-etyyli tai 1-metyyli-2-fenyyli-etyyli.

Mieluiten aryyli sisältää kymmeneen saakka hiiliatomeja ja se on esim. substituoitu fenyyli, 1- tai 2-naftyyli.

Tarpeellonta

Naftyyyliryhmät voivat myös olla osittain tai kokonaan hydrattu-
tuja ja esimerkkejä ovat 1,2-dihydronaftyli, 1,2,3,4-tetrahydronaf-
tyyli, cis- tai transdekalyli.

Heterosykliset tähteet voivat olla esim. heteroaromaattisia
5- tai 6-jäsenisiä järjestelmiä ja ne voivat olla kondensoituja yh-
den tai kahden bentsoryhmän tai toisen 5- tai 6-jäsenisen heterosyk-
lin kanssa. Suositeltavia ovat esim. 1-, 2- tai 3-pyrrolyyli, 2- tai
3-tienyyli, 2- tai 3-furyyli, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-indolyyli,
2-, ³2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsofuryyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai
7-bentsotienyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyli, α -pyran-2-, 3- tai 4-yyli,
 γ -pyran-2-, 3- tai 4-yyli, α -tiopyran-2-, 3- tai 4-yyli, γ -tiopyran-
2-, 3- tai 4-yyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinolyyli, 1-, 3-,
4-, 5-, 6-, 7- tai 8-isokinolyyli, lisäksi 1-, 2-, 3-, 4- tai o-kar-
batsolyyli, 1-, 3-, 4- tai 5-pyratsolyyli, 1-, 2-, 4- tai 5-imidatso-
lyyli, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentspyratsolyyli, 1-, 2-, 4- tai
5-bentsimidatsolyyli, 2-, 4- tai 5-oksatsolyyli, 2-, 4-, 5-, ⁶6- tai
7-bentsoksatsolyyli, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai
7-bentstiatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-iso-
tiatsolyyli, 1,2,3-triatsol-1-, 2- tai 4-yyli, 1,2,4-triatsol-1-,3-
tai 5-yyli, 1-, 2- tai 5-tetratsolyyli, 1,2,3- tai 1,2,4-oksadiatso-
lyyli, 1,2,4-, 1,3,4- tai 2,1,5-tiadiatsolyyli, 2,1,3-bentsodiatsol-
5-yyli, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- tai 9-akridinyyli, 3- tai
4-pyrisatsinyyli, 2-, 4- tai 5-pyrimidinyyli, pyratsinyyli, 1- tai
2-fenatsinyyli, 1-, 2-, 3-, 4- tai 5-fenoksiatsinyyli, 1-, 2-, 3-,
4- tai 9-fenotiatsinyyli, 1- tai 2-tiantrenyyli, 1,2,5- tai 1,2,4-
tai 1,2,3-triatsinyyli, 1,2,3,4- tai 1,2,4,5-tetratsinyyli, 2-, 6-,
7-, 8- tai 9-pyrinyyli, 2-, 6-, 7- tai 9-pyratsolo(3,4-d)pyrimidi-
nyyli, teridinyyli, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-sinnolinyyli, 1-, 5-
tai 6-ftalatsinyyli, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinatsolinyyli, 2-,
5- tai 6-kinoksalinyyli, 1,5-nafthydrin-2-, 3-, 4-yyli tai nalidiksi-
nyyli. Heterosykliset tähteet voivat olla osittain tai kokonaan
hydrattuja. Suositeltavia ovat 1,4-dioksanyyli, morfolinyyli, pyrro-
lidinyyli, tetrahydrofuryyli, tetrahydrotienyyli, pyratsolidinyyli,
imidatsolidinyyli, 1,2,3,4-tetrahydropyridyyli, 1,2,5,6-tetrahydro-
pyridyyli, piperidyyli, tetrahydropyranyyli, 1,2,3,4-tetrahydrokino-
lyyli, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli, heksahydropyridatsinyyli,
heksahydropyrimidinyyli, piperatsinyyli, edelleen 1,3-dioksanyyli,
pyrrolinyyli, dihydrofuryyli, pyratsolinyyli, imidatsolinyyli,
oksatsolinyyli, oksatsolidinyyli, tiatsolinyyli, tiatsolidinyyli,

isoksatsolidinyyli, isotiatsolinyyli, isotiatsolidinilyyli, 2,3-dihydrobentstiatsolyyli, dihydropyridyyli, dihydropyranyyli, tetrahydrotiopyranyyli, 1,2-dihydrokinolyyli, 3,4-dihydrokinolyyli, 1,2-dihydroisokinolyyli, 3,4-dihydroisokinolyyli, dekahydrokinolyyli, dekahydroisokinolyyli, kromenyyli, kromanyyli, dihydropyridatsinyyli, tetrahydropyridatsinyyli, dihydropyrimidinyyli, tetrahydropyrimidinyyli, dihydropyratsinyyli, tetrahydropyratsinyyli tai 1,4-tiatsinyyli.

Nämä alkyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli-, aralkyyli-, aryyl- tai heterosykliset tähteet voivat olla yksin- tai moninkertaisesti substituoituja, jolloin samassa hiiliatomissa voi olla myös useita substituentteja tai substituentit ovat mikäli mahdollista cis- tai transasennossa. Substituentteina tulevat kysymykseen esim. yksi tai useampi seuraavista:

Neljään saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, suositeltavia ovat esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli, tert.-butyli, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä halogeenialkyyli, esim. fluorimetyyli, trifluorimetyyli tai kloorimetyyli, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä hydroksi-alkyyli, esim. hydroksimetyyli tai hydroksietyyli, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä aminoalkyyli sekä vastaavat mono- ja dimetyyli- ja mono- ja dietyyliaminotähteet, suositeltavia esim. aminometyyli, metyyliminometyyli, dimetyyliminometyyli, metyyliminoetyyli, dimetyyliminoetyyli, lisäksi etyyliminometyyli, dietyyliminometyyli, etyyliminoetyyli, dietyyliminoetyyli, metyylimino-n-propyyli, dimetyylimino-n-propyyli ja dietyylimino-n-butyli, 6-10 hiiliatomia sisältävä aryyl, suositeltavana fenyyli, 7-19 hiiliatomia sisältävä aralkyyli, suositeltavana bentsyyli, lisäksi trifenyylimetyyli, halogeeni, suositeltavana fluori ja kloori, lisäksi bromi ja jodi, hydroksi, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä alkoksi, suositeltavia esim. metoksi ja etoksi, lisäksi n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi ja tert.-butoksi, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä asyylioksi, esim. formyyliseksi, asetoksi ja propionyylioksi, substituoitu asetoksi, esim. trifluori-asetoksi ja metoksiasetoksi, 6-10 hiiliatomia sisältävä asyylioksi, suositeltavana fenoksi, substituoitu aryyliseksi, esim. o-, m- tai p-fluorifenoksi, o-, m- tai p-kloorifenoksi, o-, m- tai p-aminofenoksi, o-, m- tai p-metyyliminofenoksi, o-, m- tai p-dimetyyliminofenoksi, o-, m- tai p-formyyliminofenoksi ja o-, m- tai p-asetyyliminofenoksi, amino, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli-

