



C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 01 1980

(51) Kv.4/Int.Cl.4 C 07 D 217/16

SUOMI-FINLAND

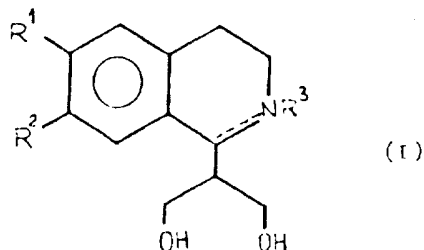
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	844185
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.10.84
(24) Alkuperä - Giltighetsdag	25.10.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.04.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.09.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	25.10.83
Unkari-Ungern(HU) 3652/83 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19-21 Gyömrői ut., Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Gabor Bernath, Szeged, Jenő Kobor, Szeged, Ferenc Fülöp, Szeged, Pal Perjesi, Pecs, Elemer Ezer, Budapest, György Hajos, Budapest, Eva Palosi, Budapest, Laszlo Denes, Budapest, Laszlo Szporny, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Seppo Laine Ky
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-substituoitujen isokinoliini-johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara N-substituerade isokinolinderivat

(57) Tiivistelmä:
Keksinnön kohteena on menetelmä uusien N-substituoitujen kaavan (I)



mukaisten bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliini-johdannaisien ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R₁ ja R₂ merkitsevät hydroksyyliä tai alkoksia, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, katkoviiva on valinnainen kaksoissidos 1,2-asemassa, R₃ on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyl tai 1 - 4 hiiliatomia alkyylisassa sisältävä aralkyyli tai - jos 1,2-asemassa esiintyy yksinkertainen sidos - se merkitsee kaavan -C-R⁴ tai -CH-CH-OH mukaista

ryhmää, jossa

X on happi, jos

R⁴ on 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkyyl, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, hydroksyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, tai

X on happi tai rikki, jos R⁴ on -NH₂-, -NH-C₁₋₄-alkyyli-, -NH-C₃₋₆-sykloalkyyli-, -NH-fenyyli- tai -NH-C₁₋₄-alkyyli-fenyyli-ryhmä, ja

R⁵ ja R⁶ merkitsevät riippumattomasti vetyä, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylia tai fenyyliä, edellyttäen, että vähintään toinen niistä on muu kuin fenyyli.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat biologisesti aktiivisia, ja omaavat esim. analgeettisen, antipyreettisen, immunosuppressiivisen tai antikongvulsiiivisen aktiivisuuden. Ne ovat lisäksi arvokkaita väliyhdisteitä muiden, biologisesti aktiivisten isokinoliini-johdannaisien valmistuksessa.

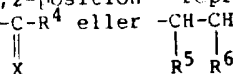
(57) Sarmandraç

(57) Sammandrag
Uppfinningen avser förfarande för framställning av nya
bis(hydroximetyl)-metylisokinolin-derivat med formel (I),
vari

vari
R₁ och R₂ representerar hydroxyl eller alkoxi med 1 till 6
kolatomer,

den streckade linjen är en valbar dubbelbindning i 1,2-positionen

1,2-positionen
R³ är alkyl med 1 - 6 kolatomer eller aralkyl med 1 - 4 kolatomer i alkylidelen, eller - om det förekommer en enkel bindning i 1,2-position - representerar en grupp med formeln -C-R⁴ eller -CH-CH-OH



vari

X är syre och

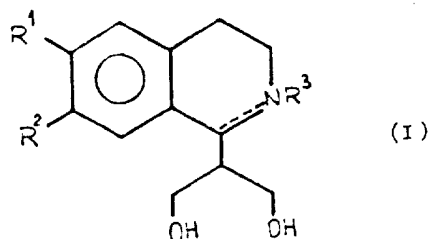
R⁴ är syra an
är alkyl med 1 - 5 kolatomer, alkoxi med 1 - 4
kolatomer, hydroxyl, fenyl eller substituerad
fenyl, eller

X är syre eller svavel, om

X
R⁴ är syre eller svavel, om
är en -NH₂-, -NH-C₁₋₄-alkyl-, -NH-C₃₋₆-cyklo-
alkyl-, -NH-fenyl- eller -NH-C₁₋₄-alkylfenyl-
grupp och

R⁵ och R⁶ betyder oberoende av varandra väte, alkyl med 1-4 kolatomer eller fenyl, under förutsättning att åtminstone den ena av dem är annat än fenyl.

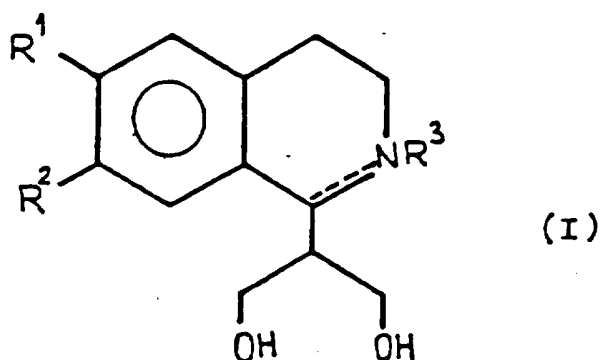
Föreningarna med formel (1) är biologiskt aktiva, och uppvisar t.ex. analgetisk, antipyretisk, immunsuppressiv eller antikonvulsiv aktivitet. De utgör dessutom värdefulla intermediärer vid framställning av andra biologiskt aktiva isokinolinderivat.



(I)

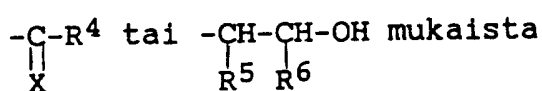
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-substituoitujen isokinoliini-johdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee uusia N-substituoituja isokinoliini-johdannaisia. Etenkin keksintö koskee menetelmää uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten N-substituoitujen kaavan (I)



mukaisten bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliini-johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät alkoksia, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, katkoviiva on valinnainen kaksoissidos 1,2-asemassa,

R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai 1 - 4 hiiliatomia alkyylilosassaan sisältävä fenyylialkyyli tai - jos 1,2-asemassa esiintyy yksinkertainen sidos - se merkitsee kaavan



ryhmää, jossa

X on happi, jos

R^4 on 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkyylili, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, hydroksyyli tai C_{1-4} -alkyyli-, nitro- tai C_{1-4} -alkoksiryhmällä tai halogeeniatomilla substituoitu fenyyli, tai

X on happi tai rikki, jos

R^4 on ---NH_2 -, $\text{---NH-}C_{1-4}$ -alkyyli-, $\text{---NH-}C_{3-6}$ -sykloalkyyli-, ---NH-fenyyli- tai $\text{---NH-}C_{1-4}$ -alkyyli-fenyyli-ryhmä, ja

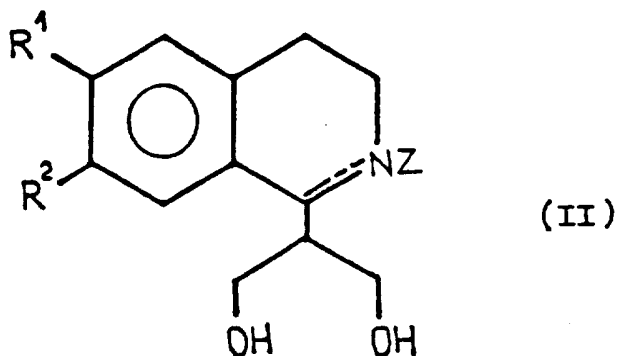
R^5 ja R^6 merkitsevät toisistaan riippumattomasti vetyä, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai fenyyliä, edellyttäen, että vähintään toinen niistä on muu kuin fenyyli.

Jos 1,2-asemassa esiintyy kaksoissidos, N-substituutio tuottaa kvaternaarisia yhdisteitä.

