(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 891582 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 891582

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D217/04
C07D217/12
C07D223/16
C07D405/04
C07D409/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.04.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.04.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.10.1989**

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

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

05.04.1988 GB 8807922

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,** 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Takasugi, Hisashi,** Japan, JAPANI, (JP)
2 • **Kuno, Atsushi,** Japan, JAPANI, (JP)
3 • **Ohkubo, Mitsuru,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Bisyklinen amiiniyhdiste ja menetelmä sen valmistamiseksi
Bicyklisk aminderivat och förfarande för dess framställning

Bisyklinen amiiniyhdiste ja sen valmistusmenetelmä. - Bicyklisk aminderivat och förfarande för dess framställning.

Esillä olevan keksinnön kohteena on uusi bisyklinen amiiniyhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Tarkemmin sanoen sen kohteena on uusi bisyklinen amiiniyhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jolla yhdisteellä on N-metyyli-D-aspartaatti (kiihottava aminohappo)-reseptorin antagonisti ja joka on hyödyllinen antikonvulsanttina ja lääkeaineena, jolla hoidetaan esimerkiksi aivoiskemian aiheuttamaa viivästynyttä hermokuolemaa, esimerkiksi sydänpysähdyksen tapauksessa, tämän yhdisteen valmistusmenetelmä, tätä yhdistettä sisältävä farmaseuttinen seos ja tämän käyttö lääkeaineena hoidettaessa ihmisellä tai eläimellä kouristusta tai viväästynyttä hermokuolemaa.

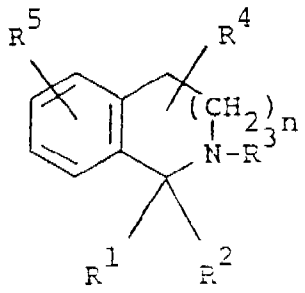
Esillä olevan keksinnön eräänä tavoitteena on siten tuoda esiin uusi bisyklinen amiiniyhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka yhdiste on edellä mainitulla tavalla hyödyllinen.

Esillä olevan keksinnön toisena tavoitteena on tuoda esiin uuden bisyklisen amiiniyhdisteen ja sen suolan valmistusmenetelmä.

Esillä olevan keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin farmaseuttinen seos, joka sisältää aktiivisena ainesosana mainittua bisyklistä amiiniyhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Esillä olevan keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin bisyklisen amiiniyhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö lääkeaineena hoidettaessa ihmisellä tai eläimellä kouristusta ja viivästynyttä hermokuolemaa.

Esillä olevan keksinnön tavoitteena oleva bisyklinen amiiniyhdiste on uusi, ja se voidaan esittää seuraavalla yleiskaavalla (I).



(I)

jossa R^1 on alempi alkyyli

R^2 on aryyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, syklo(alempi)alkyyli tai heterosyklinen ryhmä,

R^3 on vety, alempi alkyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, alempi alkenyyli, tai asyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti,

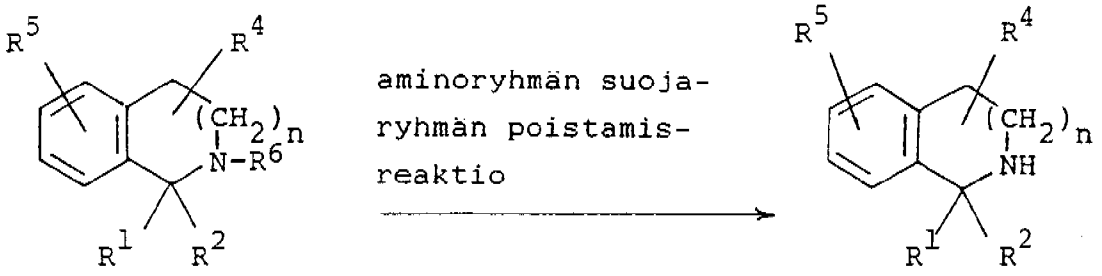
R^4 on vety, alempi alkyyli tai hydroksi(alempi)alkyyli,

R^5 on vety, alempi alkyyli, halogeeni tai suojattu amino, ja

n on kokonaisluku 1 tai 2.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti voidaan uusi bisyklinen amiiniyhdiste (I) valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

Menetelmä 1



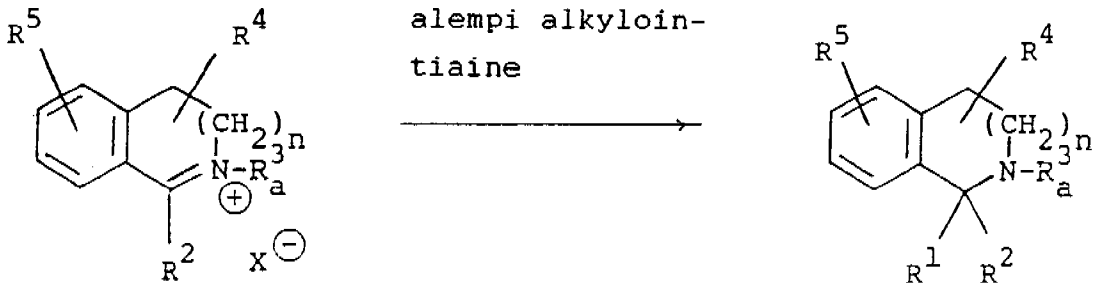
(II)

tai sen suola

(Ia)

tai sen suola

Menetelmä 2



(III)

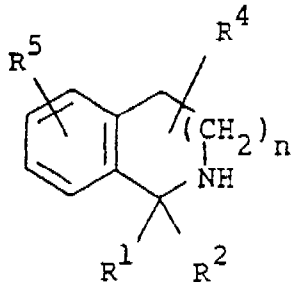
tai sen suola

suola

(Ib)

tai sen

Menetelmä 3

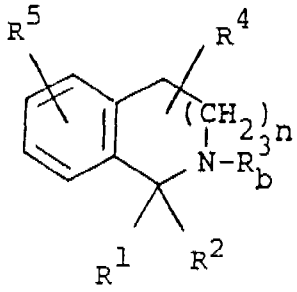


(Ia)

tai sen suola

R_b^3-Y (IV)

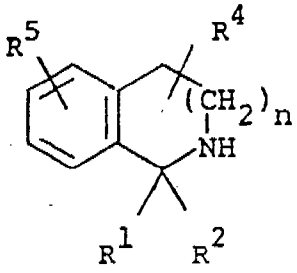
tai sen suola



(Ic)

tai sen suola

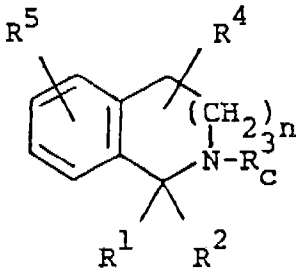
Menetelmä 4



(Ia)

tai sen suola

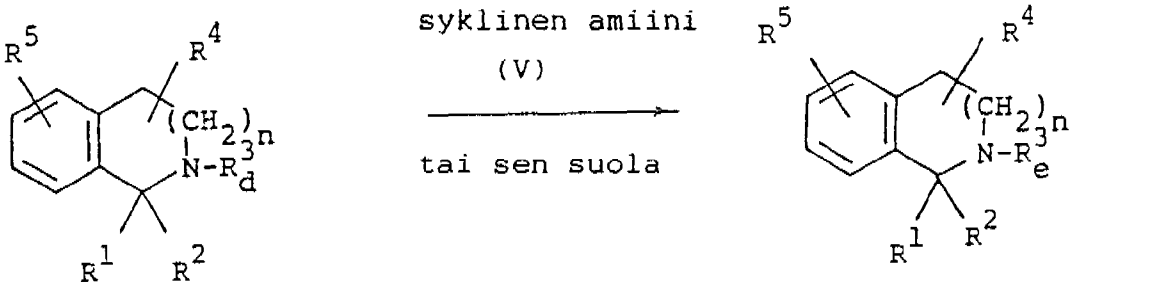
asyylin, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, liittämisreaktio



(Id)

tai sen suola

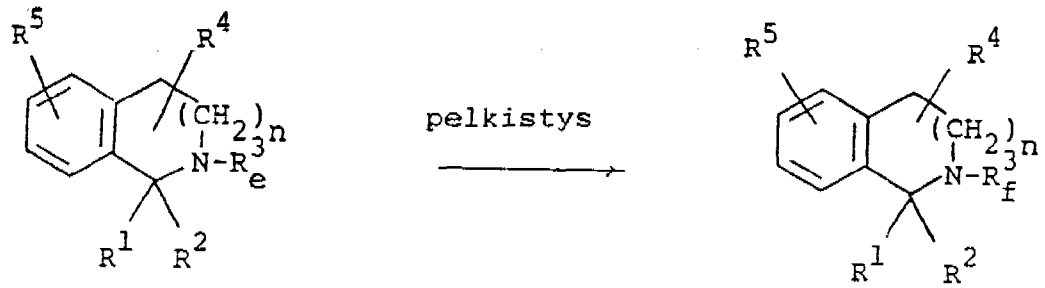
Menetelmä 5



(Ie) (If)

tai sen suola tai sen suola

Menetelmä 6



(If) (Ig)

tai sen suola tai sen suola

joissa R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,

R_f^3 on alempi alkyyli, jossa voi olla yksi tai useampi

sopiva substituentti, alempi alkenyyli, tai asyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti,

R^3 on alempi alkyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, tai alempi alkenyyli,

R^4 on asyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti,

R^5 on alempi alkanoyyli, jossa on halogeeni,

R^6 on alempi alkanoyyli, jossa on syklinen amino,

R^7 on alempi alkyyli, jossa on syklinen amino,

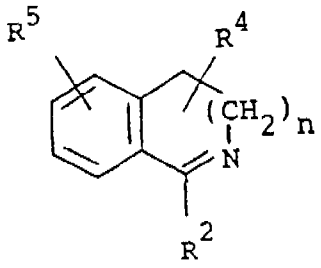
R^8 on aminoryhmän suojaryhmä,

$X^\ominus$ on anioni, ja

Y on poistuva ryhmä.

Näissä menetelmissä käytettävät lähtöyhdisteet (II) ja (III) ovat uusia, ja ne voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

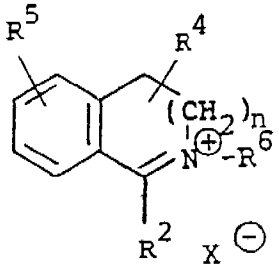
<u>Lähtöyhdisteen (II) valmistusmenetelmä</u>



(VI)
tai sen suola

aminoryhmän suojaryhmän liittämisreaktio

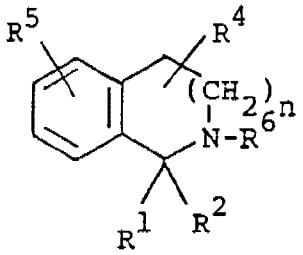
<u>Vaihe A</u>



(VII)

alempi alkylointiaine

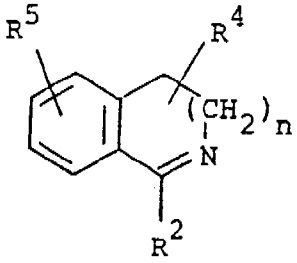
Vaihe B



(II)

tai sen suola

Lähtöyhdisteen (III) valmistusmenetelmä



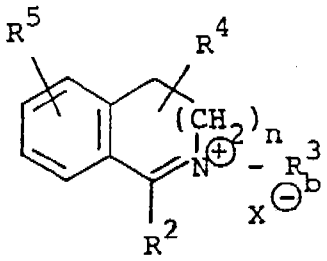
(VI)

tai sen suola

R_b^3 - Y (IV)

tai sen suola

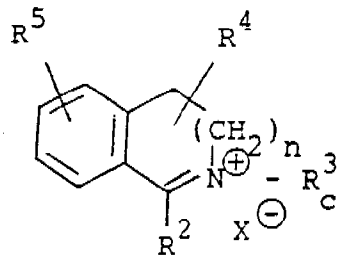
Vaihe C



(IIIa)

tai sen suola

asyylin, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, liittämisreaktio



Vaihe D

(IIIb)

tai sen suola

jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, $X^\ominus$ ja Y tarkoittavat kukin samaa kuin edellä.