amino, suositeltavina esim. metyyliamino ja etyyliamino, lisäksi n-propyyliamino, isopropyyliamino, n-butyliamino, isobutyliamino, sek.-butyyliamino ja tert.-butyyliamino, dialkyyliamino, jonka alkyyliryhmissä on neljään saakka hiiliatomeja, suositeltavia esim. dimetyyliamino, dietyyliamino ja metyylietyyliamino, lisäksi metyylin-propyyliamino, metyyli-isopropyyliamino, metyyli-n-butyliamino, etyyli-n-propyyliamino, di-isopropyyliamino ja di-n-butyliamino, trialkyyliammonium, jonka alkyyliryhmissä on neljään saakka hiiliatomeja, esim. trimetyyliammonium, trietyyliammonium, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä alkenyyliamino, esim. vinyyliamino, 1-propenyliamino, allyyliamino, 1-butenyyliamino, 2-butenyyliamino ja 3-butenyyliamino, aralkyyli, jonka substituenttina mahdollisesti on OH, OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, SCH₃, CH₃ ja/tai C₂H₅, esim. bentsyyliamino, 2-hydroksibentsyyliamino, 2-hydroksi-3-metoksibentsyyliamino, kahdeksaantoista saakka hiiliatomeja sisältävä asyyliamino, jossa asyyliiryhmä on johdettu tyydyttyneistä tai tyydyttämättömistä rasvahapoista, mieluiten 1-18 hiiliatomia sisältävistä rasvahapoista, esim. formyyliaamino, asetyyliamino, propionyyliamino, butyryyliamino, pentanoyyliamino, heksanoyyliamino, heptanoyyliamino, oktanoyyliamino, dekanoyyliamino, dodekanoyyliamino, palmitoyyliamino, steraoyyliamino, oleyyliamino, linoloyyliamino, linolenoyyliamino, asyyliamino, jossa asyyliiryhmä on johdettu trifluorietikkahaposta tai alemmasta alkoksi-etikkahaposta (alkoksissa 1-4 hiiliatomia), esim. trifluoriasetyyliamino, metoksiasetyyliamino, etoksiasetyyliamino, propoksiasetyyliamino, isopropoksiasetyyliamino, butoksiasetyyliamino, tert.-butoksiasetyyliamino, asyyliamino, jossa asyyliiryhmä on johdettu dikarbo-nihapoista (4-8 hiiliatomia), jotka voivat muodostaa syklisiä anhydridejä, esim. 3-karboksi-propionyyliamino (suksinoyyliamino), sulfami-no, substituoitu oksikarbonyyliamino, jonka orgaanisessa tähteessä on viiteentoista saakka hiiliatomeja, esim. etoksikarbonyyliamino, tert.-butoksikarbonyyliamino, bentsyylioksikarbonyyliamino ja 3,5-dimetoksibentsyylioksikarbonyyliamino, yhdeksään saakka hiiliatomeja alkylideeni- tai aralkylideeniamino, esim. isopropylideeniamino, bentsylideeniamido ja o-hydroksibentsylideeniamido, viimeksi mainit-tuihin tähteisiin bisulfiittiliittymisellä muodostuneet sulfo- ja disulforyhmät esim. α -sulfobentsyyliamino, hydroksilla, neljään saakka hiiliatomeja sisältävällä alkoksilla (esim. metoksi tai etok-

si), aminolla, neljään saakka hiiliatomeja sisältävällä alkyyliminolla (esim. metyylimino tai etyylimino) ja/tai kahdeksaan saakka hiiliatomeja sisältävällä dialkyyliminolla (esim. dimetyylimino tai dietyylimino) substituoitu fenyyliatso (mieluiten p-substituoitu) tai naftyyli-1- tai -2-atso, merkaptto, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä alkyylimerkaptto, esim. metyylimerkaptto ja etyylimerkaptto, 6-10 hiiliatomia sisältävä aryylimerkaptto, mieluiten fenyyli-merkaptto, neljään saakka hiiliatomeja sisältävä asyylimerkaptto, esim. formyylimerkaptto, asetyylimerkaptto, propionyylimerkaptto, tienyyli-2-merkaptto, tienyyli-3-merkaptto, nitro, syaani, karboksi, alkoksikarbonyyli, jonka alkoholiosassa on neljään saakka hiiliatomeja, esim. metoksikarbonyyli ja etoksikarbonyyli, hydratsino, alkyylitai aryylihydratsino, esim. 1-metyylihydratsino ja 2-fenyylihydratsino, atsido, sulfo, seitsemään saakka hiiliatomeja sisältävä alkoksisulfonyyli tai aryylioksisulfonyyli, esim. metoksisulfonyyli, etoksisulfonyyli ja p-tolylioksisulfonyyli, rikki (tioniryhmänä) ja/tai happi, mieluiten okso- tai N-oksidoryhmänä (N-oksidi).

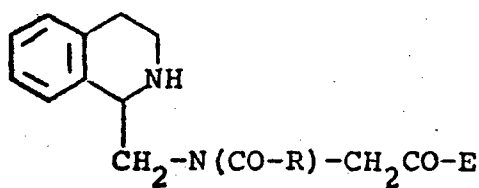
Jos tähteessä R on karboksi- tai sulfotähteitä voivat nämä olla myös alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- tai ammoniumsuolojen muodossa, esim. ^{myös kaavissa} natrium- tai kaliumsuoloina.

Kaavan I^{erittäin} suosittelavissa yhdisteissä R on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkenyyli, hydroksisykloalkyyli tai oksosykloalkyyli, kussakin 3-7, mieluiten 5 tai 6 hiiliatomia, fluorifenyyli, aminofenyyli, formamidofenyyli, nitrofenyyli, tienyyli, pyridyyli, tetrahydropyranyyli tai tetrahydrotiopyranyyli.

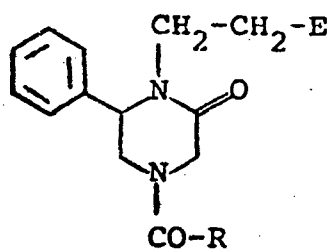
Kaavan I^{Pois} yhdisteiden mainittu valmistus tapahtuu tunnettuun tapaan kuten kirjallisuudessa on kuvattu (esim. standarditeoksissa kuten Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart) ja mainituille reaktioille tunnetuissa ja sopivissa reaktio-olosuhteissa.

Lähtöaineet kaavan I^Y yhdisteiden lähtöaineet voidaan haluttaessa saada myös valmistuksen yhteydessä siten, että niitä ei eristetä reaktioseoksesta, vaan annetaan välittömästi reagoida kaavan I^Y yhdisteiksi.

Kaavan I^Y yhdisteiden valmistamiseksi syklisoimalla sopivia ovat seuraavien yleisten kaavojen IIa ja IIb



IIa



IIb

yhdisteet, joiden kaavoissa R ja E merkitsevät kuten yllä.

Syklisoinnissa ovat kaavan IIa ^{mukaiset} tetrahydroisokinoliinijohdannaiset suositeltavia.

Kaavoissa II, IIa ja IIb tähde E on reaktiossa eliminoitava ^yryhmä. Siten tämän tähteen merkitys ei ole kriittinen. Mieluiten tähde E on OH, Cl tai Br, mutta lisäksi F, I, esteröity OH, erityisesti reaktiokykyisesti esteröity OH, esim. mieluiten 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyylioksi (esim. metaanisulfonyylioksi), mieluiten 6-10 hiiliatomia sisältävä aryylisulfonyylioksi (esim. bentseenisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi, 1- tai 2-naftaleenisulfonyylioksi) tai myös asyylioksi, erityisesti mieluiten 1-7 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi (esim. asetoksi tai heptanoyylioksi) tai bentsoyylioksi, lisäksi helposti pilkkoutuva eetteriryhmä, esim. tetrahydropyranyyli-2-oksi, mikäli tämä tähde on osa esteristä (kaava IIa), myös mieluiten 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, erityisesti metoksi tai etoksi.