Keksinnön erään toisen piirteen mukaisesti sadaan aikaan menetelmä kaavan (I) mukaisten isokinoliini-johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi seuraavasti:

Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyylialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia alkyylisosassa, tähteillä R^1 ja R^2 ja katkoviivalla on yllä määritellyt merkitykset, ja - jos 1,2-asemassa esiintyy kaksoissidos - niiden kvaternaariset suolat voidaan valmistaa N-alkyloimalla tai N-aralkyloimalla kaavan (II)



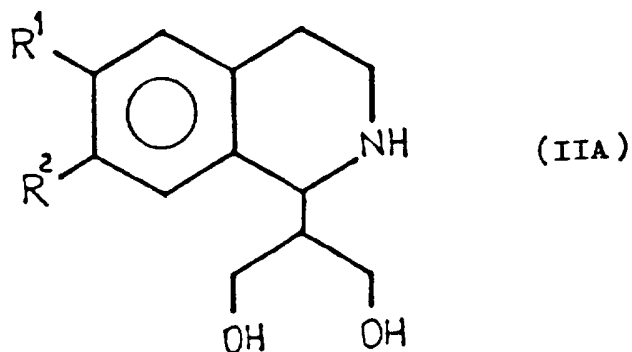
mukainen bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliini-johdannainen, jossa tähteillä R^1 , R^2 ja katkoviivalla on yllä määritellyt merkitykset ja

Z on vety tai yksinkertainen elektronipari, ja haluttaessa hydraamalla saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa on kaksoissidos 1,2-asemassa (menetelmä a/).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli tai $-C(=O)-R^4$ -ryhmä, jossa tähteillä

R^4 ja X on yllä määritellyt merkitykset, tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, ja 1,2- asemassa esiintyy yksinkertainen sidos, voidaan valmistaa N- asyloimalla kaavan (IIA)



mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, sopivalla happo-(tiohappo-)halidilla tai -anhydridillä ja haluttaessa pelkistämällä saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa tähte R^3 on $\text{-C-R}^4\text{-}$ ryhmä ja X on

happi, R^4 on 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai fenyyli (tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitys) kompleksisella metallihydridillä vastaavan kaavan (I) mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai bentsyyli (menetelmä b₁/).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^3 on $\text{-C-R}^4\text{-}$ ryhmä, jossa

R^4 on -NH_2 , $\text{-NH-C}_{1-4}\text{-}$ alkyyli, $\text{-NH-C}_{3-6}\text{-}$ sykloalkyyli, -NH-fenyyli tai $\text{-NH-(C}_{1-4}\text{-alkyyli)-fenyyli}$ ja tähteillä

X on yllä esitetty merkitys,

tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, ja 1,2- asemassa esiintyy yksinkertainen sidos, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (IIA) mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, reagoimaan kaavan (III)



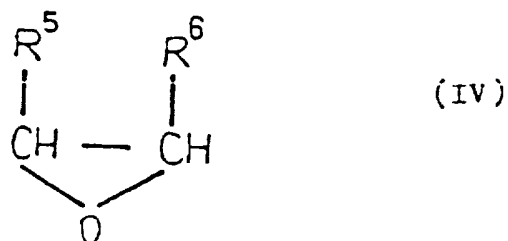
mukaisen isosyanaatin tai isotiosyanaatin kanssa, jossa tähteillä X on yllä määritellyt merkitykset, ja

R^7 on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, fenyyli, 1 - 4 hiiliatomia alkyyliosassa sisältävä alkyylifenyyli tai alkalimetalli (menetelmä b₂/).

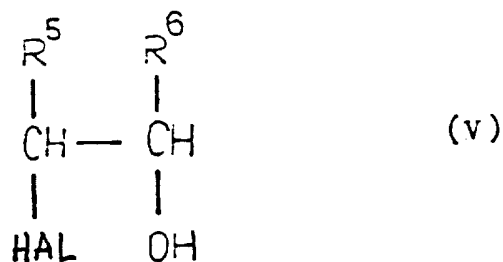
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^3 on $\begin{array}{c} -CH-CH-OH-ryhmä \\ | \quad | \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$

tähteillä R^5 ja R^6 , samoin kuin R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (IIA) mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, reagoimaan kaavan (IV)



mukaisten epoksidien tai kaavan (V)



mukaisten halohydrinien kanssa, joissa tähteillä R^5 ja R^6 on yllä määritellyt merkitykset ja Hal on halogeeni (menetelmä b₃/).

Haluttaessa kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä R^1 ja/tai R^2 ja/tai R^3 voidaan muuntaa joksikin toiseksi ryhmäksi tähte-

den R^1 , R^2 ja vastaavasti R^3 määritelmän puitteissa sinänsä tunnetulla tavalla. Haluttaessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa niiden happoadditiosuoloiksi.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat biologisesti aktiivisia, esim. niillä on arvokas analgeettinen, antipyreettinen, immunosuppressiivinen tai antikonvulsiivinen aktiivisuus. Lisäksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita väli tuotteita muiden, biologisesti aktiivisten isokinoliini johdannaisten valmistuksessa, joita on esitetty esim. rinnakkaisessa FI-patenttihakemuksessamme 844186. Viimeksi mainitut yhdisteet voidaan valmistaa muuntamalla kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä esiintyvän bis(hydroksimetyyli)metyleeni-ryhmän hydroksyyli(t) muiksi substituentteiksi tavanomaisella tavalla.

Julkaisun Chem. Ber. 102, 915 (1969) mukaan 1-[bis(hydroksimetyyli)metyyli]-isokinoliini valmistetaan 1-metyyli-isokinoliinistä formaldehydin avulla. Yhdiste saadaan 60 %:n saannolla 40 tuntia kestävän keittämisen jälkeen. Saadun yhdisteen ainoa reaktio, jota tarkastellaan esitetyssä artikkelissa, on sen hydraus platinaoksidi-katalysaattorin läsnäollessa, mikä tuottaa vastaavan 5,6,7,8-tetrahydroisokinoliinin 30 %:n saannolla. Mitään näiden yhdisteiden N-substituituja johdannaisia ei ole valmistettu, eikä julkaisussa ole esitetty eikä ehdotettu, että nämä yhdisteet tai niiden johdannaiset olisivat farmaseuttisesti aktiivisia.

Ennestään tunnetaan myös isokinoliinijohdannaisia, joilla on mitä erilaisimpia farmakologisia vaikutuksia. Näihin kuuluvat DD-patenttijulkaisussa 121 321, SE-patenttijulkaisussa 211 832 sekä DE-hakemusjulkaisussa 1 199 775 esitetyt yhdisteet. Esitettyjen isokinoliinijohdannaisten vaikutusten luonne ja voimakkuus riippuvat yleensä ensisijaisesti 1-aseman substituentista, joka keksinnön mukaisten yhdisteiden kohdalla - erona tunnetun tekniikan mukaisiin yhdisteisiin - on bis(hydroksimetyyli)metyyliryhmä.

DE-hakemusjulkaisussa 1 199 775 on esitetty 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinijohdannaisia, joiden 1-aseman substituentti on metyyli(nitrobentsyyli)metyyli- tai metyyli(nitrofene-tyyli)-ryhmä. Julkaisun mukaan yhdisteillä on kipua lievittäviä ja kouristuksia laukaisevia vaikutuksia.

DD-patenttijulkaisun 121 321 mukaiset 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinijohdannaiset on substituoitu 1- ja 2-asemissaan alkyyli- tai aralkyyli-ryhmillä tai vaihtoehtoisesti niiden 1-asemassa on vetyatomi. Niillä yhdisteillä, joiden 2-aseman substituentti on vetyatomi tai alkyyli- tai aralkyyli-ryhmä, on selityksen mukaan sydänsairauksia tai sydämen rytmihäiriöitä vastustavat vaikutukset.

SE-patenttijulkaisusta 211 832 tunnetaan 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinijohdannaisia, joiden 2-aseman substituentti on alkyyli-, alkenyyli- tai aralkyyli-ryhmä ja jotka sisältävät 3-asemassaan vetyatomin tai alkyyli-ryhmän. Mainitun julkaisun mukaisilla yhdisteillä on 1-aseman substituentteina substituoitu fenasyyli-ryhmä. Yhdisteillä on esitetty olevan kipua ja yskän ärsytystä lievittäviä vaikutuksia.

Keksinnön mukaisilla uusilla 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinijohdannaisilla on kipua lievittävän vaikutuksen ohella myös uusia vaikutuksia, kuten kuumetta poistavia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia, joten ne eroavat paitsi rakenteeltaan myös terapeuttiselta aktiivisuudeltaan oleellisesti tunnetun tekniikan mukaisista yhdisteistä.

Yllä olevissa kaavoissa tähteiden R^1 , R^2 ja R^4 määrittämisessä käsitettä "alkoksi" käytetään viittaamaan suoraketjuisiin tai haarautuneisiin alkoksiryhmiin, esim. metoksi-, etoksi-, n- tai isopropoksi-, n-, sek-, tai tert-butoksi-, n- tai isopentoksi-, n- tai isoheksyylioksi-ryhmiin, riippuen hiiliatomien määrän rajoituksesta. Parhaimpina pidetyt alkoksiryhmät sisältävät 1 - 4 hiiliatomia, etenkin ne merkitsevät metoksia tai etoksia.