Kohdeyhdisteet (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), Ie), If), (Ig) ja lähtöyhdiste (II) käsittävät stereoisomeerit johtuen siitä, että niissä on asymmetrinen hiili. Myös nämä stereomeerit sisältyvät esillä olevan keksinnön piiriin.

Kohdeyhdisteen (I) sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on tavanomainen toksiton suola. Näihin voivat kuulua happoadditiosuola, kuten orgaanisen hapon suola (esimerkiksi asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, formaatti, tolueenisulfonaatti jne.), epäorgaanisen hapon suola (esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, sulfaatti, fosfaatti jne.), suola aminohapon (esiemrkiksi arginiini, asparagiinihappo, glutamiinihappo jne.) kanssa tai vastaava.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti esillä olevan keksinnön piiriin kuuluvia eri määritelmiä, joita esillä

olevassa julkaisussa on käytetty.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia, ellei toisin ole mainittu.

Sopiva "alempi alkyyli" voi olla suora tai haarautunut kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, tert-butyyli, pentyyli, heksyyli tai vastaava, joista suositeltu voi olla (C_1-C_4)alkyyli ja kaikkein suositelluin voi olla metyyli ja etyyli.

Sopiva esimerkiksi nimityksestä "sopiva substituentti (substituentit)" termissä "alempi alkyyli, jossa voi olla yksi tai useampi substituentti " voi olla aryyli (esim. fenyyli, naftyyli, pentalenyyli, indenyyli jne), syklinen amino kuten 5- tai 6-jäseninen ryhmä, jossa on vähintään yksi typpiatomi (esim.1-pyrrolidinyyli, 1-imidatsolidinyyli, 1-pyrrolinyyli, piperidino, 1-piperatsinyyli, morfolino jne) ja vastaava. Sopiva "alempi alkyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti", voi olla edellä mainittu alempi alkyyli, jossa voi olla yksi tai useampi (mieluummin 1 - 3) edellä mainittu sopiva substituentti, joista hyvänä pidetty voi olla alempi alkyyli, alempi alkyyli, jossa on aryyli, ja alempi alkyyli, jossa on syklinen amino, vieläkin suositellumpi voi olla alempi alkyyli, alempi alkyyli, jossa voi olla fenyyli, ja alempi alkyyli, jossa on 6-jäseninen syklinen amino, paljon vieläkin parempana pidetty (C_1-C_4)alkyyli, (C_1-C_4)alkyyli, jossa voi olla fenyyli ja (C_1-C_4)alkyyli, jossa voi olla piperidino, ja kaikkein parhaimpana pidetty voi olla metyyli, etyyli, fenetyyli ja 2-piperidinoetyyli.

Sopiva "aryyli" nimityksessä "aryyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti" voi olla fenyyli, naftyylipentalenyyli, indenyyli ja vastaava, ja sopiva esimerkiksi nimityksestä "sopiva substituentti(substituentit)" tässä

ryhmässä voi olla edellä mainittu alempi alkyyli, alempi alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, t-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi jne), halogeeni (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi) ja vastaava.

Suositeltu "aryyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti" voi olla fenyyli, jossa voi olla 1 - 3 sopivaa substituenttia valittuna ryhmästä, johon kuuluvat alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni, vieläkin suositellumpi voi olla fenyyli, fenyyli, jossa voi olla alempi alkyyli (esim. o-tolyyli, m-tolyyli, p-tolyyli, 2-etyylifenyyli, 3-propyylifenyyli, 4-butyylifenyyli, 3-t-butyylifenyyli, 4-pentyylifenyyli, 2-heksyylifenyyli jne), fenyyli, jossa on alempi alkoksi (esim. 2-metoksifenyyli, 4-metoksifenyyli, 3-etoksifenyyli, 4-propoksifenyyli, 2-butoksifenyyli, 3-t-butoksifenyyli, 2-pentyylioksifenyyli, 4-heksyylioksifenyyli jne) ja fenyyli, jossa on (esim. 2-fluorifenyyli, 3-fluorifenyyli, 4-fluorifenyyli, 2-kloorifenyyli, 3-kloorifenyyli, 4-kloorifenyyli, 2-bromifenyyli, 4-jodifenyyli jne) ja kaikkein suositelluin voi olla fenyyli, p-tolyyli, 4-metoksifenyyli, 3-fluorifenyyli, 4-fluorifenyyli, 2-kloorifenyyli, 3-kloorifenyyli ja 4-kloorifenyyli.

Sopiva "syklo(alempi)alkyyli" voi olla syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli, joista suositeltu voi olla syklo(C_4-C_6)alkyyli, ja vieläkin suositellumpi voi olla sykloheksyyli.

Sopiva "heterosyklinen ryhmä" voi olla tavanomainen ryhmä, jossa on vähintään yksi heteroatomi, kuten happi, rikki, typpi tai vastaava, ja näistä sopiva esimerkki voi olla tyydyttämätön 5- tai 6-jäseninen ryhmä, jossa on 1 - 3 heteroatomia, kuten furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, dioksolyyli (esim. 1,3-dioksolyyli jne), ditiolyyli (esim. 1,3-ditiolyyli jne), 1,2-oksatiolyyli (esim.

3H-1,2-oksatiolyyli jne), pyratsolyyli, 2,3-dihydrofuryyli, 2,3-dihydrotienyyli, pyrrolinyyli, 4,5-dihydrotiatsolyyli, tiadiatsolyyli (esim. 1,2,4-tiadiatsolyyli jne), pyranyyli (esim. 2H-pyranyyli jne], tiinyyli (esim. 4H-tiinyyli jne), pyridyyli, 1,3-oksatiinyyli (esim. 4H-1,3-oksatiinyyli jne), 1,4-dioksinyyli, 1,3-ditiinyyli (esim. 6H-1,3-ditiinyyli jne), 1,3-oksatsinyyli (esim. 6H-1,3-oksatsinyyli jne), 1,4-tiatsinyyli (esim. 2H-1,4-tiatsinyyli jne), pyrimidinyyli, 1,2,5-tiadiatsinyyli (esim. 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli jne) tai vastaava;

tyydytetty 5- tai 6-jäseninen ryhmä, jossa on 1 -3 heteroatomia, kuten oksolanyyli, tiolanyyli, pyrrolidinyyli, tiatsolidinyyli (esim. 1,3-tiatsolidinyyli jne), oksatiolanyyli (esim. 1,2-oksatiolanyyli jne), isoksatsolidinyyli, 1,3-dioksolanyyli, 1,3-ditiolanyyli, 1,3,4-dioksatiolanyyli, oksanyyli, dioksanyyli (esim. 1,4-dioksanyyli jne), ditianyyli (esim. 1,3-ditianyyli jne), 1,3,5-oksaditianyyli, piperidyyli, piperatsinyyli, perhydro-1,4-tiatsinyyli, perhydro-1,3-oksatsinyyli, perhydro-1,2,5-tiadiatsinyyli tai vastaava; ja vastaava, joista suositeltu voi olla tyydyttämätön 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1 -3 happi- tai rikkiatomia, vieläkin suositellumpi voi olla tyydyttämätön 5-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 2 happi- tai rikkiatomia, ja kaikkein suositelluin voi olla furyyli ja tienyyli.

Sopiva "alempi alkenyyli" voi olla suora tai haarautunut ryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, kuten vinyyli, allyyli, isopropenyyli, 2-butenyyli, 4-pentenyyli, 1-heksenyyli tai vastaava, joista suositeltu voi olla (C_2-C_4)alkenyyli ja kaikkein suoitelluin voi olla olla allyyli.

Sopiva "asyyli" voi olla alempi alkanoyyli (esim. formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli, valeryyli, pivaloyyli,

heksanoyyli jne), alempi alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli jne) ja vastaava, ja mainitussa "asyylissä" voi olla yksi tai useampi (mieluummin 1 - 3) sopiva substituentti kuten edellä mainittu halogeeni, edellä mainittu syklinen amino tai vastaava.

Suositeltu "asyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti" voi olla alempi alkanoyyli, alempi alkanoyyli, jossa on halogeeni, alempi alkanoyyli, jossa on syklinen amino, vieläkin suositellumpi voi olla alempi alkanoyyli, jossa on halogeeni, ja alempi alkanoyyli, jossa on 6-jäseninen syklinen amino, vieläkin paljon suositellumpi voi olla (C_2-C_4)alkanoyyli, jossa on halogeeni, ja (C_2-C_4)alkanoyyli, jossa on piperidino, ja kaikkein suositelluin voi olla 2-klooriasetyyli ja 2-piperidinoasetyyli.

Sopiva "hydroksi(alempi)alkyyli" voi olla hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, 2-hydroksipropyyli, 1-hydroksibutyyli, 1-hydroksimetyyli-1-metyylietyyli, 3-hydroksipentyyli, 6-hydroksiheksyyli, joista suositeltu voi olla hydroksi(C_1-C_4)alkyyli ja vieläkin suositellumpi voi olla hydroksimetyyli. Sopiva "suojattu amino" voi olla aminoryhmä, joka on suojattu tavanomaisella aminoryhmän suojaryhmällä kuten edellä mainitulla ar(alempi)alkyylillä, edellä mainitulla asyylillä tai vastaavalla, joista suositeltu voi olla alempialkoksikarbonyyliamino (esim. metoksikarbonyyliamino, etoksikarbonyyliamino, propoksikarbonyyliamino, butoksikarbonyyliamino, t-butoksikarbonyyliamino, pentyylioksikarbonyyliamino, heksyylioksikarbonyyliamino jne), vieläkin suositellumpi voi olla (C_1-C_4)alkoksikarbonyyliamino ja kaikkein parhain voi olla etoksikarbonyyliamino.

Sopiva "aminoryhmän suojaryhmä" voi olla tällä alalla

tavanomaisesti käytetty ryhmä ja se voi olla esimerkiksi ar(alempi)alkyyli kuten fenyyli(alempi)alkyyli (esim. bentsyyli, fenetyyli jne), difenyyli(alempi)alkyyli (esim. bentshydryyli jne), trifenyyli(alempi)alkyyli (esim. trityyli jne) tai vastaava, joissa kussakin voi olla edellä mainittu alempi alkoksi; ja vastaava, joista suositeltu voi olla fenyyli(alempi)alkyyli, jossa voi olla alempi alkoksi, vieläkin suositellumpi voi olla fenyyli(C_1-C_4)alkyyli, jossa voi olla (C_1-C_4)alkoksi, ja kaikkein parhain one voi olla bentsyyli ja 4-metoksibentsyyli.

Sopiva "anioni" voi olla formaatti, asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, halogeeni-anioni (esim. kloridi, bromidi, jodidi), sulfaatti, fosfaatti tai vastaava.

Sopiva "poistuva ryhmä" voi olla edellä mainittu halogeeni, asyylioksi kuten alempi alkanoyylioksi (esim. asetoksi jne), sulfonyylioksi (esim. mesyylioksi, tosyylioksi jne) tai vastaava.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti menetelmiä, joilla valmistetaan käsillä olevan keksinnön mukaisia kohdeyhdisteitä (I).

Menetelmä 1

Yhdiste (Ia) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (II) tai sen suolasta aminoryhmä.

Yhdisteiden (Ia) ja (II) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä, hapettamalla tai vastaavalla.

Hydrolyysi suoritetaan mieluummin emäksen tai hapon, mukaanlukien Lewisin hapon, läsnäollessa. Sopiva emäs voi olla epäorgaaninen emäs ja orgaaninen emäs kuten alkalimetalli [esim. natrium, kalium jne], maa-alkalimetalli [esim. magnesium, kalsium jne], niiden hydroksidi tai karbonaatti tai bikarbonaatti, trialkyyliamiini [esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne], pikoliini, 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani, 1,8-diatsabisyklo-[5.4.0]undek-7-eeni tai vastaava.

Sopiva happo voi olla orgaaninen happo [esim. muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trikloorietikkahappo, trifluori-etikkahappo jne] ja epäorgaaninen happo [esim. suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, kloori, bromivety jne]. Poistaminen Lewisin hapon kuten trihalogeenietikkahapon [esim. trikloori-etikkahappo, trifluorietikkahappo jne] tai vastaavan avulla suoritetaan mieluummin kationisiepparien [esim. anisoli, fenoli jne] läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa kuten vedessä, alkoholissa [esim. metanoli, etanoli jne], metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, niiden seoksessa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Liuotti-mena voidaan käyttää myös nestemäistä emästä tai happoa. Reak-tiolämpötila ei ole kriittinen, ja reaktio suoritetaan tavalli-sesti jäähdyttäen - lämmittäen.