Kaavan IIa ^yyhdisteissä E on mieluiten OH, Cl, Br, alkoksi tai asyylioksi, kummassakin 1-4 hiiliatomia. Kaavan IIb yhdisteissä E on mieluiten OH, Cl tai Br.

Kaavan II ^yyhdisteet syklisoidaan katalyytin kera tai ilman sitä, jolloin katalyytti on mieluiten emäksinen tai hapan, reagoimattomassa liuottimessa tai ilman sitä lämpötilassa n. -20° - $+300^{\circ}\text{C}$.

Käytettävien katalyyttien valinta riippuu lähinnä lähtöaine^{en}
~~sen~~ rakenteesta ja ^{lohkeuvasta} pilkkoutuvasta yhdisteestä HE. Sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetalli- ja maa-alkalimetallihydroksidit (esim. NaOH,

KOH, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$), -karbonaatit (esim. Na_2CO_3 , K_2CO_3), -bikarbonaatit (esim. NaHCO_3 , KHCO_3), -hydridit (esim. NaH , KH), -amidit (esim. NaNH_2 , KNH_2 , litium-, natrium- tai kaliumpiperidi tai -diisopropyyliamidi) tai -alkoholaatit (esim. natrium- tai kaliummetylaatti, natrium- tai kaliumetylaatti, kalium-tert.-butylaatti), orgaanoalkalimetalliyhdisteet (esim. butyyllilitium, fenyyllilitium, nafyylinatrium), heikkojen happojen alkalimetallisuolat (esim. natriumasetaatit), lisäksi ammoniakki ja primääriset, sekundääriset ja erityisesti tertiääriset amiinit (esim. trietyyliamiini, dimetyylianiini, pyridiini) ja kvaternääriset emäkset (esim. bentsyyli-trietyyliammoniumhydroksidi). Sopivia happoja ovat halogeenivetyhapot kuten HF, HCl tai HBr, rikkihappo, fosforihappo tai polyfosforihappo, lisäksi Lewis-hapot kuten AlCl_3 , AlBr_3 , BF_3 , ZnCl_2 , SiCl_4 , CaCl_2 , GaBr_3 , lisäksi epäorgaaniset happohalogenidit kuten PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , POCl_3 tai vettä pilkkoavat aineet, esim. karbodiimidit kuten disykloheksyylikarbodiimidi. Mainitut hapot ja Lewis-hapot tulevat erityisesti kysymykseen syklisoitaessa kaavan IIb yhdisteitä. Syklisointi tapahtuu Friedel-Craftsalkylointina.

Syklisoitaessa kaavan IIa yhdisteitä sopivia reagoimattomia liuottimia ovat erityisesti alkoholit, esim. metanoli, etanoli, isopropanoli, n-butanoli ja tert.-butanoli, eetterit, esim. dietyyli-eetteri, diisopropyylieetteri, tetrahydrofuraani (THF) ja dioksaani, glykolieetterit, esim. etyleeniglykolimonometyyli- ja etyylieetteri (metyyliglykoli, etyyliglykoli), etyleeniglykolidimetyylieetteri (Diglyme), ketonit, esim. asetoni, amidit, esim. dimetyyliformamidi (DMF) tai heksametyylifosforihappotriamidi (HMPT), nitriilit, esim. asetonitriili, nitroyhdisteet, esim. nitrometaani ja nitrobentseeni, sulfoksidit, esim. dimetyylisulfoksidi, rikkihiili, tertiääriset emäkset, esim. pyridiini, klooratut hiilivedyt, esim. metyleenikloridi, kloroformi ja trikloorietyleni, hiilivedyt, esim. petroli-eetteri, heksaani, bentseeni, tolueni ja ksyleeni. Lisäksi ovat sopivia veden ja jonkun mainitun alkoholin, esim. 60 %:n etanolin seokset, lisäksi veden ja asetonin tai dioksaanin seokset. Syklisoitaessa kaavan IIb yhdisteitä ovat suositeltavia Friedel-Craftsalkyloinnin tyypilliset liuottimet, esim. petroli-eetteri, heksaani, nitrobentseeni tai rikkihiili. Nämä yhdisteet voidaan myös syklisoida antamalla tertiääristen amiinien vaikuttaa korkealla kiehuviissa alkoholeissa, esim. sykloheksanolissa.

Erityisen edullisesti kaavan IIa^{mykauten} yhdisteiden syklistointi tapahtuu ilman liuotinta kuumentamalla lämpötilassa n. 120°-200°C, mieluiten 140°-180°C, jolloin voidaan toimia normaalipaineessa tai alennetussa paineessa. Kaavan IIb^Y yhdisteiden syklistoinnissa ovat suositeltavia katalyytteja fluorivetyhappo ja AlCl₃, jolloin liuottimena käytetään joko syklistoimisaineen (esim. HF) ylimäärää tai jotakin yllä mainituista reagoimattomista liuottimista. Mieluiten kaavan IIb^Y yhdisteet syklistoidaan lämpötilassa n. 0° - 150°C, erityisesti 20°-80°C.

On myös mahdollista syklistoida kaavan II^Y yhdiste (E = OH) antamalla sen reagoida välituotteena esim. SOCl₂:n kanssa mahdollisesti emäksen, esim. trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa vastaavaksi kaavan II^Y kloridiksi (E = Cl) ja antamalla tämän yhdisteen reagoida edelleen valmistuksen yhteydessä kaavan I^Y yhdisteeksi.

Lisäksi saadaan kaavan II^Y heksahydropyratsinoisokinoliinijohdannaiset pelkistämällä kaavan III^Y yhdisteitä mieluiten lämpötilassa n. -80° - +250°C vähintään yhden reagoimattoman liuottimen läsnäollessa.

Kaavan III^Y yhdisteet vastaavat kaavan I^Y yhdisteitä, ^{croavet} mutta lisäksi niissä on 6(7)-asemassa kaksoissidos tai 7-asemassa lisäsubstituentti E tai karbonyyliryhmä. Niissä voi 11b(1)-asemassa olla lisäkaksoissidos. ^{sihen & Aa}

Mieluiten pelkistetään hydraamalla katalyyttisesti. Hydrauksessa sopivia katalyyttejä ovat esim. jalometalli-, nikkeli- tai kobolttikatalyytit ja lisäksi sekakatalyytit, esim. kuparikromioksidi. Jalometalleista tulevat lähinnä kysymykseen platina ja palladium, jotka ovat oksideina tai hienojakoisina kantajilla (esim. hiili, kalsiumkarbonaatti tai strontiumkarbonaatti). Sopivimmin käytetään nikkeli- ja kobolttikatalyyttejä Raney-metalleina. On myös mahdollista käyttää katalyytteina raskasmetallien kompleksiyhdisteitä, esim. liukoisia rodiumkomplekseja kuten hydridokarbonyylitris-(trifenyylifosfiini)-rodiumia. Voidaan hydrata paineessa n. 1-200 at ja lämpötilassa n. -80° - +200°C, mieluiten 20° - 100°C. Reaktio voi tapahtua happamalla, neutraalilla tai emäksisellä alueella mieluiten jonkun yllä mainitun reagoimattoman liuottimen läsnäollessa tai myös karbonihappojen, esim. etikkahapon tai esterien, esim. etyyliasetaa-

tin läsnäollessa. Mieluiten hydrataan Raney-nikkelillä tai jollakin mainituista platina- tai palladiumkatalyyteista alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa.

Jos reaktiossa syntyy uusia asymmetriakeskuksia, esim.