Käsitettä "alkyyli" sellaisenaan tai ryhmien osana käytetään tarkoittamaan suoraketjuisia tai haarautuneita alkyyliryhmiä,

kuten esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sek-butyyli-, tert-butyyli-, n-pentyyli-, isopentyyli-, n-heksyyli- tai isoheksyyli-ryhmiä ottaen huomioon hiiliatomien määrän rajoitukset.

Käsite "1 - 4 hiiliatomia alkyylisosassa sisältävä aralkyyli" tähteen R^3 määrittämisessä merkitsee mieluummin C_{1-4} -alkyyli-fenyyli-ryhmää, etenkin bentsyyliä.

Tähteen R^4 määrittämisessä "fenyyli" voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu mieluummin ryhmästä, johon kuuluvat halogeeni, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyli, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai nitro. Käsite "halogeeni" sisältää kaikki halogeeniatomit, so. fluorin, kloorin, bromin ja jodin, mieluummin kloorin.

Sykloalkyylinä tähteen R^4 määrittämisessä käytetään mieluummin sykloheksyyliä.

Kaavojen (II) ja (IIA) mukaiset lähtöyhdisteet on esitetty rinnakkaisessa FI-patenttihakemuksessamme 844184 ja ne voidaan valmistaa saattamalla vastaavat 1-metyyli-3,4-dihydroisokinoliinijohdannaiset tai 1-(β -hydroksietyyli)-3,4-dihydroisokinoliini-johdannaiset reagoimaan formaldehydin, sen hydraatti- tai trimeerisen johdannaisen kanssa, mieluummin alkalisisä väliaiineessa. 1,2,3,4-tetrahydro-johdannaiset [kaava (IIA)] valmistetaan hydraamalla vastaavat 3,4-dihydro-yhdisteet.

Kaavan (II) mukaisten lähtöyhdisteiden N-alkylointi tai N-aralkylointi (tähteillä R^1 , R^2 ja katkoviivalla on yllä määritellyt merkitykset ja Z on vety tai yksinkertainen elektronipari) menetelmässä a) voidaan suorittaa millä tahansa tekniikan tasolla tunnetulla tavanomaisella menetelmällä. Se voidaan suorittaa esimerkiksi alkyli- tai aralkyylihalidien, mieluummin -kloridien, -bromidien tai -jodidien avulla mieluummin orgaanisessa liuotuksessa, joka on inertti reaktio-olosuhteissa, etenkin alifaattisessa alkanolissa,

esim. absoluuttisessa etanolissa, ketonissa, esim. asetonissa tai butyylietyyliketonissa, tai asetonitriilissä, happoa sitovan aineen, esim. alkalimetallihydroksidin, -karbonaatin tai -alkoholaatin, tai orgaanisen emäksen, kuten esim. kvaternääristen ammoniumyhdisteiden läsnäollessa. Tämä reaktio suoritetaan mieluummin korotetussa lämpötilassa, vaikkakaan lämpötila ei ole kriittinen mitä tulee reaktion tulokseen.

N-metyyli-johdannaiset voidaan valmistaa myös vesipitoisen formaldehydi-liuoksen avulla vedettömän muurahaishapon läsnäollessa korotetussa lämpötilassa.

1,2-asemassa kaksoissidoksen sisältävien yhdisteiden kvaternointi suoritetaan mieluummin alkyyli- tai aralkyylihalidien, mieluummin -bromidien tai -jodidien kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. vedettömässä alifaattisessa, 1 - 6 hiiliatomia sisältävässä alkanolissa, esim. absoluuttisessa etanolissa, ketoneissa, esim. asetonissa tai metyylietyyliketonissa, tai asetonitriilissä korotetussa lämpötilassa.

Menetelmässä b₁) kaavan (IIA) mukaisten lähtöyhdisteiden asylointi - joissa tähteillä R¹ ja R² on yllä määritellyt merkitykset - voidaan suorittaa tavanomaisilla tekniikan tasolla tunnetuilla N-asylointimenetelmillä. Asylointiaineena käytetään yleensä karboksyylihappohalideja tai -anhydridejä.

Kun asylointiin käytetään karboksyylihappohalideja, reaktio suoritetaan mieluummin inertissä liuottimessa, mieluummin bentseenissä, happoa sitovan aineen, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa huoneenlämpötilassa. Karboksyylihappoanhydridin kanssa suoritettava asylointi suoritetaan yleensä inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman mitään liuotinta huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R³ merkitsee $\text{-C-R}^4\text{-}$
 X

ryhmää, jossa X on happi, R⁴ merkitsee 1 - 5 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää tai fenyyliä, voidaan muuntaa vas-

taaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, jotka sisältävät tähteenä R^3 1 - 6 hiiliatomia sisältävän alkyylin tai bent-syylin, pelkistämällä kompleksi-metallihydridin kanssa. Kompleksi-metallihydridinä voidaan käyttää esimerkiksi litium-aluminium-hydridiä tai natriumboorihydridiä. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, korotetussa lämpötilassa, mieluummin suunnilleen reaktioseoksen kiehumispisteessä.

Menetelmän b_2) mukaisesti kaavan (IIA) mukaiset yhdisteet - joissa tähteillä R^1 ja R^2 on edellä esitetyt merkitykset - saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisten isosyanaattien tai tioisosyanaattien kanssa - joissa tähteillä X ja R^7 on edellä esitetyt merkitykset - inertissä liuottimessa, mieluummin korotetussa lämpötilassa. Liuottimena käytetään mieluummin apolaarista, inerttiä orgaanista liuotinta, kuten bentseeniä. Reaktio suoritetaan mieluummin palautusjäähdyttämällä.

Menetelmä b_3) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 merkitsee $\begin{array}{c} \text{---CH---CH---OH---} \\ | \quad | \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$ -ryhmää - jossa tähteillä R^5 ja

R^6 on yllä määritellyt merkitykset - valmistetaan saattamalla kaavan (IIA) mukaiset yhdisteet, joissa tähteillä R^1 ja R^2 on yllä määritellyt merkitykset, reagoimaan kaavan (IV) mukaisten epoksidien tai kaavan (V) mukaisten halohydriidien kanssa, joissa tähteillä R^5 , R^6 ja Hal on yllä esitetyt merkitykset. Reaktio suoritetaan yleensä inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alifaattisessa, 1 - 6 hiiliatomia sisältävässä alkanolissa, mieluummin etanolissa. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa, mutta reaktio suoritetaan mieluummin huoneenlämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa.

Kuten edellä mainittiin, kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä substituentit R^1 ja/tai R^2 ja/tai R^3 voidaan helposti muuntaa muiksi substituentteiksi tähteiden R^1 , R^2 ja vastaavasti R^3 määritelmän puitteissa. Esimerkiksi kaavan (I) mukaiset

yhdisteet, joissa R^1 ja/tai R^2 on hydroksyyli, voidaan muuntaa vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^1 ja/tai R^2 merkitsevät 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää, tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä. 6,7-dimetoksi-yhdisteet valmistetaan sopivimmin metyloimalla vastaavat 6,7-dihydroksi-yhdisteet diatsometaanilla tai dimetyylisulfaattilla. Korkeammat eetterit voidaan valmistaa esimerkiksi Williamson-synteesillä käyttämällä alkyylijodideja. Toisaalta kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, joissa R^1 ja/tai R^2 merkitsevät 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää, voidaan saada vastaavat yhdisteet, jotka sisältävät tähteenä R^1 ja/tai R^2 hydroksyylin, tunnetuilla reaktioilla, esim. kuumentamalla vetyjodidin kanssa tai vedettömän alumiiniumkloridin avulla. Samoin R^3 -asyyliryhmä voidaan muuntaa vastaavaksi alkyyli- tai aralkyyli-ryhmäksi riippuen tähteen R^4 merkityksistä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa niiden happoadditiosuoloiksi saattamalla ne reagoimaan sopivien happojen kanssa.