Eliminointireaktiossa sovellettava pelkistämismenetelmä voi olla kemiallinen pelkistäminen tai katalyyttinen pelkistäminen.

Sopivia kemiallisessa pelkistämisessä käytettäviä pelkistimiä ovat metallin [esim. tina, sinkki, rauta jne] tai metalliyh-disteen [esim. kromikloridi, kromiasetaatti jne] ja orgaanisen hapon tai epäorgaanisen hapon [esim. muurahaishappo, etikka-happo, propionihappo, trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfoni-

happo, suolahappo, bromivetyhappo jne] yhdistelmä.

Sopivia katalyyttisessä pelkistämisessä käytettäviä katalyyttejä ovat tavanomaiset katalyytit, kuten platinakatalyytit [esim. platinalevy, sienimäinen platina, platinamusta, kolloidaalinen platina, platinaoksidi, platinalanka jne], palladiumkatalyytit [esim. sienimäinen palladium, palladiummusta, palladiumoksidi, palladium/hiili, kolloidaalinen palladium, palladium/bariumsulfaatti, palladium/bariumkarbonaatti jne], nikkelikatalyytit [esim. pelkistetty nikkeli, nikkelioksidi, Raney-nikkeli jne], kobolttikatalyytit [esim. pelkistetty koboltti, Raney-koboltti jne], rautakatalyytit [esim. pelkistetty rauta, Raney-rauta jne], kuparikatalyytit [esim. pelkistetty kupari, Raney-kupari, Ullman-kupari jne] ja vastaava.

Pelkistäminen suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, N,N-dimetyyli-formamidissa tai niiden seoksessa. Lisäksi siinä tapauksessa, että edellä mainitut, kemiallisessa pelkistämisessä käytettävät hapot ovat nestemäisiä, myös niitä voidaan käyttää liuottimena. Lisäksi katalyyttisessä pelkistämisessä käytettävä liuotin voi olla edellä mainittu liuotin ja muu tavanomainen liuotin kuten dietyylieetteri, dioksaanin, tetrahydrofuraani, etikkahappo jne tai niiden seos.

Tämän pelkistämisen reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - lämmittäen.

Eliminointireaktioon sovellettava hapetusmenetelmä voi olla hapettaminen käyttämällä heptinta, kuten seriumyhdistettä (esimerkiksi seriumammoniumnitraattia jne.) tai vastaavaa.

Hapettaminen suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa

liuottimessa, kuten vedessä, alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli jne.), asetonitriilissä tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Tämän hapettamisen reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - lämmittäen.

Menetelmä 2

Yhdiste (Ib) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (III) tai sen suola reagoimaan alempialkylointiaineen kanssa.

Yhdisteiden (Ib) ja (III) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Sopivia esimerkkejä alempialkylointiaineista voi olla nk. Grignard'in tyyppinen reagenssi, jolla on kaava: R^1MgY (jossa R^1 on alempi alkyyli ja Y on halogeeni, joista kumpikin on selitetty edellä (esimerkiksi metyylimagnesiumbromidi, etyylimagnesiumbromidi, propyylimagnesiumjodidi jne.), metalloitu alempi alkyyli (esimerkiksi metyylilitium, etyylilitium jne.) tai vastaava.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Se suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - kuumentaen.

Menetelmä 3

Yhdiste (Ic) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ia) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (IV) tai sen

suolan kanssa.

Yhdisteiden (Ic) ja (IV) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, kuten vedessä, fosfaattipuskurissa, asetonissa, kloroformissa, asetonitriilissä, nitrobentseenissä, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, formamidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, metanolissa, etanolissa, dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, dimetyylisulfoksidissa, tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, mieluummin liuottimissa, jotka ovat voimakkaasti polaarisia. Näistä liuottimista voidaan hydrofiilisiä liuottimia käyttää seoksena veden kanssa. Kun yhdiste (IV) on nestemäinen, myös sitä voidaan käyttää liuottimena.

Reaktio suoritetaan mieluummin emäksen, esimerkiksi epäorgaanisen emäksen, kuten alkalimetallihydridin (esimerkiksi natriumhydridi jne.), alkalimetallihydroksidin, alkalimetallikarbonaatin, alkalimetallibikarbonaatin, orgaanisen emäksen, kuten trialkyyliamiinin ja vastaavan läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti huoneen lämpötilassa, lämmittäen tai kuumentaen.

Käsillä oleva reaktio suoritetaan mieluummin alkalimetallihalogenidin (esimerkiksi natriumjodidi, kaliumjodidi jne.), alkalimetallitiosyanaatin (esimerkiksi natriumtiosyanaatti, kaliumtiosyanaatti jne.) tai vastaavan läsnäollessa.

Menetelmä 4

Yhdiste (Id) tai sen suola voidaan valmistaa liittämällä yhdisteeseen (Ia) tai sen suolaan asyyli, jossa voi olla yksi

tai useampi sopiva substituentti.

Yhdisteen (Id) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä liittämisreaktio voidaan suorittaa saattamalla yhdiste (Ia) tai sen suola reagoimaan liitettävää asyyliryhmää vastaavan hapon tai sen karboksiryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Sopiviin karboksiryhmän reaktiivisiin johdoksiin voivat kuulua happohalogenidi (esimerkiksi happokloridi jne.), happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja vastaava, joita tällä alalla tavanomaisesti käytetään.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa tai vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa jäähdyttäen - lämmittäen.

Menetelmä 5

Yhdiste (If) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ie) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteiden (Ie), (If) ja (V) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavalla kuin mitä on selitetty menetelmässä 3.

Menetelmä 6

Yhdiste (Ig) tai sen suola voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste (If) tai sen suola.

Yhdisteen (Ig) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tähän pelkistämiseen sopiva pelkistin voi olla litiumalumiini-hydridi, natriumboorihydridi ja vastaava.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuotti-messa, kuten tetarhydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa jäähdyttäen - kuumentaen.

Kun näissä mentelmissä näin saatu yhdiste (I) on raseeminen seos, tämä seos voidaan erottaa tavanomaisella tavalla kummak-sikin stereomeeriksi.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti menetelmiä, joilla valmistetaan esillä olevan keksinnön mukaisia lähtöyhdisteitä (II) ja (III).

Vaihe A

Yhdiste (VII) voidaan valmistaa liittämällä yhdisteeseen (VI) tai sen suolaan aminoryhmän suojaryhmä.

Yhdisteen (VI) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Aminoryhmän suojaryhmän liittämisreaktio tässä vaiheessa

voidaan suorittaa saattamalla yhdiste (VI) tai sen suola reagoimaan sopivan aineen kanssa, joka liittää aminoryhmän suojaryhmän.

Sopivia esimerkkejä mainitusta aineesta voivat olla ar(alempi)alkyylihalogenidi, jossa voi olla edellä mainittu alempi alkoksi, kuten fenyyli(alempi)alkyylihalogenidi, jossa voi olla alempi alkoksi (esim. bentsyylijodidi, 3-metoksibentsyylijodidi, bentsyylibromidi, 4-metoksibentsyylibromidi, fenetyylikloridi jne), difenyyli(alempi)alkyylihalogenidi (esim. bentshydryylikloridi jne), trifenyyli(alempi)alkyylihalogenidi (esim. trityylibromidi jne) tai vastaava.

Tämä liittämisreaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa kuten kloroformissa, asetonitriilissä, nitrobentseenissä, N,N-dimetyyliformamidissa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Se suoritetaan tavallisesti huoneenlämpötilassa, lämmittäen tai kuumentaen.

Vaihe B

Yhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VII) reagoimaan alempialkylointiaineen kanssa.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin mitä on selitetty menetelmässä 2.

Vaihe C

Yhdiste (IIIa) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VI) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (IV) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (IIIa) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin menetelmässä 3.

Vaihe D

Yhdiste (IIIb) tai sen suola voidaan valmistaa liittämällä yhdisteeseen (VI) tai sen suolaan asyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti.

Yhdisteen (IIIb) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin menetelmässä (IV).

Esillä olevan keksinnön kohdeyhdiste, bisyklinen amiini (I), on N-metyyli-D-aspartaattireseptorin antagonisti ja hyödyllinen antikonvulsanttina ja lääkeaineena hoidettaessa viivästynyttä hermokuolemaa, jonka on indusoinut esimerkiksi aivoiskemia, esimerkiksi sydämen pysähtymistapauksessa sydänlihaksen infarktissa.

Seuraavassa on esietty tyypillisiä testituloksia kohdeyhdisteen (I) hyödyllisyyden osoittamiseksi.

Testi 1: Kouristuksen vastainen vaikutus
[I] Testattu yhdiste

1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (esimerkin 1 yhdiste)
1-Sykloheksyyli-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi (esimerkin 18 yhdiste), ja
1-Fenyyli-2-bentsyyli-4,5-dihhydro-3H-2-bentsatsepinium-bromidi (esimerkin 20 yhdiste)

[III] Testimenetelmä

Tähän kokeeseen käytettiin kuuden-seitsemän viikon vanhoja ICR-uroshiiriä (5 hiirtä yhtä ryhmää kohti).

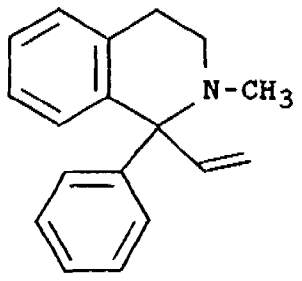
Suolaliuokseen liuotettu testattava yhdiste annettiin kullekin hiirelle intraperitoneaalisesti (annos: 100 mg/kg) (testiryhmä).

Kontrolliryhmälle annettiin vain suolaliuosta. 30 minuutin kuluttua mainitusta antamisesta kuhunkin hiireen injisoitiin N-metyyli-D-aspartaattia (0,32 µg) intraserebroventrikulaarisesti. Jokainen hiiri laitettiin tämän jälkeen muovihäkkiin ja tarkkailtiin 10 minuuttia jotta voitaisiin havaita klooniset ja tooniset kohtaukset.

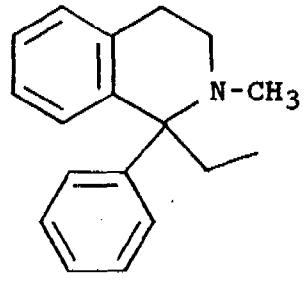
[III] Testin tulokset

Ensimmäisen kohtauksen latenssiaika (sekuntia) (keskiarvo ± standardivirhe) on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Latenssiaika (sekuntia)
Kontrolliryhmä	5,0 ± 0,7
Esimerkki 1	> 600
Esimerkki 18	> 600
Esimerkki 20	> 600
(A)	16
(B)	9



Yhdiste (A)



Yhdiste (B)

Testi 2 : Kouristuksen vastainen vaikutus

[I] Testattu yhdiste

(+)-1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (Esimerkin 4 yhdiste)

[I] Testimenetelmä

Sama kuin Testissä 1 käytetty

[III] Testin tulokset

Ensimmäisen kohtauksen latenssiaika (sekuntia) (keskiarvo ± standardivirhe) on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Latenssiaika (sekuntia)
Kontrolliryhmä	8,4 ± 0,5
Testiryhmä	› 600**

** P ‹ 0,01

Testi 3 : Viivästyneen hermokuoleman vastainen vaikutus

[I] Testattu yhdiste

1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (Esimerkin 1 yhdiste)

[II] Testimenetelmä

Vaikutus iskemian indusoimaan viivästyneeseen aivoturson hermorappeutumiseen tutkittiin seuraavalla menetelmällä:

Tähän kokeeseen käytettiin kahdeksen - yhdeksän viikon vanhoja Wistar-urosrottia.

Nikamavaltimot poltettiin alar foraminan sisällä ja yhteiset päänvaltimot paljastettiin ja silmukoitiin kirurgisella ompeleella anestetisoimalla tiopentaalinatriumilla (50 mg/kg i.p.).

Seuraavana päivänä molemmat päänvaltimot suljettiin pullistumanipistimillä 20 minuutiksi lievässä eetterianestesiassa. Testattava yhdiste, joka oli suspendoitu 0,5% metyyliselluloosaan, (annos : 100 mg/kg) annettiin intraperitoneaalisesti 10 minuuttia ennen iskemiakohtausta (testiryhmä). Kontrolliryhmälle annettiin vain 0,5% metyyliselluloosaa.