C_(11b)-atomin kohdalla, voidaan pelkistystä myös ohjata siten, että muodostuu pelkästään kaavan I yhdisteiden toista mahdollista antipodia tai ainakin pääasiassa sitä. Tämä onnistuu esim. hydraamalla asymmetrisesti. Tällöin käytetään katalyyttinä esim. Raney-nikkeliä, jota on käsitelty asymmetrisesti modifioivilla reagensseilla, esim. optisesti aktiivisten hydroksi- tai aminohappojen, esim. viinihapon, sitruunahapon,alaniinin, isoleusiinin, lysiinin, fenyylialaniinin, valiinin tai leusiinin liuoksilla.

Kaavan III^{mukaiset} ketonit ($Z = -CO-CH_2-$) voidaan myös muuttaa kaavan I^Y yhdisteiksi antamalla reagoida hydratsiinin kanssa ja hajottamalla sitten muodostunut hydratsoni esim. kuumentamalla lämpötilassa 250°C:een saakka.

Kaavojen II ja III^Y lähtöyhdisteet voidaan valmistaa tunnettuun tapaan.

Kaavan IIa^Y yhdisteet ($E = OH$) saadaan esim. asyloimalla selektiivisesti vastaavia l-karboksimetyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliineja. Muuttamalla karboksyyliryhmä niistä saadaan kaavan IIa^Y yhdisteitä, joissa tähteellä E on toinen merkitys. Lisäksi saadaan kaavan IIa^Y yhdisteitä erilaisten Pictet-Spenglersynteesimuunnosten avulla. Niinpä esim. voidaan antaa vastaavasti substituoitujen 2-fenyylieetyyliamiinien reagoida 2-aminoasetaldehydin johdannaisten, esim. yleistä ^{en} kaavaa $E-CO-CH_2-N(CO-CH_3)-CH_2-CH(Oalkyyli)_2$ ^{mukaan} olevien yhdisteiden kanssa, jolloin alkyyliryhmissä on mieluiten neljään saakka hiiliatomeja.

Kaavan IIb^Y lähtöyhdisteet voidaan valmistaa esim. muuttamalla 3-hydroksi-5-fenyylipyratsiini hydraamalla 3-okso-5-fenyylipiperatsiiniksi. Sitten tämän annetaan reagoida kaavan $R-CO-Cl$ ^{mukaan} olevien happokloridien ja kaavaa $E-CH_2CH_2-E$ ^{mukaan} olevien ^{ryhmät} yhdisteiden (jolloin molemmat ^{ryhmät} E ovat mieluiten erilaisia, esim. 1-bromi-2-kloori-etaani) tai niitä vastaavien yhdisteiden (esim. etyleenioksidin) kanssa.

Kaavan III^Y lähtöaineet ($Z = -CO-CH_2-$) saadaan vastaavasti osasyloimalla 3-okso-5-fenyylipiperatsiini, antamalla sitten reagoida

kloorietikkahapon kanssa 1-karboksimetyyli-3-okso-4-(CO-R)-5-fenyylipiperatsiiniksi ja syklisoimalla intramolekulaarisesti (esim. fluorivetyhapolla). Pelkistämällä näitä ketoneja III ($Z = -CO-CH_2-$) saadaan alkoholeja III ($Z = -CHOH-CH_2-$) ja dehydratisoimalla niitä saadaan tyydyttämättömiä yhdisteitä III ($Z = -CH=CH-$). Kaavan III lähtöaineet, joissa 11b(1)-asemassa on lisäkaksoissidos, saadaan esim. Bischler-Napieralskisynteesin avulla vastaavasti substituoiduista 1-(C_6H_5-Z)-4-(CO-R)-2,6-piperatsindioneista.

Haluttaessa voidaan saadussa kaavan I^{ryhmä} tuotteessa ~~tähte~~ R muuttaa kirjallisuudessa kuvatuin menetelmin toiseksi tähteeksi R. Erityisesti on mahdollista muuttaa tähteessä R olevat funktionaaliset ryhmät muiksi funktionaalisiksi ryhmiksi mieluiten käsittelemällä pelkistävillä, hapettavilla, alkyloivilla, asyloivilla, solvolyysoivilla ja erityisesti hydrolysoivilla aineilla. Menetelmän yksityiskohdat ilmenevät saksalaisesta patenttihakemuksesta P 23 62 539.

Niinpä on mahdollista pelkistää nitroryhmät aminoryhmiksi sopivimmin hydraamalla katalyyttisesti yllä kuvatuissa olosuhteissa tai kemiallisesti metalleilla (esim. raudalla tai sinkillä) happojen, esim. suolahapon tai etikkahapon läsnäollessa tai tina(II)kloridilla. Tähteen R ketoryhmä voidaan hydraamalla tai antamalla reagoida kemiallisesti (esim. natriumboorihydridin kanssa) muuttaa hydroksiryhmäksi tai antamalla reagoida hydratsiinin kanssa ja hajottamalla muodostunut hydratsoni metyleeniryhmäksi. Lisäksi voidaan yllä kuvatuissa olosuhteissa hydrata kaksoissidokset yksittäissidoksiksi, kolmoissidokset kaksois- tai yksittäissidoksiksi ja/tai tähteen R N-oksidiryhmät vastaaviksi tertiäärisiksi aminoryhmiksi. Bentsyli-deeniamino- tai bentsyyliaminoyhdisteiden hydrogenolyysi johtaa vastaaviin amiineihin.

Käsittelemällä ^{mukaan} kaavan I saatuja yhdisteitä hapettimilla saadaan esim. tertiäärisistä amiineista vastaavia N-oksideja (esim. vetyperoksidilla), merkaptaneista vastaavia sulfonihappoja (esim. typpihapolla), tioeettereistä vastaavia sulfoksideja tai sulfoneja (esim. vetyperoksidilla tai perhapoilla) ja alkoholeista vastaavia karbonyyliyhdisteitä (esim. mangaanidioksidilla tai kromihapolla).

Saatuja kaavan I^{ryhmä} yhdisteitä, joissa substituenttina on yksi tai useampi vapaa hydroksi-, merkapto-, amino- tai monoalkyyliamino-ryhmä, voidaan alkyloida vastaaviksi alkoksi-, alkyylimerkapto-,

monoalkyyliamino-, dialkyyliamino- tai trialkyyliammoniumyhdisteiksi tai asyloida vastaaviksi asyyliyhdisteiksi. Alkylointi tai asylointi tapahtuu esim. vastaavilla alkyyli- tai asyylihalogenideilla emästen, esim. kaliumkarbonaatin tai pyridiinin läsnäollessa.

Lisäksi on mahdollista vapauttaa funktionaalisesti muunnettuja (suojattuja) hydroksi-, merkapto- tai aminoryhmiä käsittelemällä solvolyysoivilla aineilla. Esim. asyylioksi-, asyylimerkapto- tai alkoksikarbonyyliryhmiä voidaan hydrolysoida happamassa tai emäksisessä väliaineessa, esim. metanolivesiliuoksessa happojen, esim. suolahapon tai emästen, esim. natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Hydrolyysissä käytetään mieluiten mietoja reaktio-olosuhteita, jotta ei koskettaisi happoamidiryhmittymiin.

Lisäksi voidaan syaaniryhmät hydrolysoida happamassa tai emäksisessä väliaineessa karbamoyyli- tai karboksyyli-ryhmiksi, Schiffin emäkset, uretaanit tai tioureetaanit vastaaviksi amiineiksi.

Alkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmät voidaan pilkkoa Lewis-hapoilla, esim. booritribromidilla, jolloin muodostuu hydroksi- tai merkaptoryhmiä.