Suolanmuodostus suoritetaan esimerkiksi inertissä liuottimessa, kuten alifaattisessa C_{1-6} -alkoholissa liuottamalla kaavan (I) mukainen yhdiste liuottimeen ja lisäämällä valittu happo tai sen saman liuottimen kanssa muodostettu liuos ensimmäiseen liuokseen, kunnes siitä tulee hieman hapan (pH 6 - 6): Tämän jälkeen happoadditiosuola eroaa ja se voidaan poistaa reaktioseoksesta esim. suodattamalla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet tai niiden suolat voidaan haluttaessa alistaa lisäpuhdistukseen, esim. uudelleenkiteytykseen. Uudelleenkiteytykseen käytetyt liuottimet valitaan riippuen kiteyttävän yhdisteen liukenevuus- ja kiteytysominaisuuksista.

Kaavan (I) mukaiset uudet yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat suolat voidaan muodostaa valmisteiksi terapeuttisia käyttötarkoituksia varten. Keksintö koskee tästä syystä myös

farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät aktiivisena aineosana vähintään yhden kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti sopivan suolan yhdessä farmaseuttisen kantoaineen tai täyteaineen kanssa. Voidaan käyttää tähän tarkoitukseen tavanomaisia ja parenteraaliseen tai enteraaliseen käyttöön sopivia kantoaineita samoin kuin muita lisäaineita. Kantoaineina voidaan käyttää kiinteitä tai nestemäisiä yhdisteitä, esimerkiksi vettä, gelatiinia, laktoosia, maitosokeria, tärkkelystä, pektiiniä, magnesiumsteaaraattia, steariinihappoa, talkkia, kasviöljyä, kuten maa-pähkinäöljyä, oliiviöljyä, arabikumia, polyalkyleeniglykoleja, Vaselinea (rekisteröity tavaramerkki). Yhdisteet voidaan muodostaa tavanomaisiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, esimerkiksi kiinteässä (pallomaisina ja kulmikkaina pillereinä, rakeina, kapseleina, esim. kovina gelatiinikapseleina, suppositorioina jne.) tai nestemäisessä (öljyisinä tai vesipitoisina liuoksina, suspensioina, emulsioina, siirappeina, pehmeinä gelatiinikapseleina, injisoitavina öljyinä tai vesipitoisina liuoksina tai suspensioina) muodossa. Kiinteän kantoaineen määrä voi vaihdella laajalti, mutta mieluummin se on 25 mg - 1 g. Koostumukset sisältävät valinnaisesti tavanomaisia farmaseuttisia lisäaineita, kuten säilöntäaineita, kostutusaineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi, puskureita, maku- ja aromiaineita. Keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät valinnaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä yhdessä muiden, tunnettujen aktiivisten aineosien kanssa. Yksikköannokset valitaan antotavasta riippuen. Farmaseuttiset koostumukset valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä, joihin kuuluvat aktiivisten aineosien seulonta, sekoitus, granulointi, puristaminen tai liuottaminen. Saadut valmisteet alistetaan sitten tavanomaisiin lisäkäsitteilyihin, kuten sterilointiin.

Farmakologisia testejä varten käytettiin koiras- ja naaraspuolisia CFLP (LATI)-hiiriä, jotka painoivat 18 - 22 g, ja koiraspuolisia Han. Wistar (LATI)-rottia, jotka painoivat 160 - 180 g. Testiaineet annettiin oraalisesti, 30 mg/kg:n

annoksina suspension muodossa, joka sisälsi 5% Tween 80:ä, tuntia ennen testiä.

Testimenetelmät

1. Maksimaalinen sähköshokki (hiiret)

Shokki annettiin sarveiskalvoelektrodilla (20 mA, 0,2 msek., HSE-Schockgerät tyyppi 207). Eläimien, joilla ei esiintynyt toonista, ekstensorista spasmia sähköshokkikäsittelyn tuloksena, katsotaan olevan suojattuja (ks. Swinyard et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)).

2. Metratsolispasmi (hiiret)

Esikäsittelyn jälkeen eläimille annettiin 125 mg/kg pentyleenitetratsolia subkutaanisesti. Eläimien, joissa ei esiintynyt a) kloonista, b) toonista ekstensorista spasmia ja jotka jäivät eloon kokeessa, katsottiin olevan suojattuja. Tarkkailuaika: 1 tunti (Everett L.M. ja Richards R.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 (1944)).

3. Tetrabenatsiini-katalepsian esto

Testi suoritettiin koiraspuolisilla rotilla, jotka painoivat 160 - 180 g. Testiaineet annettiin intraperitoneaalisesti 30 mg/kg:n annoksena tuntia ennen tetrabenatsiinin antamista. Eläimiä, jotka, jos niiden etujalat laitettiin 7 cm korkean pylvään päälle, eivät korjanneet eriskummallista asentoaan 30 sekunnin kuluessa, pidettiin kataleptisinä (Delay J. ja Denicker P.: Compt. Rend. Congr. Med. Alenistens Neurologists 19, 497 (Luxemb.)).

4. Analgeettinen aktiivisuus (hiiret)

Tunti esikäsittelyn jälkeen hiirille annettiin 0,4 ml 0,6%:sta etikkahappoliuosta intraperitoneaalisesti kipustimulantiksi. Writhing-syndrooman lukumäärä rekisteröitiin 30 minuutin ajan. Testiyhdisteillä suoritettujen käsittelyn tuloksena muodostuneet muutokset suhteutetaan kontrolliryhmän

Writhing-syndrooman lukumäärän keskiarvoon ja erotus ilmaistaan prosentteina (Koster R. et al.: Exp. Ther. 72:74 (1941)).

5. Antipyreettinen aktiivisuus (rotat)

Hypotermia aiheutetaan rotissa Brewerin hiivasuspensiolla (0,5% Brewerin hiivaa, 1% arabikumia 0,3 ml:n tilavuudessa, s.c.). Eläimet käsiteltiin testiaineilla 4 tuntia myöhemmin ja eläinten henkitorven lämpötila rekisteröitiin ELAB-lämpömittarilla (tyyppi TE-3) 4 tunnin ajan. Antipyreettinen aktiivisuus ilmaistaan eläinten prosenttimääränä, joilla on vähintään yksi astetta alhaisempi lämpötila kuin liuottimella käsitellyn kontrolliryhmän keskimäärällä. (Nimegeers C.J.E. et al.: Arzneimittel Forsch. 25:15/9 1975)).

On todettu, että 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-metyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridilla (yhdiste A) on arvokas analgeettinen aktiivisuus. Tämä yhdiste on neljä kertaa aktiivisempi kuin vertailuyhdiste (Na-salisylaatti) ja sen pääaktiivisuuteen liittyy merkittäviä antikonvulsiivisiä ja antidepressiivisiä vaikutuksia. 1-[bis-hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(β -hydroksibutyyli)-6,7-dietoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridilla (yhdiste B) on hieman alhaisempi analgeettinen aktiivisuus kuin yllä mainitulla 2-metyyli-yhdisteellä, mutta vertailuyhdisteen 30 mg/kg:n annos ei vaikuta käytännössä etikkahapolla aiheutettuun Writhing-syndroomaan. Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 1.

Taulukko 1

Aineet	Antispasmiaktiivisuus	Antitetra- benatsiini- aktiivisuus	Analgeet- tinen ak- tiivisuus	Anti- py- reet- tinen aktii- visuus (%)
maks. sähkö- shokki	metratsoli a	b	(%)	(%)

Yhdiste A	-	-	20,0	20,0	28,0 ^x	20,0
Yhdiste B	-	-	20,0 ^x	20,0	40,0	20,0
Na- -salisylaatti	-	-	20,0	-	113,0 ^x	40,0

- = tehoton

x = ED₅₀ (mg/kg)

Keksintöä selitetään yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydroisokinoliniumjodidin valmistus

0,03 moolia (7,96 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-3,4-dihydroisokinoliiniä liuotetaan 40 ml:aan absoluuttista etanolia. 0,045 moolia (6,39 g) metyylijodidia lisätään liuokseen ja reaktioseos pidetään 30 - 40°C:ssa 6 tuntia. Saostuneet kiteet suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan aiottu tuote, jonka sulamispiste on 189 - 193°C.

Saanto: 71%.

Analyysi yhdisteelle C₁₅H₂₂INO₄ (407,26):

laskettu: C 44,24%, H 5,45%, N 3,44%;

löydetty: C 44,78%, H 5,62%, N 3,31%.

Esimerkki 2

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-bentsyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydroisokinoliniumbromidin valmistus

0,015 moolia (4 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-3,4-dihydroisokinoliiniä liuotetaan 40 ml:aan absoluuttista etanolia. 0,02 moolia (3,4 g) bentsyylibromidia lisätään liuokseen ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 4 tuntia sekoittaen. Jäähdytymisen jälkeen eronneet kiteet suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan aiottu yhdiste, jonka sulamispiste on 178 - 179°C.