Seitsemän päivää verenkierron uudelleen aloittamisen jälkeen rotat perfuusio-kiinnitettiin kiinnitteellä, joka muodostui 1,5% glutamiinidialdehydistä ja 1,0% paraformaldehydistä 0,1M fosfaattipuskurissa (pH = 7,4). Perfuusio suoritettiin 160 cmH_2O paineessa.

Hermosolujen vaurioituminen määritettiin laskemalla niiden pyramidineuronien lukumäärä, jotka näyttivät normaaleilta 1 mm pituudella kunkin aivoturson CA 1 pyramidisolukerroksessa kruunusektioissa (3 - 4 µm), jotka oli värjätty kresyylivioletilla, vastaten 1,9-2,1 mm päälakipisteen takana.

[III] Testin tulokset

Seuraavassa taulukossa on annettu normaalien pyramidineuronien määrä CA 1:ssa (soluja/mm) (keskiarvo ± standardivirhe) kussakin ryhmässä.

ryhmä	käytettyjen rottien määrä	normaalien pyramidi-solujen määrä CA 1:ssa
Normaaliryhmä	8	136,0 ± 3,1
Kontrolliryhmä	7	20,9 ± 13,4
Testiryhmä	4	88,3 ± 27,5*

* P < 0,05 : verrattuna kontrolliryhmään

Testi 4 : Viivästyneen hermokuoleman vastainen vaikutus

[I] Testattu yhdiste

(+)-1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (esimerkin 4 yhdiste)

[II] Testimenetelmä

Vaikutus iskemian indusoimaan viivästyneeseen aivoturson hermorappeutumiseen tutkittiin seuraavalla menetelmällä:

Tähän kokeeseen käytettiin kahdeksen - yhdeksän viikon vanhoja Wistar-urosrottia.

Nikamavaltimot poltettiin alar foraminan sisällä ja yhteiset päänvaltimot paljastettiin ja silmukoitiin kirurgisella ompeleella anestetisoimalla tiopentaalinatriumilla (50 mg/kg i.p.).

Seuraavana päivänä molemmat päänvaltimot suljettiin pullistumanipistimillä 20 minuutiksi lievässä eetterianestesiassa. Testattava yhdiste, joka oli suspendoitu 0,5% metyyliselluloosaan, (annos : 32 mg/kg) annettiin intraperitoneaalisesti 10 minuuttia ennen iskemiakohtausta (testiryhmä).

Kontrolliryhmälle annettiin vain 0,5% metyyliselluloosaa. Seitsemän päivää verenkierron uudelleen aloittamisen jälkeen rotat perfuusio-kiinnitettiin kiinnitteellä, joka muodostui 1,5% glutamiinidialdehydistä ja 1,0% paraformaldehydistä 0,1M fosfaattipuskurissa (pH = 7,4). Perfuusio suoritettiin 160 cmH_2O paineessa.

Hermosolujen vaurioituminen määritettiin laskemalla niiden pyramidineuronien lukumäärä, jotka näyttivät normaaleilta 1 mm pituudella kunkin aivoturson CA 1 pyramidisolukerroksessa kruunusektioissa (3 - 4 µm), jotka oli värjätty kresyylivioletilla, vastaten 1,9-2,1 mm päälakipisteen takana.

[III] Testin tulokset

Seuraavassa taulukossa on annettu normaalien pyramidineuronien määrä CA 1:ssa (soluja/mm) (keskiarvo ± standardivirhe) kussakin ryhmässä.

ryhmä	käytettyjen rottien määrä	noramliien pyramidi-solujen määrä Ca 1:ssa
Normaaliryhmä	8	136,0 ± 3,1
Kontrolliryhmä	7	20,9 ± 13,4
Testiryhmä	5	107,2 ± 16,9**

** $P < 0,01$: verrattuna kontrolliryhmään

Testi 5 : Viivästyneen hermokuoleman vastainen vaikutus

[I] Testattu yhdiste

(+)-1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-

hydrokloridi (esimerkin 4 yhdiste)

[II] Testimenetelmä

Vaikutus iskemian indusoimaan viivästyneeseen aivoturson hermorappeutumiseen tutkittiin seuraavalla menetelmällä:

Tähän kokeeseen käytettiin kahdeksen - yhdeksän viikon vanhoja urosgerbiilejä.

Molemmemat päänvaltimot paljastettiin lidokaiinilla suoritetussa paikallispuudutuksessa ja suljettiin pullistumanipistimillä 5 minuutiksi. Testattava yhdiste liuotettiin suolaliuokseen (annos : 10 mg/kg) annettiin intraperitoneaalisesti 10 minuuttia ennen iskemiakohtausta (testiryhmä). Kontrolliryhmälle annettiin vain suolaliuosta. Neljä päivää verenkierron uudelleen aloittamisen jälkeen gerbiilit perfuusio-kiinnitettiin kiinnitteellä, joka muodostui 1,5% glutamiinidialdehydistä ja 1,0% paraformaldehydistä 0,1M fosfaattipuskurissa (pH = 7,4). Perfuusio suoritettiin 160 cmH_2O paineessa.

Hermosolujen vaurioituminen määritettiin laskemalla niiden pyramidineuronien lukumäärä, jotka näyttivät normaaleilta 1 mm pituudella kunkin aivoturson CA 1 pyramidisolukerroksessa kruunusektioissa (3 - 4 µm), jotka oli värjätty kresyylivioletilla, vastaten 0,5-1 mm päälakipisteen takana.

[III] Testin tulokset

Seuraavassa taulukossa on annettu normaalien pyramidineuronien määrä CA 1:ssa (soluja/mm) (keskiarvo ± standardivirhe) kussakin ryhmässä.

ryhmä	käytettyjen gerbiilien määrä	normaalien pyramidisolujen määrä CA 1:ssa
Normaaliryhmä	7	201,0± 3,1
Kontrolliryhmä	7	3,9 ± 0,9
Testiryhmä	7	91,9 ± 30,2**

** P < 0,01 : verrattuna kontrolliryhmään

Terapeuttista antamista varten käytetään esillä olevan keksinnön mukaista kohdeyhdistettä (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja tavanomaisena farmaseuttisena valmisteena, joka sisältää tätä yhdistettä aktiivisena ainesosana seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien, kuten orgaanisten tai epäorgaanisten kiinteiden tai nestemäisten apuaineiden kanssa, jotka sopivat oraaliseen, parenteraaliseen ja ulkoiseen antamiseen. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, kuten tabletteina, rakeina, jauheina, kapseleina tai nestemäisessä muodossa, kuten liuoksina, suspensioina, siirappeina, emulsioina, limonadeina ja vastaavina.

Edellä mainittuihin valmisteisiin voidaan tarvittaessa laittaa mukaan apuaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita ja muita yleisesti käytettyjä lisäaineita, kuten laktoosia, sitruunahappoa, viinihappoa, steariinihappoa, magnesiumstearaattia, terra-albaa, sakkaroosia, maissitärkkelystä, talkkia, gelatiinia, agaria, pektiiniä, maapähkinäöljyä, oliiviöljyä, kakaovoita, etyleeniglykolia ja vastaavia.

Yhdisteen (I) annostus voi vaihdella ja riippua myös potilaan

iästä ja kunnosta, taudin laadusta ja annettavan yhdisteen (I) laadusta jne. Yleisesti sanoen potilaalle voidaan antaa päivää kohti 1 - noin 6000 mg tai vieläkin enemmän. Käytetty esillä olevan keksinnön mukaisen kohdeyhdisteen (I) keskimääräinen yksittäinen annos voi olla noin 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg.

Seuraavien valmistusesimerkkien ja esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa esillä olevaa keksintöä yksityiskohtaisemmin.

Valmistusesimerkki 1

1-Fenyyli-3,4-dihydroisokinoliinin (1,0 g) ja bentsyylijodidin (1,26 g) seosta asetonitriilissä (7 ml) refluksoitiin 1 tunti. Annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen reaktioseos haihdutettiin tyhjössä ja jäljelle jäänyt sakka kiteytettiin uudelleen dietyylieetterin (5 ml) ja asetonitriilin (3 ml) seoksesta. Kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 1-fenyyli-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinoliniumjodidi (1,52 g).
sp. : 208-209°C
IR (Nujoli) : 1620, 1600, 1565 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,52 (2H, t, J=7Hz), 4,20 (2H, t, J=7Hz), 5,10 (2H, s), 6,96-7,83 (14H, m)

Valmistusesimerkki 2

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavalla kuin Valmistusesimerkissä 1.

1-(3-Kloorifenyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinoliniumjodidi
sp. : 191-192°C
IR (Nujoli) : 1615, 1595, 1560 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 3,33 (2H, t, J=7Hz), 4,25 (2H, t, J=7Hz), 5,12 (2H, s), 7,06-8,02 (14H, m)

Valmistusesimerkki 3

1-Fenyyli-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidin (1,0 g) suspensioon dietyylieetterissä (10ml) lisättiin metyylimagnesiumbromidin 3 M dietyylieetteriliuos (4,5 ml). Seosta refluksoitiin 30 minuuttia sekoittaen ja sen jälkeen kaadettiin ammoniumkloridin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Erotettu orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin n-heksaanista, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (0,64 g).

sp. : 102-103°C

IR (Nujoli) : 1600, 1580, 1485 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,78 (3H, s), 2,58-3,10 (4H, m), 3,22 (1H, d, J=14Hz), 3,56 (1H, d, J=14Hz), 6,60-7,65 (14H, m)

Massa : 313 (M^+)

Seuraavat yhdisteet (Valmistusesimerkit 4 ja 5) saatiin samalla tavoin kuin Valmistusesimerkissä 3.

Valmistusesimerkki 4

1-Etyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

sp. : 96-97°C (kiteytettiin uudelleen n-heksaanista)

IR (Nujoli) : 1600, 1490 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,85 (3H, t, J=7Hz), 2,12 (1H, dd, J=7Hz ja 14Hz), 2,46-3,05 (5H, m), 3,88 (1H, d, J=14Hz), 6,70-7,30 (14H, m)

Massa : 327 (M^+)

Valmistusesimerkki 5

1-Metyyli-1-(3-kloorifenyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1, 1 (3H, s), 2,8-3,75 (6H, m), 6,62-7,70 (14H, m)
Massa : 347 (M^+)

Esimerkki 1

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (0,5 g) ja 10% palladium/hiilen (kosteus 50%, 0,1 g) seos etikkahapossa (15 ml) hydrattiin yhden ilmakehän vetypaineessa huoneenlämpötilassa 9 tunnin aikana. Liukenematon aines erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etanoliin ja liuokseen lisättiin kloorivedyn 7 M etanoliliuosta. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etanolilla ja dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (0,4 g).
sp. : 274-276°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1585, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,10 (3H, s), 2,80-3,50 (4H, m), 7,05-7,45 (9H, m), 9,80 (1H, s), 10,40 (1H, s)
Massa : 222 (M^+-1)
Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{17}N \cdot HCl$
Lask. : C 73,98, H 6,98, N 5,45
Saatu : C 73,55, H 6,98, N 5,28

Seuraavat yhdisteet (Esimerkit 2 ja 3) saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 1.

Esimerkki 2

1-Etyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi

sp. : 288-290°C
IR (Nujoli) : 1580, 1495 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 0,98 (3H, t, J=7Hz), 2,56-3,36 (6H, m), 7,16-7,36 (9H, m), 9,65-10,26 (2H, leveä)
Massa : 236 (M^+-1)
Alkuaineanalyysi
Lask. : C 74,58, H 7,36, N 5,12
Saatu : C 74,57, H 7,42, N 5,08

Esimerkki 3

1-Metyyli-1-(3-kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 265-267°C
IR (Nujoli) : 1580, 1495 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,13 (3H, s), 2,90-3,55 (4H, m), 7,05-7,50 (8H, m)
Massa : 257 (M^+)
Alkuaineanalyysi
Lask. : C 65,32, H 5,82, N 4,76
Saatu : C 65,10, H 5,65, N 4,78

Esimerkki 4

(1) 1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (raseeminen seos) (10,2 g) ja (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihappoa (17,65 g) liuotettiin etanoliin (270 ml) noin 50°C:ssa, minkä jälkeen annettiin seistä 2 päivää huoneenlämpötilassa. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin etanoliin (180 ml), minkä jälkeen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etanolilla ja tämän jälkeen kuivattiin, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapposuola (4,42 g).