Lisäksi voidaan ketonit hydroksyyliamiinin avulla muuttaa vastaaviksi oksiimeiksi tai hydratsiinin avulla vastaaviksi hydratsoneiksi ja niistä saadaan vastaavia amiineja. Ketonien hydraus ammoniakin tai primääristen tai sekundääristen amiinien läsnäollessa johtaa vastaaviin primäärisiin, sekundäärisiin ja tertiäärisiin amiineihin. Lisäksi voidaan ketoryhmät muuttaa CF_2 -ryhmiksi, esim. käsittelemällä rikkitetrafluoridilla.

Lisäksi voidaan saatuja kaavan I ~~Y~~ aminoyhdisteitä muuttaa diatso-toimalla vastaaviksi diatsoniumyhdisteiksi, joissa diatsoniumryhmä voidaan vaihtaa esim. fluoriin, bromiin, klooriin, jodiin, syaaniin, hydroksiin, merkaptoon, alkoksiin tai alkyylimerkaptoon.

Diatsoniumyhdisteet voidaan kytkeä sopivilla kytkemisaineilla, esim. fenoleilla, fenolieettereillä tai aromaattisilla amiineilla vastaaviksi atsoväriaineiksi.

Kaavan I ~~Y~~ yhdisteet, joissa on emäksisiä substituentteja, voidaan käsittelemällä hapolla muuttaa fysiologisesti siedettäväksi happoadditiosuoloikseen, esim. hydroklorideiksi, sulfaateiksi, sitraateiksi tai metaanisulfonaateiksi. Kaavan I yhdisteet, joissa on

vapaa karboksyyli- tai sulforyhmä, voidaan antamalla reagoida emäksen kanssa muuttaa fysiologisesti siedettäväksi metalli- tai ammoniumsuoloiksi, esim. natrium-, ammonium- tai sykloheksyyliammoniumsuoloiksi.

Kaavan I yhdisteissä on asymmetriakeskus ja siten ne voivat olla raseemisessa tai optisesti aktiivisessa muodossa. Kaavan I optisesti aktiivisia yhdisteitä saadaan sopivimmin käyttämällä jo optisesti aktiivisia lähtöaineita. Mutta on myös mahdollista pilkkoa saadut kaavan I rasemaatit optiseksi antipodeikseen. Tällöin on kemiallinen pilkkomismenetelmä suositeltava. Niinpä voidaan tavalliseen tapaan esim. kaavan I yhdisteitä, joissa on happamia ryhmiä, pilkkoa optisesti aktiivisten emästen avulla ja kaavan I yhdisteitä, joissa on emäksisiä ryhmiä, optisesti aktiivisten happojen avulla.

Kaavan I yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeinä ihmis- ja eläinlääkinnässä sellaisinaan tai farmaseuttisesti siedettävien, reagoimattomien kantajien kera. Tällaisia kantajia ovat esim. kapselit, kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriilit vesipitoiset väliaineet ja/tai myrkyttömät, orgaaniset liuottimet.

Sopivia antomuotoja ovat esim. tabletit, rakeet, poretabletit, kapselit, raemassat, vesisuspensiot, ruiskeliuokset, emulsiot, suspensiot, eliksiirit, siirapit ja tahnat. Näiden koostumukset valmistetaan tavalliseen tapaan lisäämällä tehoaineita liuottimiin ja/tai kantajiin. Koostumuksissa voi olla kaavan I yhdisteiden ja muiden tehoaineiden seoksia.

Kaavan I yhdisteitä annetaan mieluiten suun kautta, mutta on myös mahdollista käyttää niitä ruoansulatuskanavan ulkopuolitse tai iholle. Yhdisteitä käytetään mieluiten n. 0,01-2500 mg annosteluyksikköä kohti. Mieluiten päiväannos on 0,01-250, erityisesti 0,5-100 mg/kg kehonpainoa.

Seuraavissa esimerkeissä $[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ kloroformissa ja IR = infrapunaspektri KBr-tablettina.

Esimerkki 1

a) Kuumennetaan 1-(N-karboksimeetyyli-N-sykloheksyylikarbonyyliaminometyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia (saadaan antamalla 1-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinimonohydrokloridin reagoida kloorietikkahapon kanssa DMF:ssä ja asyloimalla

sykloheksaanikarbonihappokloridilla) kaksi tuntia paineessa 12 torr 150°C:ssa, jäädytetään ja työstetään vedellä ja kloroformilla. Orgaanisen faasin eristämisen ja kuiviinhaihduttamisen jälkeen saadaan 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136°-138°C.

Samalla tavoin saadaan syklisoimalla vastaavia 1-(N-karboksi-metyyli-N-asyyliaminometyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydro-klorideja:

2-formyyli-HPI, sp. 206°C
 2-asetyyli-HPI, sp. 139°C
 2-isobutyryyli-HPI, sp. 120°C
 2-trimetyyliasetyyli-HPI, sp. 150°C
 2-(3,3-dimetyyli-n-butyryyli)-HPI, sp. 113°C
 2-heptanoyyli-HPI, sp. 90 - 91°C
 2-(2,2-dimetyylivaleryyli)-HPI, sp. 129°C
 2-(2-n-butyylieheksanoyyli)-HPI, sp. 96°C
 2-heksadekanoyyli-HPI, sp. 101° - 102°C
 2-diklooriasetyyli-HPI, sp. 151-152°C
 2-triklooriasetyyli-HPI, sp. 184 - 185°C
 2-tris-(kloorimetyyli)-asetyyli-HPI, sp. 133 - 135°C
 2-(2-metoksiasetyyli)-HPI, sp. 135°C
 2-(2-fenyyliasetyyli)-HPI, sp. 123 - 124°C
 2-(2-asetoksi-2-fenyyliasetyyli)-HPI, sp. 101 - 102°C
 2-(4-kloorifenoksiasetyyli)-HPI, sp. 159 - 160°C
 2-(tienyyli-2-merkaptiasetyyli)-HPI, sp. 89 - 90°C
 2-kinnamoyyli-HPI, sp. 152°C
 2-fenyylipropioloyyli-HPI, sp. 155°C
 2-fenoksikarbonyyli-HPI, sp. 136 - 137°C
 2-etoksalyyli-HPI, sp. 126°C
 2-syklopropyylikarbonyyli-HPI, sp. 148°C
 2-syklobutyyliekarbonyyli-HPI, sp. 154 - 155°C
 2-syklopentyylikarbonyyli-HPI, sp. 127°C
 (+)-2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 108° - 110°C, $[\alpha] = 145,2^\circ$
 (-)-2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 107°-108°C, $[\alpha] = -146,9^\circ$
 2-(3-sykloheksyylikarbonyyli)-HPI, sp. 126°C
 cis-2-(4-hydroksisykloheksyylikarbonyyli)-HPI, sp. 162°-163°C
 2-(3,4-cis-dihydroksisykloheksyylikarbonyyli)-HPI, hydraatti,
 sp. 100° - 102°C