Saanto: 59%.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{26}BrNO_4$:

laskettu: C 57,80%, H 6,01%, N 3,21%;

löydetty: C 57,53%, H 7,88%, N 3,33%.

Esimerkki 3

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-metyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridin valmistus

0,0125 mooliin (3,33 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dietoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä lisätään 15 ml 37%:sta vesipitoista formaldehydiliuosta ja 15 ml 99%:sta muurahaishappoa. Reaktioseos pidetään sitten 100°C:ssa 190 tuntia. Jäähdytymisen jälkeen lisätään 50 ml 15%:sta vesipitoista kloorivetyhappoliuosta reaktioseokseen, joka haihdutetaan sitten alennetussa paineessa. Reaktioseoksen perusteellisen dehydrauksen jälkeen se trituroidaan pienellä määrällä asetonia, jolloin saadaan aiottu tuote, jonka sulamispiste on 199 - 201°C (etanoli/eetteri).

Saanto: 50%.

Analyysi yhdisteelle $C_{15}H_{26}ClNO_4$ (317,81%):

lasketty: C 56,68%, H 7,61%, N 4,41%;

löydetty: C 56,48% H 7,43%, N 4,23%.

Esimerkki 4

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-bentsoyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin valmistus

0,01 moolia (2,7 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä liuotetaan 50 ml:aan bentseeniä hieman lämmittäen ja saatu liuos sekoitetaan liuoksen kanssa, jossa on 0,015 moolia (0,6 g) natriumhydroksidia 10 ml:ssa vettä. 0,011 moolia (1,5 g) bentsoyylikloridia lisätään tiipoittain reaktioseokseen jäähdyttäen ja sekoittaen. Kun lisäys on päättynyt, reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa vielä tunnin ajan, orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan kaksi kertaa kloroformilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan aiottu tuote, sulamispiste 161 - 163°C (metanoli/eetteri).

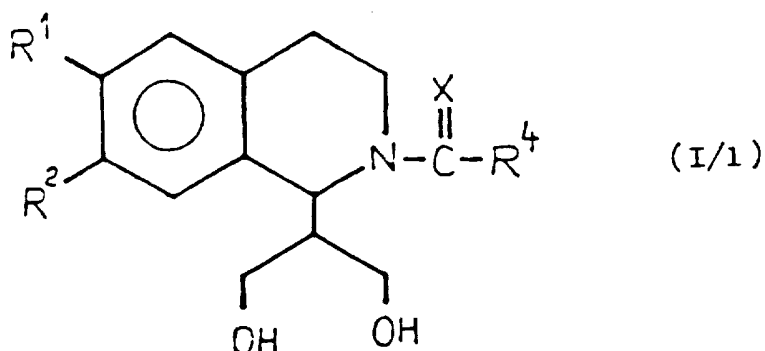
Saanto: 95%.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{25}NO_5$ (371,43):

laskettu: C 67,91%, H 6,78%, N 3,77%;

löydetty: C 67,72%, H 6,98%, N 4,00%.

Taulukossa 1 esitetyt kaavan (I/1) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa vastaavalla tavalla.



Taulukko 1

Kaavan (I/1) mukaiset 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-asyyli-6,7-dialkoksi-
1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-johdannaiset

Esimerkki	$R^1 = R^2$	R^4	Kaava ja molekyyli- paino	X	Sp. [°C] liuotin	Analyysi laskettu löydetty	Saanto [%]
5	CH_3O	CH_3	$C_{16}H_{23}NO_5$ 309.35	0	129-131 EtOAc	C: 62,12 H: 7,48 N: 4,53	62,05 7,57 4,72
6	C_2H_5O	CH_3	$C_{18}H_{27}NO_5$ 337.41	0	101-103 asetoni/ eetteri	C: 64,07 H: 8,07 N: 4,15	63,85 7,92 3,94
7	C_2H_5O	C_6H_5	$C_{23}H_{29}NO_5$ 399.49	0	145-147 asetoni	C: 69,15 H: 7,32 N: 3,51	68,69 7,81 4,07
8	CH_3O	$C_6H_4CH_3(p)$	$C_{22}H_{27}NO_5$ 385.45	0	175-180 etyyli- asetaatit	C: 68,55 H: 7,06 N: 3,63	68,39 7,31 3,25

Taulukko 1

(jatkuu)

Esimerkki	$R^1 R^2$	R^4	Kaava ja molekyyli- paino	N	Sp. [°C] liuotin	Analyyssi laskettu löydetty	Saanto [%]
9	C_2H_5O	$C_6H_4CH_3(p)$	$C_{24}H_{31}NO_5$ 413,52	0	145-148 etanoli	C: 69,71 H: 7,56 N: 3,39	70,04 7,54 3,32
10	CH_3O	$C_6H_4Cl(p)$	$C_{21}H_{24}ClNO_5$ 405,88	0	173-176 asetoni/ eetteri	C: 62,14 H: 5,96 N: 3,45	61,91 6,21 3,00
11	C_2H_5O	$C_6H_4Cl(p)$	$C_{23}H_{28}ClNO_5$ 433,94	0	129-131 etanoli	C: 63,66 H: 6,50 N: 3,32	63,58 6,96 3,32
12	C_2H_5O	$C_6H_4NO_2(p)$	$C_{23}H_{28}N_2O_7$ 444,49	0	155-157 bentseeni	C: 62,15 H: 6,35 N: 6,30	62,07 6,62 6,23

Taulukko 1

(jatkuu)

Esimerkki	$R^1 = R^2$	R^1	Kaava ja molekyyli- paino	X	Sp. [°C] liuotin	Analyysi laskettu löydetty	Saanto [%]
13	CH_3O	$C_6H_3(OCH_3)_2$	$C_{23}H_{29}NO_7$ 431,47	0	166-169 etanoli	C: 64,02 H: 6,77 N: 3,25	64,39 6,45 3,38 93
14	C_2H_5O	$C_6H_4(OCH_3)_2$	$C_{25}H_{33}NO_7$ 459,52	0	135-137 etanoli	C: 65,34 H: 7,24 N: 3,05	65,57 7,49 2,93 89
15	C_2H_5O	$C_6H_2(OCH_3)_3$	$C_{26}H_{35}NO_8$ 489,57	0	179-181 asetoni	C: 63,79 H: 7,21 N: 2,86	63,31 7,02 2,32 98
16	CH_3O	$C_6H_3Cl_2$	$C_{21}H_{23}Cl_2NO_5$ 440,31	0	164-168 etanoli	C: 57,20 H: 5,25 N: 3,18	56,98 5,03 3,34 93
17	C_2H_5O	$C_6H_4Cl_2$	$C_{23}H_{27}Cl_2NO_5$ 468,36	0	144-146 etanoli/ eetteri	C: 58,98 H: 5,81 N: 2,99	59,13 5,97 2,78 82

Esimerkki 18

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-bentsyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridin valmistus

0,01 moolia (3,7 g) esimerkin 4 mukaisesti valmistettua 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-bentsyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania saatetaan reagoimaan 4 g:n kanssa litium-tetrahydroaluminaatti(III):a. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 3 tuntia, sitten se viimeistellään tavanomaisella tavalla ja vastaava hydrokloridi valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Saadaan aiottu tuote, jonka sulamispiste on 177 - 179°C (etanoli/eetteri).
Saanto: 69%.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{28}ClNO_4$ (393,90):
laskettu: C 64,03%, H 7,16%, N 3,56%;
löydetty: C 63,65%, H 7,53%, N 3,12%.

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-etyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridi voidaan valmistaa vastaavalla tavalla.
Sulamispiste: 184 - 187°C (etanoli/eetteri).
Saanto: 73%.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{26}ClNO_4$ (331,84):
laskettu: C 57,81%, H 7,90%, N 4,22%;
löydetty: C 57,60%, H 7,72%, N 4,59%.

Esimerkki 19

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(β -hydroksietyyli)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridin valmistus

0,01 moolia (2,7 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä liuotetaan 50 ml:aan etanolia, minkä jälkeen reaktioseokseen lisätään

0,015 moolia (0,66 g) etyleenioksidia. Seoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 3 - 4 päivää ja sitten se haihdutetaan kuiviin. Saatu öljyinen jäännös muunnetaan vastaavaksi hydrokloridiksi etanolilla, joka sisältää kuivaa vetykloridikaasua. Saadaan aiottu yhdiste.