Sen sijaan suodos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos säädettiin pH-arvoon 8,0 K_2CO_3:n vesiliuoksella ja orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös (6,0 g) ja (-)-di-p-toluoyyli-D-viinihappo-monohydraatti (10,86 g) liuotettiin etanoliin (170 ml), minkä jälkeen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etanolilla, minkä jälkeen kuivattiin, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (-)-di-p-toluoyyli-D-viinihapposuola (10,0 g).

(2) 1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapposuolaa (3,0 g) liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos säädettiin pH-arvoon 8,0 kaliumkarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etanoliin ja lisättiin kloorivedyn 7M etanoliliuosta. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etanolilla ja dietyylieetterillä, minkä jälkeen kuivattiin, jolloin saatiin (+)-1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (1,20 g).

(-)-1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (1,70 g) saatiin samalla tavoin kuin (+)-isomeeri 1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (-)-di-p-toluoyyli-D-viinihapposuolasta.

Saatujen yhdisteiden fysikokemialliset ominaisuudet

1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (+)-di-p-toluoyyli-D-viinihapposuola
sp. : 183-184°C
$[\alpha]_D^{20}$ = -19,5° (C=1, EtOH) (optinen kääntökyky mitattiin sen

jälkeen kun tämä viinihapposuola oli muunnettu vapaaseen muotoon)

1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (-)-di-p-toluoyyli-D-viinihapposuola
sp. : 184-185°C
$[\alpha]_D^{20}$ = +17,9° (C=1, EtOH) (optinen kääntökyky mitattiin sen jälkeen kun tämä viinihapposuola oli muunnettu vapaaseen muotoon)

(+)-1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 302-303°C
$[\alpha]_D^{20}$ = +10,9° (C=1, EtOH)
IR (Nujoli) : 1585, 1500, 1260 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,20 (3H, s), 2,90-3,70 (4H, m), 7,15-7,50 (9H, m)
Massa : 222 (M^+-1)

(-)-1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp, : 300-301°C
$[\alpha]_D^{20}$ = -13,30° (C=1, EtOH)
IR (Nujoli) : 1585, 1500, 1260 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,20 (3H, s), 2,90-3,70 (4H, m), 7,15-7,50 (9H, m)
Massa : 222 (M^+-1)
Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{17}N \cdot HCl$
Lask. : C 73,98, H 6,98, N 5,39
Saatu : C 74,06, H 6,95, N 5,37

Seuraavat yhdisteet (Valmistusesimerkit 6 - 20) saatiin samalla tavoin kuin Valmistusesimerkissä 1.

Valmistusesimerkki 6

1-(p-Tolyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 203-204°C
IR (Nujoli) : 1620, 1610, 1560 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,45 (3H, s), 3,28 (2H, d, J=7Hz), 4,15 (2H, d, J=7Hz), 5,10 (2H, s), 7,04-7,86 (13H, m)

Valmistusesimerkki 7

1-(4-Metoksifenyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 76-78°C
IR (Nujoli) : 1600, 1560, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,24 (2H, t, J=7Hz), 3,88 (3H,s), 4,13 (2H, t, J=7Hz), 5,14 (2H, s), 7,08-7,86 (13H, m)

Valmistusesimerkki 8

1-(3-Fluorifenyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 178-180°C
IR (Nujoli) : 1615, 1600, 1580, 1560 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,32 (2H, t, J=7HZ), 4,17 (2H, t,J=7Hz), 5,09 (2H, s), 7,07-7,88 (13H, m)

Valmistusesimerkki 9

1-(4-Fluorifenyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 195-196°C
NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,40 (2H, t, J=9Hz), 4,28 (2H, t, J=9Hz), 5,21 (2H, s), 7,08-8,14 (13H, m)

Valmistusesimerkki 10

1-(2-Kloorifenyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp. : 181-182°C

IR (Nujoli) : 1620, 1600, 1565 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,256-3,46 (2H, m), 4,14-4,44 (2H, m), 5,04 (1H, d, J=15Hz), 5,25 (1H, d, J=15Hz), 7,04-8,10 (13H, m)

Valmistusesimerkki 11

1-(4-Kloorifenyyli)-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp. : 188-189°C

IR (Nujoli) : 1615, 1600, 1565, 1480 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,32 (2H, t, J=7Hz), 4,17 (2H, t, J=7Hz), 5,09 (2H, s), 7,06-7,88 (13H, m)

Valmistusesimerkki 12

1-Fenyyli-2-bentsyyli-4-metyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp. : 195-197°C

IR (Nujoli) : 1610, 1600, 1565, 1480 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,13 ja 1,16 (yhteensä 3H, kukin s), 3,35-3,59 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J=7Hz ja 14Hz), 4,25 (1H, dd, J=6Hz ja 14Hz), 5,03 (1H,d, J=15Hz), 5,16 (1H, d, J=15Hz), 7,03-7,92 (14H, m)

Valmistusesimerkki 13

1-Fenyyli-2-bentsyyli-7-metyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp, : 211-212°C

IR (Nujoli) : 1620, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,25 (3H, s), 3,26 (2H, t, J=7Hz), 4,15 (2H, t, J=7Hz), 5,06 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,40-7,81 (12H, m)

Valmistusesimerkki 14

1-Fenyyli-2-bentsyyli-3-asetoksimetyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp. : 176-177°C
IR (Nujoli) : 1740, 1600, 1560 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,79 (3H, s), 3,35 (1H, s), 3,59-3,71 (1H, m), 4,37-4,58 (3H, m), 5,25 (2H, s), 6,99-7,91 (14H, m)

Valmistusesimerkki 15

1-Fenyyli-2-bentsyyli-5-kloori-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 244-246°C
IR (Nujoli) : 1620, 1585, 1560, 1495 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,53 (2H, t, J=8Hz), 4,22 (2H, t,J=8Hz), 5,11 (2H, s), 7,01-8,02 (13H, m)

Valmistusesimerkki 16

1-Fenyyli-2-bentsyyli-7-kloori-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 236-237°C
NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,37 (2H, t, J=8Hz), 4,29 (2H, t, J=8Hz), 5,16 (2H, s), 6,98-8,08 (13H, m)

Valmistusesimerkki 17

1-Fenyyli-2-bentsyyli-6-etoksikarbonyyliamino-3,4-dihydro-isokinolinium-bromidi
sp. : 218-219°C (haj.)
IR (Nujoli) : 3400, 3200, 3140, 1740, 1600 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,27 (3H, t, J=7Hz), 3,23 (2H, t,J=7Hz), 4,09 (2H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, t,J=7Hz), 4,98 (2H, s), 6,95-7,71 (13H, m)

Valmistusesimerkki 18

1-Sykloheksyyli-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 162-164°C
IR (Nujoli) : 1600, 1560, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,09-2,08 (10H, m), 3,10 (2H, t, J=7Hz), 3,35-3,44 (1H, m), 3,85 ja 4,00 (yhteensä 2H, kukin t, J=7Hz), 5,50 (2H, s), 7,48-8,37 (9H, m)

Valmistusesimerkki 19

1-(2-Tienyyli)-2-(4-metoksibentsyyli)-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

IR (Kalvo) : 1610, 1255 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,20 (2H, t, J=7Hz), 3,75 (3H,s), 4,08 (2H, t, J=7Hz), 5,17 (2H, s), 6,87-8,23 (11H, m)

Valmistusesimerkki 20

1-Fenyyli-2-bentsyyli-4,5-dihydro-3H-2-bentsatsepinium-bromidi

sp. : 236-238°C

IR (Nujoli) : 1610, 1595, 1565 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,96 (2H, t, J=7Hz), 2,90 (2H, t, J=7Hz), 3,89 (2H, t, J=7Hz), 5,35 (2H, s), 6,99-7,84 (14H, m)

Seuraavat yhdisteet (Valmistusesimerkit 21 - 36) saatiin samalla tavoin kuin Valmistusesimerkissä 3.

Valmistusesimerkki 21

1-Metyyli-1-(p-tolyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini

sp. : 139-140°C

IR (Nujoli) : 1600, 1510, 1490 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,78 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,60-3,16 (4H, m), 3,27 (1H, d, J=14Hz), 3,57 (1H, d, J=14Hz), 6,67-7,49 (13H, m)

Valmistusesimerkki 22

1-Metyyli-1-(4-metoksifenyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 113-114°C
IR (Nujoli) : 1600, 1505, 1490 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,76 (3H, s), 2,63-3,15 (4H, m), 3,25 (1H, d, J=14Hz), 3,59 (1H, d, J=14Hz), 3,73 (3H, s), 6,67-7,52 (13H, m)

Valmistusesimerkki 23

1-Metyyli-1-(3-fluorifenyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 83-85°C
IR (Nujoli) : 1605, 1590, 1485 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 24

1-Metyyli-1-(4-fluorifenyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 154-155°C
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,86 (3H, s), 2,65-3,06 (4H, m), 3,33 (1H, d, J=14Hz), 3,70 (1H, d, J=14Hz), 6,68-7,78 (13H, m)
Massa (M/Z) : 331 (M^+)

Valmistusesimerkki 25

1-Metyyli-1-(2-kloorifenyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,10 (3H, s), 3,00-4,20 (6H, m), 7,15-8,00 (13H, m)
Massa (M/Z) : 347 (M^+)

Valmistusesimerkki 26

1-Metyyli-1-(4-kloorifenyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 134-135°C
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,82 (3H, s), 2,60-3,05 (4H, m), 3,28 (1H, d, J=14Hz), 3,65 (1H, d, J=14Hz), 6,58-7,68 (13H, m)
Massa (M/Z) : 347 (M^+)

Valmistusesimerkki 27

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 125-126°C
IR (Nujoli) : 1600, 1580, 1490 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,21 ja 1,24 (yhteensä 3H, kukin s), 1,76 (3H, s), 2,50-3,05 (3H, m), 3,19 (1H, d, J=13Hz), 3,63 (1H, d, J=13Hz), 6,63-7,67 (14H, m)

Valmistusesimerkki 28

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-7-metyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 94-95°C
IR (Nujoli) : 1600, 1490, 1420 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,79 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,44-3,12 (4H, m), 3,17 (2H, d, J=14Hz), 3,54 (2H, d, J=14Hz), 6,49 (1H, s), 6,83-7,62 (12H, m)

Valmistusesimerkki 29

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-3-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
IR (Kalvo) : 3550, 3400, 1600, 1495, 1450 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,76 ja 1,82 (yhteensä 3H, s), 2,70-4,02 (6H,

m), 6,62-7,52 (14H, m)
Massa (M/Z) : 342 (M^+-1)

Valmistusesimerkki 30

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-5-kloori-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini
sp. : 98-100°C
IR (Nujoli) : 1565, 1490 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,80 (3H, s), 2,73-2,95 (4H, m), 3,26 (1H, d, J=14Hz), 3,55 (1H, d, J=14Hz), 5,58-7,59 (13H, m)

Valmistusesimerkki 31

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-7-kloori-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini
sp. : 96-97°C
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,85 (3H, s), 2,60-3,15 (4H, m), 3,30 (1H, d, J=14Hz), 3,62 (1H, d, J=14Hz), 6,70-7,72 (13H, m)
Massa (M/Z) : 347 (M^+)

Valmistusesimerkki 32

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-6-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
IR (Kalvo) : 3420, 1720 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 12,5 (3H, t, J=7Hz), 1,75 (3H, s), 2,55-3,06 (4H, m), 3,24 (1H, d, J=14Hz), 3,53 (1H, d, J=14Hz), 4,18 (2H, d, J=7Hz), 6,52-7,62 (14H, m)
Massa (M/Z) : 385 (M^+ - 15)

Valmistusesimerkki 33

1-Metyyli-1-sykloheksyyli-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini

IR (Kalvo) : 2940, 1600, 1490, 1450 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,15-2,10 (14H, m), 2,56-3,08 (4H, m), 3,40 (1H, d, J=15Hz), 4,22 (1H, d, J=15Hz), 7,12-7,54 (9H, m)

Massa (M/Z) : 302 (M^+ + 1)

Valmistusesimerkki 34

1-Metyyli-1-(2-furyyli)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini

NMR($CDCl_3$, δ) : 1,88 (3H, s), 2,94 (4H, s), 3,48 (1H, d, J=14Hz), 3,75 (1H, d, J=14Hz), 6,44 (2H, s), 7,05-7,54 (10H, m)

Massa (M/Z) : 303 (M^+)

Valmistusesimerkki 35

1-Metyyli-1-(2-tienyyli)-2-(4-metoksibentsyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

sp. : 80-82°C

IR (Nujoli) : 1610, 1240, 1035, 700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,81 (3H, s), 2,5-3,2 (4H, m), 3,30 (1H, d, J=14Hz), 3,68 (1H, d, J=14Hz), 3,72 (3H, s), 6,7-7,4 (11H, m)

Valmistusesimerkki 36

1-Metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-2.3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini

sp. : 134-135°C

IR (Nujoli) : 1600, 1485 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,11-1,29 (1H, m), 1,73-1,79 (1H,m), 1,89 (3H, s), 2,56-2,84 (3H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,35 (1H, d, J=7HZ), 3,80 (1H, d, J=7Hz), 7,15-7,44 (14H, m)

Massa (M/Z) : 312 (M^+ - 15)

Valmistusesimerkki 37

1-Metyyli-1-(3-tienyyli)-2-(4-metoksibentsyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini valmistettiin saattamalla 1-(3-tienyyli)-3,4-dihydroisokinoliini reagoimaan 4-metoksibentsyylibromidin kanssa Valmistusesimerkissä 1 ja sen jälkeen saattamalla saatu 1-(3-tienyyli)-2-(4-metoksibentsyyli)-3,4-dihydroisokinolinium-bromidi reagoimaan metyylimagnesiumbromidin 3 M dietyylieetteriliuoksen kanssa samalla tavalla kuin Valmistusesimerkissä 3.