- 2-(4-oksosykloheksyylikarbonyyli)-HPI, sp. 154°C
- 2-(2-cis-karboksisykloheksyylikarbonyyli)-HPI, sp. 194° - 196°C
- 2-(2-trans-karboksisykloheksyylikarbonyyli)-HPI, sp. 208°-210°C
- 2-(1-aminosykloheksyyli-1-karbonyyli)-HPI, sp. 146°C
- cis-2-(4-aminosykloheksyylikarbonyyli)-HPI, amorfinen, IR: 3500, 3300 ja 1645 cm⁻¹
- trans-2-(4-aminosykloheksyylikarbonyyli)-HPI, sp. 284°C
- 2-sykloheptyylikarbonyyli-HPI, sp. 91°C
- 2-syklo-oktyylikarbonyyli-HPI, sp. 109°C
- 2-sykloundešyylikarbonyyli-HPI, sp. 150°-151°C
- 2-adamantyylikarbonyyli-HPI, sp. 159° - 160°C
- 2-(3-metyylibentsoyyli)-HPI, sp. 124°C
- 2-(4-metyylibentsoyyli)-HPI, sp. 183° - 184°C
- (+)-2-(4-metyylibentsoyyli)-HPI, sp. 180° - 181°, $[\alpha] = +29,2^\circ$
- (-)-2-(4-metyylibentsoyyli)-HPI, sp. 181°-182°C, $[\alpha] = -28,5^\circ$
- 2-(4-tert.-butyylibentsoyyli)-HPI, sp. 198°C
- (+)-2-(4-tert.-butyylibentsoyyli)-HPI, sp. 181°-182°C, $[\alpha] = +21,5^\circ$
- (-)-2-(4-tert.-butyylibentsoyyli)-HPI, sp. 168°-169°C, $[\alpha] = -20,5^\circ$
- 2-(2-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 129°C
- (+)-2-(2-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 155°-156°C, $[\alpha] = +49,1^\circ$
- (-)-2-(2-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 159°-161°C, $[\alpha] = -49,9^\circ$
- 2-(3-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 164° - 166°C
- (+)-2-(3-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 156° - 158°C, $[\alpha] = +40,2^\circ$
- (-)-2-(3-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 156°C, $[\alpha] = -41,6^\circ$
- 2-(4-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 181°-182°C
- (+)-2-(4-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 200°-201°C, $[\alpha] = +33,5^\circ$
- (-)-2-(4-fluoribentsoyyli)-HPI, sp. 202°-203°C, $[\alpha] = -32,6^\circ$
- 2-(3-klooribentsoyyli)-HPI, sp. 181°-182°C
- 2-(4-klooribentsoyyli)-HPI, sp. 214°-215°C
- (+)-2-(4-klooribentsoyyli)-HPI, sp. 231°-232°C, $[\alpha] = +20,4^\circ$
- (-)-2-(4-klooribentsoyyli)-HPI, sp. 233°-234°C, $[\alpha] = -20,7^\circ$
- 2-(3,5-diklooribentsoyyli)-HPI" sp. 165°-166°C
- 2-(2,3,4,5,6-pentafluoribentsoyyli)-HPI, sp. 156°C
- 2-(3-hydroksibentsoyyli)-HPI, sp. 153°C
- 2-(4-hydroksibentsoyyli)-HPI, sp. 243°-245°C
- 2-(3,5-dihydroksibentsoyyli)-HPI, sp. 250°-254°C, hajoa
- 2-(4-metoksibentsoyyli)-HPI, sp. 204°-205°C

(+)-2-(4-metoksibentsoyyli)-HPI, sp. 215°C, $[\alpha] = +19,8^\circ$
 (-)-2-(4-metoksibentsoyyli)-HPI, sp. 216°C, $[\alpha] = -18,7^\circ$
 2-(2-aminobentsoyyli)-HPI, hydrobromidi, sp. 279°C-280°C
 2-(3-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 161°C-162°C
 (+)-2-(3-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 164°C-165°C, $[\alpha] = +35,9^\circ$
 (-)-2-(3-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 164°C-165°C, $[\alpha] = -36,5^\circ$
 2-(4-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 212°C-213°C
 (+)-2-(4-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 231°C-232°C, $[\alpha] = +23,1^\circ$
 (-)-2-(4-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 231°C-232°C, $[\alpha] = -23,0^\circ$
 2-(3,4-diaminobentsoyyli)-HPI, sp. 143°C
 2-(3,5-diaminobentsoyyli)-HPI, sp. 235°C-236°C
 2-(4-metyyliaminobentsoyyli)-HPI, sp. 220°C
 2-(4-dimetyyliaminobentsoyyli)-HPI, sp. 225-226°C
 2-(3-formamidobentsoyyli)-HPI, sp. 176°C
 2-(4-formamidobentsoyyli)-HPI, sp. 207°C-208°C
 (+)-2-(4-formamidobentsoyyli)-HPI, sp. 193°C, $[\alpha] = +8,6^\circ$
 (-)-2-(4-formamidobentsoyyli)-HPI, sp. 193°C, $[\alpha] = -8,4^\circ$
 2-(4-asetamidobentsoyyli)-HPI, sp. 247°C-248°C
 2-(4-metoksiasetamidobentsoyyli)-HPI, sp. 172°C
 2-(4-metyylimerkaptobentsoyyli)-HPI, sp. 195°C
 2-(2-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 188°C-189°C
 2-(3-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 172°C
 (+)-2-(3-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 139°C, $[\alpha] = +2,9^\circ$
 (-)-2-(3-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 139°C, $[\alpha] = -2,9^\circ$
 2-(4-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 212°C-213°C
 (+)-2-(4-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 223°C-224°C, $[\alpha] = +18,5^\circ$
 (-)-2-(4-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 223°C-224°C, $[\alpha] = -21,4^\circ$
 2-(3,4-dinitrobentsoyyli)-HPI, sp. 219°C
 2-(3,5-dinitrobentsoyyli)-HPI, sp. 251°C-252°C
 2-(3-trifluorimetyylibentsoyyli)-HPI, sp. 148°C-149°C
 2-(4-syaanibentsoyyli)-HPI, sp. 214°C-215°C
 2-(4-karboksibentsoyyli)-HPI, sp. 251°C
 2-(4-metoksikarbonylibentsoyyli)-HPI, sp. 178°C
 2-(2-kloori-4-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 145°C
 2-(3-amino-4-klooribentsoyyli)-HPI, hydrobromidi, sp. 208°C-210°C
 2-(2-kloori-4-nitrobentsoyyli)-HPI, sp. 176°C-177°C
 2-(3-nitro-4-klooribentsoyyli)-HPI, sp. 192°C-194°C

2-(2-hydroksi-5-klooribentsoyyli)-HPI, sp. 180°C

2-naftyyli-1-karbonyyli-HPI, sp. 135°C

2-naftyyli-2-karbonyyli-HPI, sp. 178°C.

b) Liuos, jossa on 67,7 g 2-(4-nitrobentsoyyli)-HPI:ta 1500 ml:ssa metanolia hydrattiin 20°C:ssa ja normaalipaineessa 12 g:lla 5 %:sta palladiumhiiltä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöksestä saatiin 2-(4-aminobentsoyyli)-HPI, sp. 212°-213°C (etanolista).

c) Lisättiin 9,6 g:aan 2-(4-aminobentsoyyli)-HPI:ta ja 3,1 g:aan trietyyliamiinia 300 ml:ssa kloroformia 2,4 g asetyylikloridia 100 ml:ssa kloroformia ja seisotetaan kaksi tuntia 20°C:ssa. Sitten lisättiin uudelleen 2,4 g asetyylikloridia ja 3,1 g trietyyliamiinia ja keitettiin kolme tuntia. Reaktioseosta pestiin laimealla suolahapolla ja vedellä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 2-(4-asetamidobentsoyyli)-HPI, sp. 247°-248°C (asetonista).

d) Seos, jossa on 4,8 g 2-(4-aminobentsoyyli)-HPI:ta ja 1,5 g 33 %:sta formaldehydiliuosta 200 ml:ssa metanolia hydrattiin 0,5 g:lla 5 %:sta palladiumhiiltä. Suodatettiin, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 2-(4-metyyliaminobentsoyyli)-HPI, sp. 220°C.