Sulamispiste: 216 - 218°C (metanoli).

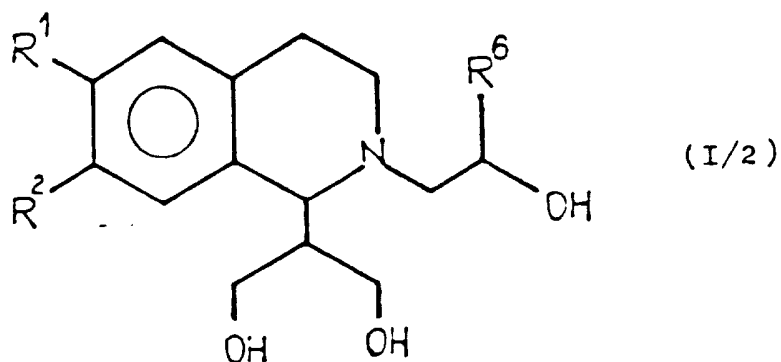
Saanto: 78%.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{26}ClNO_5$ (347,84):

laskettu: C 55,24%, H 7,54%, N 4,03%;

löydetty: C 55,20%, H 8,00%, N 3,85%.

Taulukossa 2 esitetyt kaavan (I/2) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa vastaavalla tavalla.



Taulukko 2

Kaavan (I/2) mukaiset 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(β -hydroksialkyyli)-6,7-dialkoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-HCl-johdannaiset

Esimerkki	R^1	R^2	R^6	Kaava ja molekyyli- paino	Sp. [°C] liuotin	Analyysi laskettu löydetty	Saanto [%]
20	CH_3O	CH_3	CH_3	$C_{17}H_{28}ClNO_5$ 361,87	192-194 metanoli	C: 56,43 H: 7,80 N: 3,87	50,08 8,16 3,64 92
21	C_2H_5O	CH_3	CH_3	$C_{19}H_{32}ClNO_5$ 389,92	144-147 asetoni/ eetteri	C: 58,53 H: 8,27 N: 3,59	58,51 8,06 3,27 85
22	CH_3O	C_2H_5	C_2H_5	$C_{18}H_{30}ClNO_5$ 375,90	203-205 asetoni/ eetteri	C: 57,52 H: 8,04 N: 3,73	58,04 7,91 4,10 95
23	C_2H_5O	C_2H_5	C_2H_5	$C_{20}H_{34}ClNO_5$ 403,95	131-134 etanoli/ eetteri	C: 59,47 H: 8,48 N: 3,47	59,56 8,58 3,70 90
24	CH_3O	CH_3	C_6H_5	$C_{22}H_{30}ClNO_5$ 423,94	198-201 asetoni/ eetteri	C: 62,33 H: 7,13 N: 3,30	62,54 7,04 3,59 80

Esimerkki 25

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-karboetoksi-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin valmistus

Liuokseen, jossa on 0,01 moolia (2,67 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä lisätään 0,01 moolia (0,84 g) natriumbikarbonaattia ja 0,01 moolia kloorihiilihapoetyyliesteriä. Seosta keitetään tunnin ajan sekoittaen. Jäähdytymisen jälkeen liuos uutetaan eetterillä. Uute kuivataan natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan 10 - 20 ml:aan ja jäähdytetään. Aiottu tuote saadaan kiteisessä muodossa.

Sulamispiste: 103 - 105°C (etyyliasetatti).

Saanto: 89%.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{25}NO_6$ (336,38):

laskettu: C 60,16%, H 7,34%, N 4,13%;

löydetty: C 60,57%, H 7,02%, N 4,20%.

Esimerkki 26

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-[N'-fenyylikarbamoyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin valmistus

Liuokseen, jossa on 0,01 moolia (2,7 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä 30 ml:ssa absoluuttista bentseeniä lisätään 0,01 moolia (0,3 g) fenyyliisosyanaattia ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 30 - 60 minuuttia. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, saostuneet kiteet suodatetaan pois, pestään eetterillä ja kiteytetään. Saadaan aiottu yhdiste, jonka sulamispiste on 191 - 192°C (etyyliasetatti). Saanto: 91%.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{26}N_2O_5$ (386,45):

laskettu: C 65,27%, H 6,78%, N 7,24%;

löydetty: C 65,39%, H 6,78%, N 7,52%.

Taulukossa 3 esitettyt kaavan (I/1), mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa vastaavalla tavalla. On huomattava, että reaktio tapahtuu kvantitatiivisesti myös huoneenlämpötilassa, mutta reaktioajasta tulee huomattavasti pidempi (2 - 3 päivää).

Taulukko 3

Kaavan (I/1) mukaiset yhdisteet

Esimerkki	$R^1 = R^2$	R^4	Kaava ja molekyyli- paino	X	Sp. [°C] liuotin	Analyysi laskettu löydetty	Saanto [%]
27	CH_3O	$NH-C_2H_5$	$C_{17}H_{26}N_2O_4S$ 354,47	S	134-135 EtOAc	C: 57,59 H: 7,39 N: 7,90	57,98 8,09 8,47
28	C_2H_5O	$NH-C_2H_5$	$C_{19}H_{30}N_2O_4S$ 382,52	S	118-120 etanoli/ eetteri	C: 59,65 H: 7,90 N: 7,32	58,27 8,27 7,37
29	CH_3O	$NH-C_6H_5$	$C_{21}H_{26}N_2O_4S$ 402,51	S	158-160 EtOAc	C: 62,66 H: 6,51 N: 6,96	62,28 6,92 6,81
30	C_2H_5O	$NH-C_6H_5$	$C_{23}H_{30}N_2O_4S$ 430,56	S	159-161 etanoli	C: 64,16 H: 7,02 N: 6,51	64,53 7,64 6,54

Taulukko 3

(jatkuu)

Esimerkki	$R^1 = R^2$	R^4	Kaava ja molekyyli- paino	X	Sp. [°C] liuotin	Analyysi laskettu löydetty	Saanto [%]
31	CH_3O	$NH-C_6H_{11}$	$C_{21}H_{32}N_2O_5$ 392,49	O	183-185 EtOAc	C: 64,26 H: 8,26 N: 6,86	63,88 8,12 6,70
32	CH_3O	$NH-C_6H_{11}$	$C_{21}H_{32}N_2O_4S$ 408,56	S	157-158 EtOAc	C: 61,74 H: 7,90 N: 6,86	61,36 8,11 6,70
33	C_2H_5O	$NH-C_6H_{11}$	$C_{23}H_{36}N_2O_4S$ 436,61	S	148-150 bentseeni	C: 63,27 H: 8,31 N: 6,42	63,78 8,52 6,46

Esimerkki 34

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-metyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridin valmistus

0,01 moolia (3,39 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(etoksikarbonyyli)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä keitetään 3,5 g:n kanssa litium-tetrahydroalumiinatti(III):a absoluuttisessa tetrahydrofuraanissa 3 tuntia. Viimeistelemällä reaktioseos edellä olevissa esimerkeissä esitetyllä tavalla ja käsittelemällä saatu yhdiste 20%:sella absoluuttisella etanolisella vetykloridiliuoksella saadaan aiottu yhdiste 35%:n saannolla. Sulamispiste: 198 - 200°C (etanoli/eetteri).

Tuotteen spektriarvot ovat identtiset esimerkissä 3 saatujen yhdisteiden arvojen kanssa.

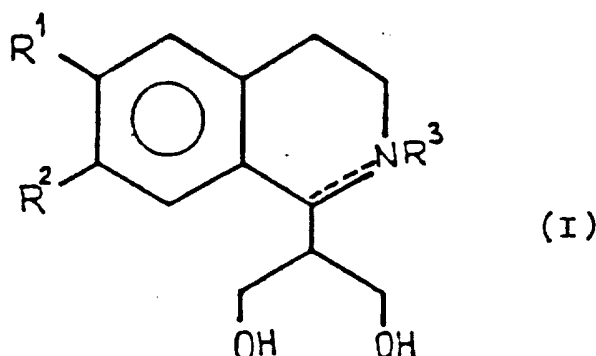
Esimerkki 35

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-N-tiokarboksamidin valmistus

0,01 moolia (2,67 g) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä suspendoidaan 10 ml:aan vettä, ja suspensioon lisätään 0,012 moolia (1,16 g) kaliumtiosyanaattia. Seosta keitetään 6 tuntia. Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen saatu aine uutetaan neljällä 50 ml:n annoksella etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan. Saadun öljyisen tuotteen triturointi tuottaa aiotun yhdisteen kiteisessä muodossa ja sen sulamispiste on 146 - 148°C (etanoli). Saanto: 39%.