IR (Kalvo) : 1610, 1040 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,78 (3H, s), 2,8-3,1 (4H, m), 3,20 (1H, d, J=13,5Hz), 3,28 (1H, d, J=13,5Hz), 3,78 (3H, s), 6,9-7,2 (11H, m)

Valmistusesimerkki 38

1-Fenyyli-3,4-dihydroisokinoliinin (292,0 g) ja bentsyylibromidin (176 ml) seosta asetonitriilissä (3 l) refluksoitiin 1 tunti. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös hierrettiin dietyylieetterin (1 l) kanssa, jolloin saatiin 1-fenyyli-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinolinium-bromidi (471,2 g),

sp. : 181-183°C

IR (Nujoli) : 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,24 (2H, t, J=5Hz), 4,14 (2H, t, J=5Hz), 5,02 (2H, s), 6,88-7,86 (14H, m)

Valmistusesimerkki 39

1-Fenyyli-2-bentsyyli-3,4-dihydroisokinoliniumbromidin (353,1 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa (3,5 l) lisättiin metyylimagnesiumbromidin 2,0 M tetrahydrofuraaniliuos (700 ml) 1,5 tunnin aikana samalla sekoittaen huoneenlämpötilassa. Sekoitettiin vielä 1,5 tuntia, minkä jälkeen seos kaadettiin

jäissä jäähdyttäen ammoniumkloridin (300 g) liuokseen vedessä (650 ml), Erottamisen jälkeen vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3,5 l), Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (1 l) ja natriumkloridin vesiliuoksella (1 l) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla (125 g) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kitetytettiin etanolista (500 ml), jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (254,0 g).

sp. : 102-103°C

IR (Nujoli) : 1600, 1580, 1485 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,78 (3H, s), 2,58-3,10 (4H, m), 3,22 (1H, d, J=14Hz), 3,56 (1H, d, J=14Hz), 6,60-7,65 (14H, m)

Massa : 313 (M^+)

Seuraavat yhdisteet (Valmistusesimerkit 40 - 42) saatiin samalla tavoin kuin Valmistusesimerkissä 1.

Valmistusesimerkki 40

1-Fenyyli-2-etyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp. : 165-166°C (haj.)

IR (Nujoli) : 1620, 1600, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,35 (3H, t, J=7Hz), 3,35-3,45 (2H, m), 3,78 (2H, t, J=7Hz)

Valmistusesimerkki 41

1-(2-Tienyyli)-2-metyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi

sp. : 180-181°C (haj.)

IR (Nujoli) : 1590, 720 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 3,25-3,6 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,2-4,55 (2H, m), 7,2-8,0 (7H, m)

Valmistusesimerkki 42

1-(2-Tienyyli)-2-etyyli-3,4-dihydroisokinolinium-jodidi
sp. : 194-195°C
IR (Nujoli) : 1600, 800, 740 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,43 (3H, t, J=8Hz), 3,2-3,5 (2H,m), 3,7-4,2 (2H, m), 4,25 (2H, t, J=8Hz), 7,0-8,3 (7H, m)

Seuraavat yhdisteet (Esimerkit 5 - 18) saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 1.

Esimerkki 5

1-Metyyli-1-(p-tolyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 294-295°C
IR (Nujoli) : 1575, 1510, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,12 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,80-3,85 (4H, m), 7,12-7,40 (8H, m), 10,00 (1H, s), 10,55 (1H, s)
Massa (M/Z) : 236 (M^+ - 1)

Esimerkki 6

1-Metyyli-1-(4-metoksifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 251-253°C
IR (Nujoli) : 1610, 1585, 1535 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,15 (3H, s), 2,85-3,50 (4H, m), 3,80 (3H, s), 6,90-7,50 (8H, m)
Massa (M/Z) : 252 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{19}NO \cdot HCl$
Lask. : C 70,46, H 6,96, N 4,83
Saatu : C 70,06, H 7,00, N 4,80

Esimerkki 7

1-Metyyli-1-(3-fluorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 285-287°C
IR (Nujoli) : 1605, 1585, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,06 (3H, s), 2,80-3,40 (4H, m), 6,95-7,48 (8H, m), 10,00 (1H, leveä), 10,42 (1H, leveä)
Massa (M/Z) : 240 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{16}FN \cdot HCl$
Lask. : C 69,19, H 6,17, N 5,04
Saatu : C 68,79, H 6,45, N 4,97

Esimerkki 8

1-Metyyli-1-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 254-256°C
IR (Nujoli) : 1600, 1585, 1510, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,18 (3H, s), 2,70-3,55 (4H, m), 7,10-7,60 (8H, m), 9,80-10,80 (2H, leveä)
Massa (M/Z) : 240 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{16}FN \cdot HCl$
Lask. : C 69,19, H 6,17, N 5,04
Saatu : C 68,84, H 6,09, N 4,96

Esimerkki 9

1-Metyyli-1-(2-kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 264-265°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1580, 1490, 1435 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,26 (3H, s), 3,00-3,70 (4H, m), 6,58-8,10 (8H, m)
Massa (M/Z) : 257 (M^+)

Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{16}ClN \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$
Lask. : C 63,38, H 5,98, N 4,62
Saatu : C 63,78, H 6,14, N 4,37

Esimerkki 10

1-Metyyli-1-(4-kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 286-287°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1580, 1490, 1420, 1400 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,12 (3H, s), 2,80-3,50 (4H, m), 7,00-7,53 (8H, m), 10,12 (1H, leveä), 10,55 (1H, leveä)
Massa (M/Z) : 256 (M^+ - 1)

Esimerkki 11

1-Metyyli-1-fenyyli-4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 245°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1585, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,25 (3H, d, J=7Hz), 2,22 (3H, s), 3,20-3,78 (3H, m), 7,26-7,62 (9H, m), 10,00-10,70 (2H, leveä)
Massa (M/Z) : 236 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{19}N \cdot HCl$
Lask. : C 74,58, H 7,36, N 5,12
Saatu : C 74,37, H 7,12, N 5,15

Esimerkki 12

1-Metyyli-1-fenyyli-7-metyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 304-305°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1590, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,20 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,05-3,35 (4H, m), 7,02 (1H, s), 7,24 (2H, s), 7,45 (5H, s), 10,04 (1H,

s), 10,55 (1H, s)
Massa (M/Z) : 236 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{19}N \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$
Lask. : C 73,37, H 7,42, N 5,03
Saatu : C 73,53, H 7,47, N 5,00

Esimerkki 13

1-Metyyli-1-fenyyli-3-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
sp. : 125-127°C
IR (Nujoli) : 3250, 1595, 1585, 1490 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,85 (3H, s), 2,58-3,00 (3H, m), 3,30-3,98 (2H, m), 7,12-7,22 (9H, m)
Massa (M/Z) : 252 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{19}NO$
Lask. : C 80,57, H 7,56, N 5,53
Saatu : C 80,21, H 7,35, N 5,41

Esimerkki 14

1-Metyyli-1-fenyyli-5-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 315°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1575, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,16 (3H, s), 2,90-3,40 (4H, m), 7,05-7,56 (8H, m)
Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{16}ClN \cdot HCl$
Lask. : C 65,32, H 5,82, N 4,76
Saatu : C 65,18, H 5,80, N 4,56

Esimerkki 15

1-Metyyli-1-fenyyli-7-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi

sp. : 319-320°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1585, 1480 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,24 (3H, s), 3,10-3,40 (4H, m), 7,38-7,62 (8H, m)
Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{16}ClN \cdot HCl \cdot {}_1/_3H_2O$
Lask. : C 64,01, H 5,93, N 4,67
Saatu : C 64,05, H 5,99, N 4,50

Esimerkki 16

1-Metyyli-1-fenyyli-6-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 260-261°C (haj.)
IR (Nujoli) : 3260, 1730, 1600, 1585 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,35 (3H, t, J=7Hz), 2,28 (3H,s), 2,95-3,40 (4H, m), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 7,10-7,65 (8H, m), 9,82 (1H, s)
Massa (M/Z) : 311 (M^+ + 1)

Esimerkki 17

1-Metyyli-1-sykloheksyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 280-281°C
IR (Nujoli) : 1590, 1495, 1415 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,00-2,35 (14H, m), 2,80-3,55 (4H, m), 7,22-7,40 (4H, m)
Massa (M/Z) : 228 (M^+ - 1)

Esimerkki 18

1-Metyyli-1-(2-furyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 223-225°C
IR (Nujoli) : 1580, 1485, 1425 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,12 (3H, s), 3,16-3,58 (4H, m), 6,40-6,58 (2H, m), 7,18-7,36 (4H, m), 7,75 (1H, leveä), 10,08 (1H, leveä), 10,82 (1H, leveä)
Massa (M/Z) : 212 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{14}H_{15}NO \cdot HCl$
Lask. : C 67,33, H 6,46, N 5,61
Saatu : C 66,60, H 6,27, N 5,45

Esimerkki 19

Seriumammoniumnitraatin (7 g) liuokseen asetonitriilin (30 ml) ja veden (15 ml) seoksessa lisättiin 1-metyyli-1-(2-tienyyli)-2-(4-metoksibentsyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (1,5 g). Sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seos kaadettiin n-heksaanin (50 ml) ja veden (50 ml) seokseen samalla sekoittaen. Erotettu vesikerros säädettiin pH-arvoon 10 kaliumkarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml x 2). Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja uutettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen 6N-kloorivety-etanoliliuoksesta (1 ml) ja dietyylieetteristä (10 ml), jolloin saatiin 1-metyyli-1-(2-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (0,51 g).
sp. : 264-265°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1580, 1260 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,18 (3H, s), 2,8-3,5 (4H, m), 6,9-7,6 (7H, m), 9,8-10,7 (2H, leveä)
Alkuaineanalyysi $C_{14}H_{15}NS \cdot HCl$
Lask. : C 63,26, H 6,07, N 5,27
Saatu C 62,68, H 5,96, N 5,07

Esimerkki 20

1-Metyyli-1-(3-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi saatiin samalla tavalla kuin Esimerkissä 19.

sp. : 280-281°C (haj.)
IR (Nujoli) : 1580, 1165, 800 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,12 (3H, s), 2,8-3,3 (4H, m), 7,1-7,3 (6H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 10,05 (1H, leveä), 10,33 (1H, leveä)
Alkuaineanalyysi $C_{14}H_{15}NS \cdot HCl$
Lask. : C 63,26, H 6,06, N 5,26
Saatu : C 63,06, H 5,64, N 5,08

Esimerkki 21

1-Metyyli-1-(2-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi erotettiin optisesti samalla tavoin kuin Esimerkissä 4, jolloin saatiin seuraava enantiomeeripari,

i) (+)-1-Metyyli-1-(2-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 292-293°C
$[\alpha]_D^{25}$ =+ 8,9° (c=1, MeOH)
IR (Nujoli) : 2700, 1580, 1260 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,22 (3H, s), 2,8-3,4 (4H, m), 7,0-7,7 (7H, m), 9,8-10,9 (2H, leveä)

ii) (-)-1-Metyyli-1-(2-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 289-290°C (haj.)
$[\alpha]_D^{25}$ =-10,00° (c=1, MeOH)
IR (Nujoli) : 2700, 1580, 1260 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,27 (3H, s), 3,0-3,4 (4H, m), 7,0-7,7 (7H, m), 9,8-10,9 (2H, leveä)
Alkuaineanalyysi $C_{14}H_{16}ClNS \cdot 1/4H_2O$
Lask. : C 62,21, H 6,15, N 5,18
Saatu : C 62,58, H 6,26, N 5,13

Esimerkki 22

1-fenyyli-2-metyyli-3,4-dihydroisokinoliniumjodidin (1,0 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa (15 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen metyylimagnesiumbromidin 3M dietyylieetteriliuosta (1,9 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen se kaadettiin ammoniumkloridin kyllästettyyn vesiliuokseen ja etyyliasetaattiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen n-heksaanista, jolloin saatiin 1,2-dimetyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (0,6 g).

sp. : 39-40°C

IR (Nujoli) : 1600, 1590, 1490 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,70 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,68-3,25 (4H, m), 6,62-7,50 (9H, m)

Massa (M/Z) : 237 (M^+)

Seuraavat yhdisteet (Esimerkit 23 - 25) saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 22.