e) Kahden tunnin aikana lisättiin kosteus poissuljettuna 3,2 g:aan 2-(4-aminobentsoyyli)-HPI:ta 100 ml:ssa dioksaania 2,5 g dimetyylisulfaattia ja sekoitettiin 15 tuntia 100°C:ssa. Sitten jäähdytettiin, lisättiin 1,4 g kaliumhydroksidia 5 ml:ssa vettä ja uutettiin kloroformilla. Kuivinhaihduttamisen jälkeen saatiin 2-(4-dimetyyliaminobentsoyyli)-HPI, sp. 225°-226°C.

f) Lisättiin annoksittain 0°C:ssa 6,5 g:aan 2-(oksosykloheksyylikarbonyyli)-HPI:ta 100 ml:ssa etanolia 1,15 g natriumboorihydridiä. Sekoitettiin 12 tuntia 20°C:ssa, kaadettiin jäihin ja saatiin 2-(4-hydroksisikloheksyylikarbonyyli)-HPI isomeeriseoksena.

g) Hydrattiin 3,1 g 2-(4-oksiminosisikloheksyylikarbonyyli)-HPI:ta (sp. 194°C, saadaan 2-(4-oksosykloheksyylikarbonyyli)-HPI:sta ja hydroksyyliamiinista) 100 ml:ssa etanolia lämpötilassa 20°C ja paineessa 5 at 4 g:lla Raney-nikkeliä kyllästymiseen saakka. Haihduttamalla kuiviin saatiin 2-(4-aminosisikloheksyylikarbonyyli)-HPI isomeeriseoksena.

h) Kuumennettiin yli yön 75°C :ssa 3,2 g 2-(4-dimetyyliamino-bentsoyyli)-HPI:ta 600 ml:ssa asetonitriiliä. Liuotin haihdutettiin, saatu seos puhdistettiin silikageelillä (eluoimisaine kloroformi-metanoli) ja saatiin 2-(4-dimetyyliaminobentsoyyli)-HPI:n metojodidi, sp. 215°C - 216°C (etanolistista).

i) Hydrattiin 3,1 g 2-(3-sykloheksenyyli-1-karbonyyli)-HPI:ta 300 mg:lla platinaoksidia 100 ml:ssa metanolia lämpötilassa 20°C ja normaalipaineessa kunnes reaktio on päättynyt, suodatettiin, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136°C - 138°C .

Esimerkki 2

Epäpuhdasta 1-(N-karboksimeytyyli-N-sykloheksyylikarbonyyliami-nomeytyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia, saatu antamalla reagoida 1,21 g 2-fenyylietyyliamiinia ja 2,73 g N-(2,2-dimetoksietyyli)-N-karboksimetyyllisykloheksaanikarbonihappoamidia (valmistetaan antamalla reagoida N-sykloheksyylikarbonyyliglysiinitrimetyyli-silyyliesteri, trimetyylisilyylikloridi/trietyyliamiini ja kloori-asetaldehydidimetyyliasetaaali) 20 ml:ssa konsentroitua suolahappoa lämpötilassa 70°C keitettiin yli yön 70°C :ssa tolueenissa vettä poistaen. Jäähdytettäessä kiteytyi 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136°C - 138°C .

Samalla tavoin saadaan syklisoimalla vastaavia 1-(N-karboksi-metyyli-N-asyyliaminomeytyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliineja:

2-(pyrrolyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 174°C

2-(tienyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 132°C - 133°C

2-(tienyyli-3-karbonyyli)-HPI, sp. 142°C - 143°C

2-(5-nitrotienyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 172°C - 173°C

2-(5-metyylitienyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 134°C - 136°C

2-(furyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 120°C

2-(5-bromifuryyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 209°C

2-(5-nitrofuryyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 182°C

2-(indolyyli-5-karbonyyli)-HPI, sp. 235°C

2-(5-metyylipyratsolyyli-3-karbonyyli)-HPI, sp. 201°C

2-(tiatsolyyli-4-karbonyyli)-HPI, 154°C

2-(2,4-dimetyylitiatsolyyli-5-karbonyyli)-HPI, sp. 162°C - 163°C

2-(5-metyyli-isoksatsolyyli-3-karbonyyli)-HPI, sp. 173°C - 174°C

2-pikolinoyyli-HPI, hydrobromidi, sp. 163°C

2-nikotinoyyli-HPI, sp. 172°C

(+)-2-nikotinoyyli-HPI, sp. 148°C, $[\alpha]_D^{20} = +25,5^\circ$
 (-)-2-nikotinoyyli-HPI, sp. 156°C, $[\alpha]_D^{20} = -28,4^\circ$
 2-nikotinoyyli-HPI-1'-N-okside, sp. 178°C
 2-(4-kloorinikotinoyyli)-HPI, sp. 158°C
 2-isonikotinoyyli-HPI, sp. 140°C-141°C
 2-isonikotinoyyli-HPI-1'-N-okside, sp. 250°C
 2-(2,6-dikloori-isonikotinoyyli)-HPI, sp. 207°C-208°C
 2-(kinolyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 198°C-200°C
 2-(isokinolyyli-1-karbonyyli)-HPI, sp. 157°C
 2-(pyratsinyyli-2-karbonyyli)-HPI, sp. 153°C-154°C
 2-(4-metyylipiperatsinyyli-1-karbonyyli)-HPI, hydrokloridi,
 sp. 290°C
 2-(1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridyyli-3-karbonyyli)-HPI, hydro-
 kloridi, sp. 211°C
 2-(piperidyyli-4-karbonyyli)-HPI, monohydraatti, sp. 146°C-147°C
 2-(1-formyylipiperidyyli-4-karbonyyli)-HPI, sp. 160°C
 2-(tetrahydropyranyyli-4-karbonyyli)-HPI, sp. 172°C
 2-(kromon-2-karbonyyli)-HPI, sp. 155°C-156°C
 2-(tetrahydrotiopyranyyli-4-karbonyyli)-HPI, sp. 168°C
 2-(tetrahydrotiopyranyyli-4-karbonyyli)-HPI-S-okside, sp. 175°C-180°C
 2-(tetrahydrotiopyranyyli-4-karbonyyli)-HPI-S,S-dioksidi, sp. 253°C-
 255°C
 2-(4-aminotetrahydrotiopyranyyli-4-karbonyyli)-HPI, sp. 157°C-158°C
 2-(2,1,3-bentsotiadiatsolyyli-5-karbonyyli)-HPI, sp. 144°C.

Esimerkki 3

Seisotettiin kolme päivää 20°C:ssa 3,3 g 1-sykloheksyylikarbo-
 nyyli-3-okso-4-(2-hydroksietyyli)-5-fenyylipiperatsiinia (saadaan
 hydraamalla 3-hydroksi-5-fenyylipyratsiini 3-okso-5-fenyylipiperat-
 siiniksi, annetaan reagoida sykloheksaanikarbonihappokloridin kanssa
 1-sykloheksyylikarbonyyli-3-okso-5-fenyylipiperatsiiniksi ja anne-
 taan reagoida etyleenioksidin kanssa natriumhydroksidin läsnä olles-
 sa) n. 50 ml:ssa nestemäistä fluorivetyhappoa. Reaktioseos kaadet-
 tiin jäihin, työstettiin tavalliseen tapaan ja saatiin 2-sykloheksyy-
 likarbonyyli-HPI, sp. 136°C-138°C.