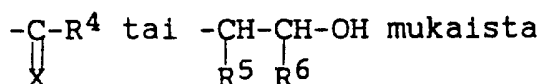
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan (I)



mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten N-substituoidun bis(hydroksimetyyli)-metyyli-iso-kinoliini-johdannaisen ja sen suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät alkoksia, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, katkoviiva on valinnainen kaksoissidos 1,2-asemassa,

R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1 - 4 hiiliatomia alkyylilosassa sisältävä fenyylialkyyli tai - jos 1,2-asemassa esiintyy yksinkertainen sidos - se merkitsee kaavan



ryhmää, jossa

X on happi, jos

R^4 on 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, hydroksyyli tai C_{1-4} -alkyyli-, nitro- tai C_{1-4} -alkoksiryhmällä tai halogeeniatomilla substituoitu fenyyli, tai

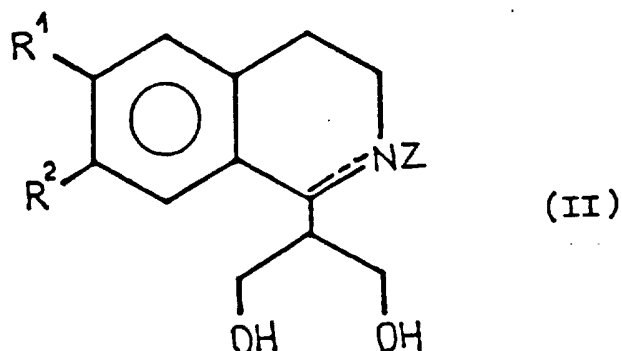
X on happi tai rikki, jos

R^4 on $-\text{NH}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli-, $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ -sykloalkyyli-, $-\text{NH}$ -fenyyli- tai $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli-fenyyli-ryhmä, ja

R^5 ja R^6 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylia tai fenyyliä, edellyttäen, että vähintään toinen niistä on muu kuin fenyyli,

t u n n e t t u siitä, että

a) N-alkyloidaan tai N-aralkyloidaan kaavan (II)



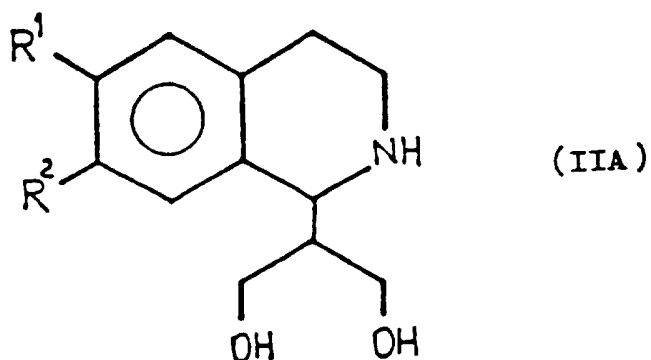
mukainen bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliini-johdannainen, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja katkoviiva merkitsevät samaa kuin yllä ja

Z on vety tai yksinkertainen elektronipari, ja haluttaessa hydrataan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa on kaksoissidos 1,2-asemassa, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai 1 - 4 hiiliatomia alkyylilosassa sisältävä fenyylialkyyli,

ja R^1 , R^2 ja katkoviiva merkitsevät samaa kuin yllä, tai

b) saatetaan kaavan (IIA)



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan

b₁) sopivan happo-(tiohappo)-halidin tai -anhydridin kanssa asyloitujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^3 on $\begin{array}{c} \text{---C---R}^4\text{---} \\ | \\ \text{X} \end{array}$ -ryhmä, jossa R^4 ja X merkitsevät samaa kuin yllä,

R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja 1,2-asemassa esiintyy yksinkertainen sidos, ja haluttaessa pelkistetään saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on $\begin{array}{c} \text{---C---R}^4\text{---} \\ | \\ \text{X} \end{array}$ -ryhmä, jossa X on happi, R^4 on 1 - 5 hiili-

liatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, kompleksi-metallihydridillä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai bentsyyli ja muut substituentit merkitsevät samaa kuin yllä, tai

b₂) kaavan (III)



mukaisen isosyanaatin tai isotiosyanaatin kanssa, jossa kaavassa X merkitsee samaa kuin yllä, ja

R^7 on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, fenyyli, 1 - 4 hiiliatomia alkyylisosassa sisältävä alkyylifenyyli tai alkalimetalli,

kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^3 on $\begin{array}{c} \text{---C---R}^4\text{---} \\ | \\ \text{X} \end{array}$ -ryhmä, jossa

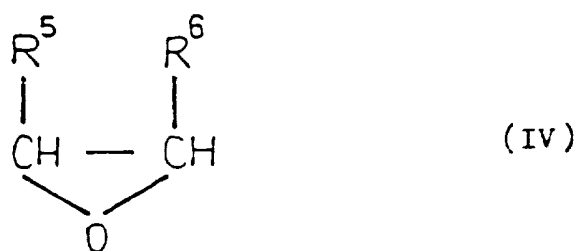
R^4 on ---NH_2 , $\text{---NH-C}_{1-4}\text{---}$ alkyyli, $\text{---NH-C}_{3-6}\text{---}$ sykloalkyyli, ---NH-fenyyli , $\text{---NH-(C}_{1-4}\text{---alkyyli)-fenyyli}$, ja

X on merkitsee samaa kuin yllä,

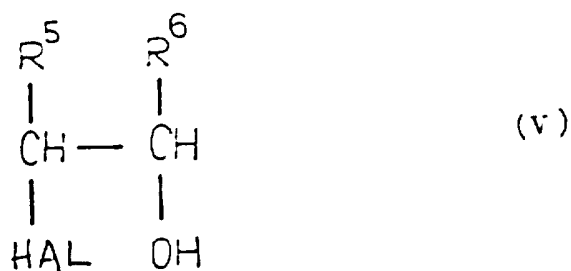
R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja

1,2-asemassa esiintyy yksinkertainen sidos, tai

b₃) kaavan (IV)



mukaisten epoksidien tai kaavan (V)



mukaisten halohydrinien kanssa, joissa kaavoissa R^5 ja R^6 merkitsevät samaa kuin yllä ja Hal on halogeeni, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R^3 on $\begin{array}{c} -CH-CH-OH- \\ | \quad | \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$ -ryhmä

R^5 ja R^6 kuten myös R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, ja haluttaessa jonkin menetelmän a) - b₃) menetelmän mukaisesti valmistetussa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä muunnetaan R^1 ja/tai R^2 ja/tai R^3 joksikin toiseksi R^1 -, R^2 - ja vastaavasti R^3 -ryhmäksi tähteiden R^1 , R^2 ja R^3 määritelmän puitteissa sinänsä tunnetulla tavalla ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste sen suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että menetelmän muunnelmassa a) kaavan (II) mukaisten yhdisteiden alkylointi suoritetaan alkyylihalidilla.

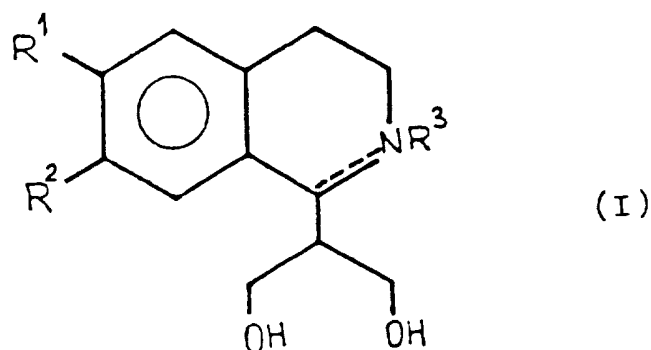
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että menetelmän muunnelmassa a) kaavan (II) mukaisten yhdisteiden alkylointi suoritetaan formaldehydin ja konsentroidun muurahaishapon seoksessa korotetussa lämpötilassa niiden kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa R^3 on metyyliiryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmän muunnelmassa b) kaavan
(IIA) mukaisten yhdisteiden asylointi suoritetaan asyyliklo-
ridilla.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmän muunnelmassa b₁) komplek-
simetallihydridinä käytetään litiumhydridiä tai natriumboro-
hydridiä.

Patentkrav:

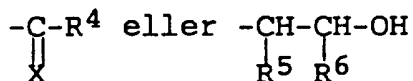
1. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart N-substituerat bis(hydroximetyl)metyl-isokinolin-derivat med formeln (I),



vari

R^1 och R^2 representerar alkoxi med 1 - 6 kolatomer, den streckade linjen är en valbar dubbelbindning i position 1,2,

R^3 är en alkyl med 1 - 6 kolatomer eller en fenyl-alkyl med 1 - 4 kolatomer i sin alkyl-del eller - om det i position 1,2 förekommer en enkel bindning - representerar den en grupp med formel



vari

X är syre om

R^4 är en alkyl med 1 - 5 kolatomer, alkoxi med 1 - 4 kolatomer, hydroxyl eller fenyl som är substituerad med en C_{1-4} -alkyl-, nitro- eller C_{1-4} -alkoxigrupp eller halogenatom, eller

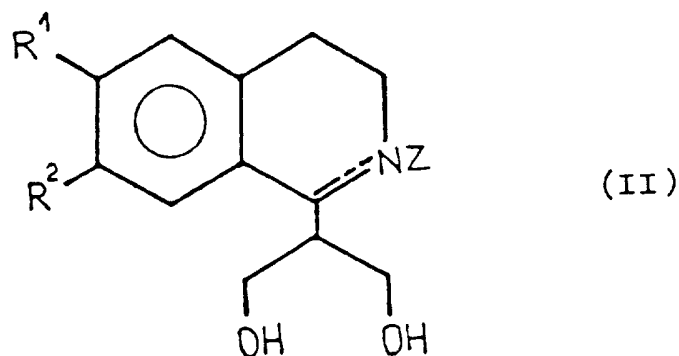
X är syre eller svavel om

R^4 är ---NH_2 -, $\text{---NH-}C_{1-4}$ -alkyl-, $\text{---NH-}C_{3-6}$ -cykloalkyl-, ---NH-fenyl- eller $\text{---NH-}C_{1-4}$ -alkylfenyl-grupp, och

R^5 och R^6 betyder oberoende av varandra väte, en alkyl som innehåller 1 - 4 kolatomer eller fenyl, under förutsättning att åtminstone den ena av dem är annat än fenyl,

och dess salter,
k ä n n e t e c k n a t a v a t t

a) ett bis(hydroximetyl)metyl-isokinolinderivat med formel
(II)



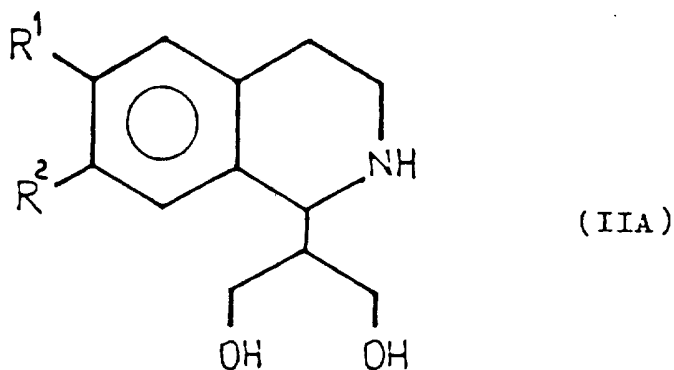
vari R^1 , R^2 och den streckade linjen betyder samma som ovan
och

Z är väte eller ett enkelt elektronpar,
N-alkyleras eller N-aralkyleras och, om så önskas, hydreras
den erhållna föreningen med formel (I), vilken innehåller
en dubbelbindning i position 1,2, för framställning av
föreningar med formeln (I), vari

R^3 är en alkyl med 1 - 6 kolatomer eller en fenyl-
alkyl med 1 - 4 kolatomer i alkylidenen,

och R^1 , R^2 och den streckade linjen betyder samma som ovan,
eller

b) en förening med formel (IIA),



vari R^1 och R^2 betyder samma som ovan omsättes

b₁) med en lämplig syra-(tiosyra)-halid eller -anhydrid för framställning av acylerade föreningar med formel (I),
vari

R³ är en $\begin{array}{c} \text{---C---R}^4\text{---} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$ -grupp, vari R⁴ och X betyder samma som

ovan,

R¹ och R² betyder samma som ovan och

i position 1,2 förekommer en enkel bindning, och,

om så önskas, reduceras den erhållna föreningen med formel (I) vari R³ är $\begin{array}{c} \text{---C---R}^4\text{---} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$ -grupp, vari X är syre, R⁴ är en alkyl

med 1 - 5 kolatomer eller fenyl, R¹ och R² betyder samma som ovan, med en komplex metallhydrid för framställning av föreningar med formel (I), vari R³ är en alkyl med 1 - 6 kolatomer eller bensyl och de övriga substituenterna betyder samma som ovan, eller

b₂) med en isocyanat eller isotiocyanat med formel (III)



vari X betyder samma som ovan och

R⁷ är en alkyl med 1 - 4 kolatomer, en cykloalkyl med 3 - 6 kolatomer, fenyl, alkylfenyl med 1 - 4 kolatomer i alkyl delen eller en alkalimetall,

för framställning av föreningar med formel (I), vari

R³ är en $\begin{array}{c} \text{---C---R}^4\text{---} \\ \parallel \\ \text{X} \end{array}$ -grupp, vari

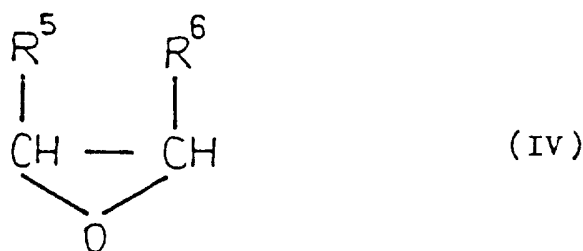
R⁴ är -NH₂, -NH-C₁₋₄-alkyl, -NH-C₃₋₆-cykloalkyl, -NH-fenyl, -NH-(C₁₋₄-alkyl)fenyl, och

X betyder samma som ovan,

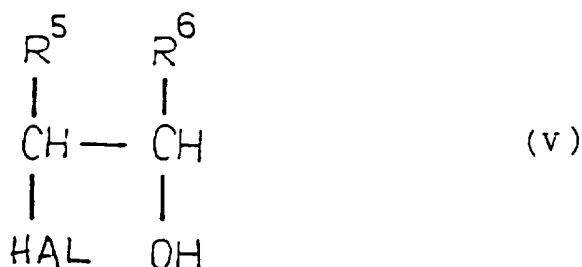
R¹ och R² betyder samma som ovan och i

position 1,2 förekommer en enkel bindning, eller

b₃) med epoxider med formel (IV)



eller med halohydriner med formel (V),



i vilka formler R^5 och R^6 betyder samma som ovan och Hal är halogen, för framställning av föreningar med formel (I), vari

R^3 är en $\begin{array}{c} -CH-CH-OH- \\ | \quad | \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$ grupp

R^5 och R^6 ävensom R^1 och R^2 betyder samma som ovan och, om så önskas, överförs i en förening med formel (I) som framställt enligt något av förfarandena a) - b₃) R^1 och/eller R^2 och/eller R^3 till en annan grupp R^1 , R^2 respektive R^3 inom ramen för definitionen av resterna R^1 , R^2 och R^3 på 1 och för sig känt sätt och/eller, om så önskas, överförs den erhållna föreningen med formel (I) till dess salt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av att i processvariant a) utförs alkyleringen av föreningarna med formel (II) med en alkylhalid.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av att i förfarandevariant a) utförs alkyleringen av föreningarna med formel (II) med en blandning av formaldehyd och koncentrerad myrsyra vid förhöjd temperatur för att ge föreningar med formel (I), vari R^3 är en metylgrupp.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av att i förfarandevariant b) utförs acy-
leringen av föreningarna med formel (IIA) medelst acyl-
klorid.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av att i förfarandevariant bl) används såsom
komplex metallhydrid litiumhydrid eller natriumborohydrid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 199 775 (12 p 1/20).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ruotsi-Sverige(SE) 211 832
(C 07 d 35/10). Saksan demokraattinen tasavalta-Tyska demokratiska
republiken(DD) 121 321 (C 07 d 35/10).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Chemische Berichte, 102, 1969,
p. 915-925.