Esimerkki 4

Lisättiin jäissä jäähdyttäen 0,5 g:aan AlCl_3 :a 50 ml:ssa rikkihiiltä 3,48 g 1-sykloheksyylikarbonyyli-3-okso-4-(2-kloorietyyli)-5-fenyylipiperatsiinia (saadaan 1-sykloheksyylikarbonyyli-3-okso-4-(2-hydroksietyyli)-5-fenyylipiperatsiinista ja SOCl_2 :sta) 50 ml:ssa rikkihiiltä. Sekoitettiin 12 tuntia, kaadettiin jäihin, työstettiin tavalliseen tapaan ja saatiin 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136° - 138°C .

Esimerkki 5

Kuumennettiin tunti 100°C :ssa 3,26 g 2-sykloheksyylikarbonyyli-7-okso-HPI:ta (saadaan sykliisoimalla 20°C :ssa 1-sykloheksyylikarbonyyli-3-okso-5-fenyylipiperatsinyyli-4-etikkahappo nestemäisellä fluorivetyhapolla), 1,5 g kaliumhydroksidia, 3 ml 85 %:sta hydratsiinia ja 25 ml dietyleeniglykolia, lämpötila kohotettiin hitaasti muodostuneen hydratsonin hajoamiseen asti, jolloin hydratsiinin ylimäärä ja vesi tislautuu ja keitetään vielä neljä tuntia. Jäähdytettiin ja saatiin tavanomaisen työstön jälkeen 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136° - 138°C .

Esimerkki 6

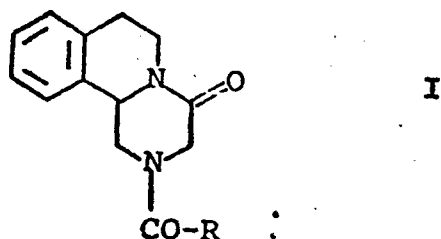
Hydrattiin 3,45 g 2-sykloheksyylikarbonyyli-7-kloori-HPI:ta (saadaan hydraamalla 2-sykloheksyylikarbonyyli-7-okso-HPI Raney-nikkelillä 2-sykloheksyylikarbonyyli-7-hydroksi-HPI:ksi ja antamalla reagoida SOCl_2 :n kanssa) 100 ml:ssa metanolia 0,3 g:lla 5 %:sta palladiumhiiltä lämpötilassa 20°C ja normaalipaineessa, suodatettiin, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136° - 138°C .

Esimerkki 7

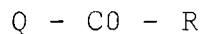
Hydrattiin 3,14 g 2-sykloheksyylikarbonyyli-4-okso-1,2,3,11b-tetrahydro-4H-pyratsino[2,1-a]isokinoliinia (saadaan antamalla reagoida 2-sykloheksyylikarbonyyli-7-okso-HPI ja trimetyylisilyyli-kloridi/sinkki dietyylieetterissä) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania 200 mg:lla platinadioksidia lämpötilassa 20°C ja normaalipaineessa, suodatettiin, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 2-sykloheksyylikarbonyyli-HPI, sp. 136° - 138°C .

Patenttivaatimus.

Menetelmä yleistä kaavaa I

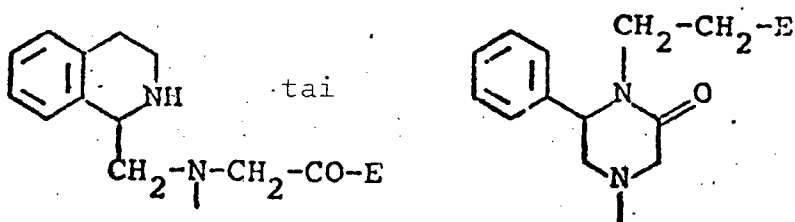


olevien yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaavassa CO-R on kahteenkymmeneenkuuteen saakka hiiliatomeja sisältävä asyyliitähde, joka jos R on fenyyliitähde, voi olla substituoitu, sekä niiden fysiologisesti siedettävien ^{happoalkeijio}suolojen ja kvaternääristen ammoniumsuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että syklisoidaan HE-pilkkovissa olosuhteissa yleistä kaavaa II

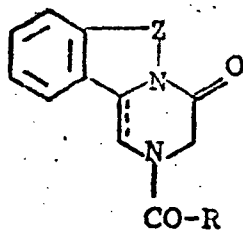


II

oleva yhdiste, jonka kaavassa Q on



E on OH, funktionaalisesti muunnettu OH tai halogeeni, jollaisena on Cl, Br tai I ja CO-R merkitsee kuten yllä, tai käsitellään pelkistimellä yleistä kaavaa III

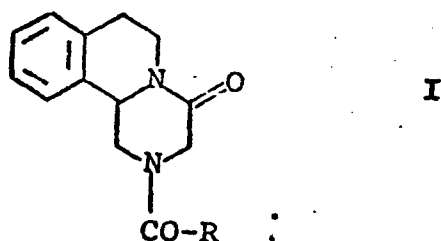


III

olevaa yhdistettä, jonka kaavassa Z on $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{E})-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, R ja E merkitsevät kuten yllä ja pisteviiva osoittaa, että tässä kohdassa voi olla lisäkaksoissidos, tai tällaisen yhdisteen suolaa ja siitä, että saadussa tuotteessa mahdollisesti muutetaan tähde R toiseksi tähteeksi R ja/tai että saatu kaavan I raseeminen yhdiste pilkottaan optisiksi antipodeikseen ja/tai että saatu kaavan I yhdiste muutetaan fysiologisesti siedettäväksi suoloikseen happojen tai emästen tai kvaternääristen ammoniumsuolojen avulla ja/tai että kaavan I emäs vapautetaan happoadditiosuolastaan.

Patentkrav.

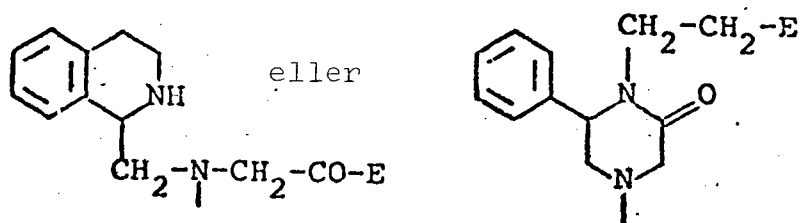
Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I



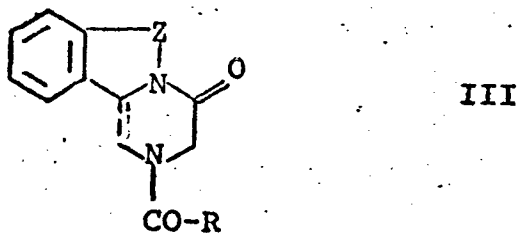
vari CO-R är en acylrest med upp till 26 kolatomer, som, om R är en fenylrest, är substituerad, samt för framställning av deras fysiologiskt acceptabla salter och kvaternära ammoniumsalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man cykliserar under HE-avspaltning en förening med den allmänna formeln II



vari Q är



E är OH, funktionellt modifierat OH eller halogen, som är Cl, Br eller J och CO-R betyder som ovan, eller att man behandlar med ett reduceringsmedel en förening med den allmänna formeln III



vari Z är $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ eller $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, R och E betyder som ovan och den punkterade linjen anger, att på detta ställe kan finnas en extra dubbelbindning, eller ett salt av en sådan förening och att man i en erhållen produkt event. överför en rest R i en annan rest R och/eller att man spaltar en erhållen racemisk förening med formeln I i dess optiskt aktiva antipoder och/eller att man överför en erhållen förening med formeln I i dess fysiologiskt acceptabla salter med hjälp av syror eller baser eller kvaternära ammoniumsalter och/eller att man frigör en bas med formeln I ur dess syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

752911

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 59594 (07D) 47/104

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland 1970062 6h 12p 10/10

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Ellen Martikainen

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.