Esimerkki 23

1-Metyyli-1-fenyyli-2-etyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridi

sp.: 193-194°C

IR (Nujoli) : 1490, 1420, 1400 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,24-1,34 (3H, m), 2,02-2,35 (yhteensä 3H, s), 2,90-3,70 (6H, m), 6,62-7,64 (9H, m), 10,50-10,80 (1H, leveä), 11,30-11,60 (1H, leveä)

Massa (M/Z) : 251 (M^+)

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{21}N \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

Lask. : C 73,95, H 7,75, N 4,79

Saatu : C 74,21, H 7,44, N 4,80

Esimerkki 24

1,2-Dimetyyli-1-(2-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 220-222°C
IR (Nujoli) : 2320, 1260, 725 cm^{-1}
NMR (D_2O, δ) : 2,27 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,2-3,8 (4H, m), 7,0-7,7 (7H, m)
Alkuaineanalyysi $C_{15}H_{18}ClNS$
Lask. : C 64,38, H 6,48, N 5,01
Saatu : C 63,83, H 6,44, N 4,94

Esimerkki 25

1-Metyyli-1-(2-tienyyli)-2-etyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
sp. : 198-200°C
IR (Nujoli) : 1175, 740 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,34 (3H, t, J=7,5Hz), 2,22 (3H, s), 3,0-3,9 (6H, m), 6,9-7,7 (7H, m)

Esimerkki 26

1-fenyyli-3,4-dihydroisokinoliinin (1,0 g) ja allyylibromidin (0,44 ml) liuosta asetonitriilissä (10 ml) refluksoitiin 2 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä ja tämän jälkeen seosta sekoitettiin dietyylieetterissä (15 ml) huoneen lämpötilassa. Seokseen lisättiin metyylimagnesiumbromidin 3 M dietyylieetteriliuosta (2,0 ml). Tunnin kuluttua seos kaadettiin ammoniumkloridin vesiliuokseen. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla tyhjössä saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-2-allyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (0,7 g).
IR (Kalvo) : 1640, 1600, 1490, 1450 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,69 (3H, s), 2,70-3,15 (6H, m), 4,98-5,19 (2H, m), 5,54-5,78 (1H, m), 6,64-7,54 (9H, m)
Massa (M/Z) : 263 (M^+)

Esimerkki 27

1-Metyyli-1-fenyyli-2-fenetyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi valmistettiin saattamalla 1-fenyyli-3,4-dihydro-isokinoliini reagoimaan fenetyylibromidin kanssa ja sen jälkeen metyylimagnesiumbromidin 3 M dietyylieetteriliuoksen kanssa samalla tavoin kuin Esimerkissä 26, ja sen jälkeen muuntamalla tavalliseen tapaan saatu yhdiste hydrokloridikseen.
sp. : 255-256°C
IR (Nujoli) : 1600, 1580, 1490, 1420 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 2,15 ja 2,48 (yhteensä 3H, s), 3,05-3,50 (4H, m), 3,55-4,20 (4H, m), 7,10-8,00 (14H, m)
Massa (M/Z) : 325 (M^+ - 15)
Alkuaineanalyysi $C_{24}H_{25}N \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$
Lask. : C 78,81, H 7,22, N 3,82
Saatu : C 78,77, H 7,30, N 3,79

Esimerkki 28

(+)-1-Metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (1,0 g) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin natrium-hydridiä (0,19 g) jäähauteessa samalla sekoittaen. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin metyylijodidia (0,31 ml). Sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaa-tilla ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin (+)-1,2-dimetyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (0,6 g).
$[\alpha]_D^{20}$ = +105,6° (c=1,3 EtOH)
IR (Kalvo) : 1600, 1585, 1495, 1450 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,64 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,72-3,30 (4H, m), 6,62-7,44 (9H, m)
Massa (M/Z) : 237 (M^+)

Esimerkki 29

Kloorietikkahappoanhydridiä (2,9 g) lisättiin 1-metyyli-1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (1,0 g) liuokseen metyleenikloridissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kaadettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Saatu sakka kiteytettiin uudelleen dietyylieetteristä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-2-(2-klooriasetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (0,77 g).
sp. : 150-152°C
IR (Nujoli) : 1665, 1640 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 2,03 (3H, s), 3,04 (1H, d, J=11Hz), 3,06 (1H, d, J=11Hz), 3,75-4,12 (4H, m), 6,62-7,34 (9H, m)
Massa (M/Z) : 299 (M^+)

Esimerkki 30

Piperidiiniä (0,82 ml) lisättiin jäissä jäähdyttäen 1-metyyli-1-fenyyli-2-(2-klooriasetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (1,0 g) liuokseen metyleenikloridissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etanoliin (5 ml) ja tähän liuokseen lisättiin kloorivedyn 6 M etanoliliuosta (1 ml). Seos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kitey-

tettiin uudelleen isopropyylialkoholista ja di-isopropyyli-eetteristä. Kiteet pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidino-asetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi (0,4 g),

sp. : 146-147°C (haj.)

IR (Nujoli) : 3340, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,60-1,72 (6H, m), 2,05 (3H, s), 2,95-3,34 (4H, m), 3,64-3,84 (2H, m), 4,34-4,57 (2H, m), 6,73-7,38 (9H, m), 9,30 (1H, s)

Massa (M/Z) : 348 (M^+)

Alkuaineanalyysi $C_{23}H_{28}N_2O$ (vapaa)

Lask. : C 79,27, H 8,09, N 8,03

Saatu : C 79,20, H 7,37, N 8,01

Esimerkki 31

1-metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidinoasetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin (1,0 g) liuos tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin tipottain 30 minuutin aikana ja samalla refluksoiden litiumalumiinihydridin (0,16 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa (15 ml). Reaktioseosta kuumennettiin refluksoiden vielä 1 tunti. Jäähauteessa jäähdyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (5 ml), vettä (1 ml), natriumhydroksidin 4N vesiliuosta (1 ml) ja magnesiumsulfaattia (2 g), minkä jälkeen seos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etanoliin (10 ml) ja tähän liuokseen lisättiin kloorivedyn 6 M etanoliliuosta (2 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 1-metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidinoetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-dihydrokloridi (0,4 g).

sp. : 130°C (haj.)

IR (Nujoli) : 3380, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 + D_2O, δ) : 1,40-1,70 (6H, leveä), 2,13 (3H, s), 2,68-2,86 (4H, leveä), 3,22-3,63 (8H, leveä),

6,70-7,56 (9H, m)
Massa (M/Z) : 334 (M^+)
Alkuaineanalyysi $C_{23}H_{30}N_2 \cdot 2HCl$
Lask. : C 67,80, H 7,91, N 6,87, Cl 17,40
Saatu : C 67,44, H 7,71, N 6,46, Cl 17,32

Esimerkki 32

1-Metyyli-1-fenyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-hydrokloridi saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 1.
sp. : 275-277°C
IR (Nujoli) : 1580, 1480 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,58-1,85 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,38-3,25 (4H, m), 7,20-7,55 (9H, m)
Massa (M/Z) : 236 (M^+ - 1)
Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{19}N \cdot HCl \cdot 1/5H_2O$
Lask. : C 73,60, H 7,41, N 5,04
Saatu : C 74,05, H 7,82, N 5,05

Seuraavat yhdisteet (Esimerkit 33 - 37) saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 28.

Esimerkki 33

1-Metyyli-1-fenyyli-2-etyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
IR (Nujoli) : 1490, 1420, 1400 cm^{-1}

Esimerkki 34

1,2-Dimetyyli-1-(2-tienyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
IR (Nujoli) : 2320, 1260, 725 cm^{-1}

Esimerkki 35

1-Metyyli-1-(2-tienyyli)-2-etyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
IR (Nujoli) : 1175, 740 cm^{-1}

Esimerkki 36

1-Metyyli-1-fenyyli-2-allyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini
IR (Kalvo) : 1640, 1600, 1490, 1450 cm^{-1}

Esimerkki 37

1-Metyyli-1-fenyyli-2-fenetyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
IR (Nujoli) : 1600, 1580, 1490, 1420 cm^{-1}

Seuraavat yhdisteet (Esimerkit 38 ja 39) saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 22.

Esimerkki 38

1-Metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidinoasetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi
IR (Nujoli) : 3340, 1660 cm^{-1}

Esimerkki 39

1-Metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidinoetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-dihydrokloridi
IR (Nujoli) : 3380, 1590 cm^{-1}

Esimerkki 40

1-Metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidinoasetyyli)-1,2,3,4-

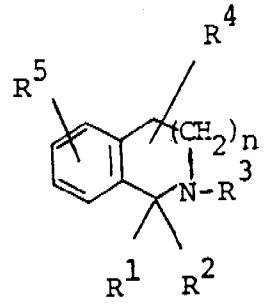
tetrahydroisokinoliini-hydrokloridi saatiin samalla tavoin kuin Esimerkissä 29.
IR (Nujoli) : 3340, 1660 cm^{-1}

Esimerkki 41

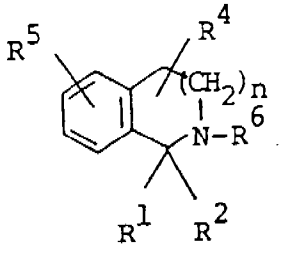
1-Metyyli-1-fenyyli-2-(2-piperidinoetyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokkkinoliini-dihydrokloridi saatiin samalla tavalla kuin Esimerkissä 28.
IR (Nujoli) : 3380, 1590 cm^{-1}

Patenttivaatimukset

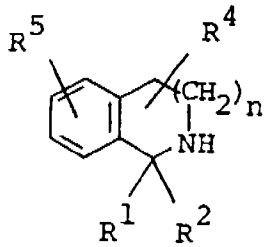
1. Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti vaikuttavia bisyklisiä amiiniyhdistettä, jonka kaava on



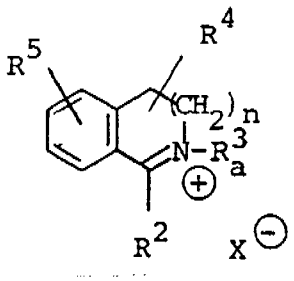
jossa
R^1 on alempi alkyyli;
R^2 on fenyyli, joka voi olla substituoitu alkyylilla, alempi alkoksilla tai halogeenilla, syklo(alempi)alkyyli, furyyli tai tienyyli;
R^3 on vety, alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyylilla, piperidiinilla, alempi alkenyyli tai alkanoyyli, joka voi olla substituoitu piepridiinolla;
R^4 on vety, alempi alkyyli tai hydroksi(alempi)alkyyli;
R^5 on vety, alempi alkyyli, halogeeni tai alempi alkoksikarbonyyliamino, ja
n on kokonaisluku 1 tai 2,
edellyttäen, että kun R^3 on alempi alkyyli, R^2 on syklo(almepi)alkyyli, furyyli tai tienyyli,
tai sen suolaa,
t u n n e t t u siitä, että
i) yhdisteestä, jonka kaava on:



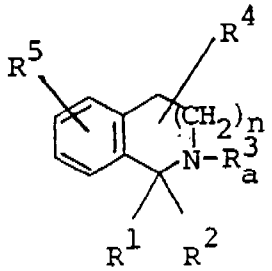
jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja
R^6 on aminoryhmän suojaryhmä, kuten fenyyli(alempi)alkyyli, joka voi olla substituoitu alempi alkyylillä,
tai sen suolasta poistetaan aminoryhmän suojaryhmä jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



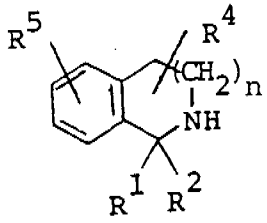
jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola, tai
ii) yhdiste, jonka kaava on



jossa
R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
R_a^3 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyylillä tai piperidiinolla, alempi alkenyyli tai alkanoyyli, joka on substituoitu piperidiinolla, ja
X^- on anioni,
tai sen suola, saatetaan reagoimaan alempialkylointiaineen kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



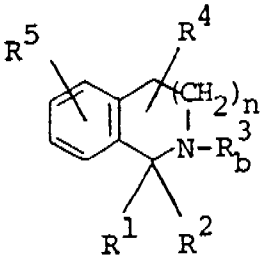
jossa
R^1, R^2, R^3_a, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola, tai
iii) yhdiste, jonka kaava on



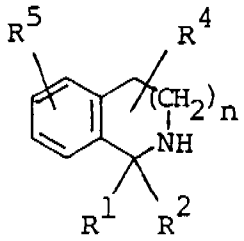
jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on

$$R^3_b - Y$$

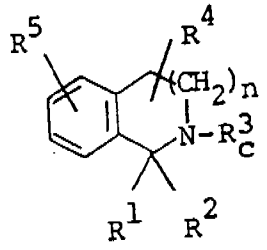
jossa
R^3_b on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyylillä tai piperidiinolla, tai alempi alkenyyli, ja
Y on halogeeni,
tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



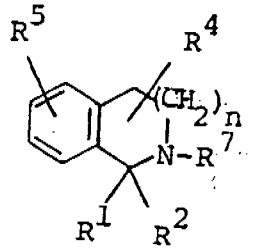
jossa
R^1, R^2, R^3_b, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola, tai
iv) yhdisteeseen, jonka kaava on



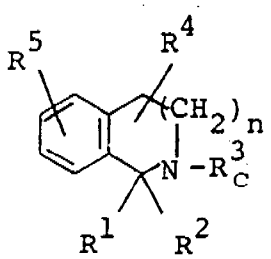
jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suolaan liitetään alempi alkanoyyli, joka on substituoitu piperidiinolla, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



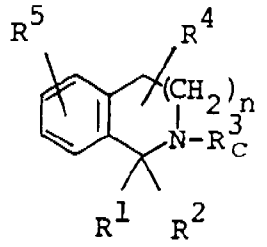
jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R^3_b on alempi alkanoyyli, joka on substituoitu piperidiinolla tai sen suola, tai
v) yhdiste, jonka kaava on



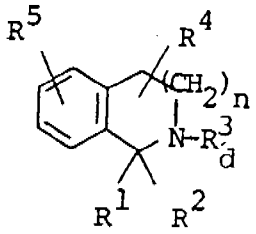
jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R^7 on alempi alkanoyyli, joka on substituoitu halogeenilla tai sen suola saatetaan reagoimaan piperidiinon tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa
R^1, R^2, R^3_c, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola, tai
vi) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on



jossa
R^1, R^2, R^3_c, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

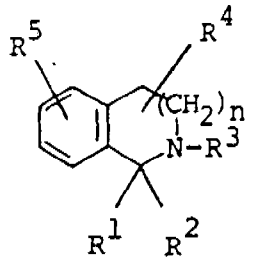


jossa
R^1, R^2, R^4, R^5 ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R^3_d on alempi alkanoyyli, joka on substituoitu piperidiinolla tai sen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
R^1 on metyyli,
R^2 on fenyyli,
n on 1, ja
R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin vety.

Patentkrav

1. Bicyklisk aminförening med fprmeln



där R^1 är lägre alkyl,
R^2 är aryl med en eller flera lämpliga substituenter, cyklo(lägre)alkyl eller en heterocyklisk grupp,
R^3 är väte, lägre alkyl med en eller flera lämpliga substituenter,
R^4 är väte, lägre alkyl, halogen eller skyddad amino, och
n är ett helt tal 1 eller 2,
och ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^2 är aryl med 1 - 3 lämpliga substituenter valda från en grupp bestående av lägre alkyl, lägre alkoxi och halogen; cyklo(lägre)alkyl eller en omättad 5- eller 6-medlems heterocyklisk grupp med 1 - 3 syre- eller svavelatomer,
R^3 är väte, lägre alkyl med 1 - 3 lämpliga substituenter valda från en grupp bestående av aryl och cyklisk amino; lägre alkenyl eller acyl med 1 - 3 lämpliga substituenter valda från en grupp bestående av halogen och cyklisk amino.

3. Förening enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^2 är fenyl med 1 - 3 lämpliga substituenter valda från en grupp bestående av lägre alkyl, lägre alkoxi och halogen, cyklo(lägre)-alkyl eller en omättad 5-medlems heterocyklisk grupp med 1 - 2 syre- eller svavelatomer.

R^3 är väte, lägre alkyl med 1 - 3 lämpliga substituenter valda från en grupp, vartill hör fenyl och 6-medlems cyklisk amino; lägre alkanoyl med 1 - 3 lämpliga substituenter valda från en grupp bestående av halogen och 6-medlems cyklisk amino.

4. Förening enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^2 är fenyl, fenyl med lägre alkyl, fenyl med lägre alkoxi, fenyl med halogen, cyklo(lägre)alkyl, furyl eller tienyl,
R^3 är väte, lägre alkyl, lägre alkyl med fenyl, lägre alkyl med piperidino, lägre alkenyl, lägre alkanoyl med halogen, eller lägre alkanoyl med piperidino, och
R^5 är väte, lägre alkyl, halogen eller lägre alkoxikarbonyl-amino.

5. Förening enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att
n är ett helt tal 1.

6. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^3 är väte.

7. Förening enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^1 är metyl,
R^2 är fenyl, furyl eller tienyl, och
R^3, R^4 och R^5 envar är väte.

8. Förening enligt patentkrav 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1-metyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller dess hydroklorid.

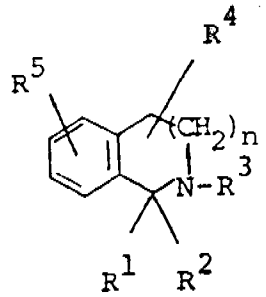
9. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^2 är fenyl eller tienyl,
R^3 är lägre alkyl,
R^4 och R^5 är envar väte.

10. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^2 är fenyl,
R^3 är lägre alkyl med fenyl, lägre alkyl med piperidino, lägre alkenyl, lägre alkanoyl med halogen, eller lägre alkanoyl med piperidino, och
R^4 och R^5 envar är väte.

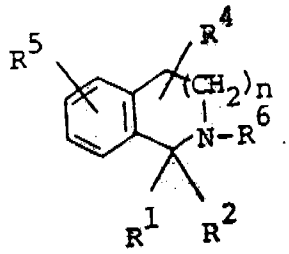
11. Förening enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att n är ett helt tal 2.

12. Förening enligt patentkrav 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att
R^1 är lägre alkyl,
R^2 är fenyl,
R^3, R^4 och R^5 envar är väte.

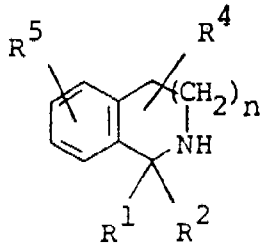
13. Förfarande för framställning av en bicyklisk aminförening med formeln



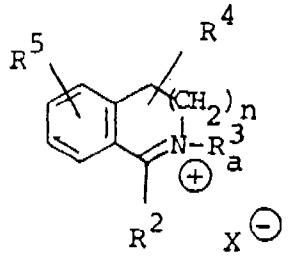
där R^1 är lägre alkyl,
R^2 är aryl med en eller flera lämpliga substituenter, cyklo(lägre)alkyl eller en heterocyklisk grupp,
R^3 är väte, lägre alkyl med en eller flera lämpliga substituenter,
R^4 är väte, lägre alkyl eller hydroxi(lägre)alkyl,
R^5 är väte, lägre alkyl, halogen eller skyddad amino, och
n är ett helt tal 1 eller 2,
eller dess salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att
i) från en förening med formeln



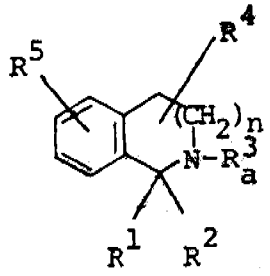
där R^1, R^2, R^4, R^5 och n avser samma som ovan, och R^6 är en aminoskyddsgrupp.
eller från dess salt avlägsnas aminogruppens skyddsgrupp,
varvid erhålles en förening med formeln



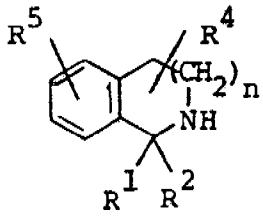
där R^1, R^2, R^4, R^5 och n avser samma som ovan, eller dess salt,
eller
ii) en förening med formeln



där R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan,
R^3_a är lägre alkyl med en eller flera lämpliga substituenter,
och
$X^{\ominus}$ är en anjon,
eller dess salt, bringas att reagera med ett lägrealkyleringsmedel, varvid erhålles en förening med formeln



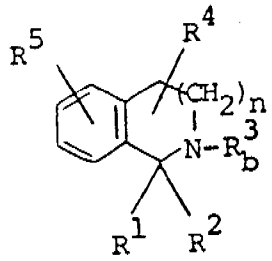
där R^1, R^2, R^3_a, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan,
eller dess salt, eller
iii) en förening med formeln



där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, eller dess salt bringas att reagera med en förening med formeln

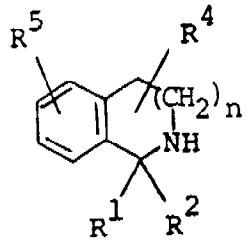
$$R^3_b - Y$$

där R^3_b är lägre alkyl med en eller flera lämpliga substituenter, eller lägre alkenyl, och
Y är en avgående grupp,
eller med dess salt, varvid erhålles en förening med formeln

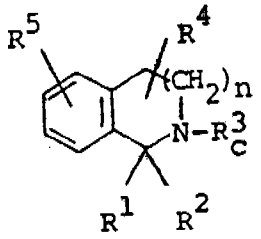


där E^1, R^2, R^3_b, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, eller dess salt, eller

iv) en förening med formeln

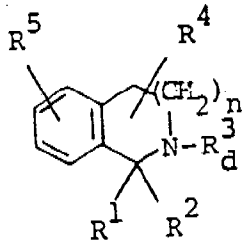


där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, eller dess salt underkastas en acyleringsreaktion, där acylen har en eller flera lämpliga substituenter, varvid erhålles en förening med formeln



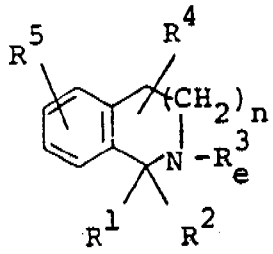
där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, och R^3_c är acyl med en eller flera lämpliga substituenter, eller dess salt, eller

v) en förening med formeln

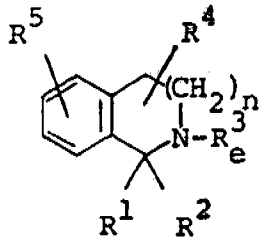


där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, och R^3_d är lägre alkanoyl med halogen,

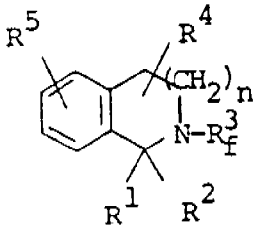
eller dess salt bringas att reagera med en cyklisk amin eller med ett salt därav, varvid erhålles en förening med formeln



där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, och R^3_e är lägre alkanoyl med cyklisk amino,
eller dess salt, eller
vi) en förening med formeln

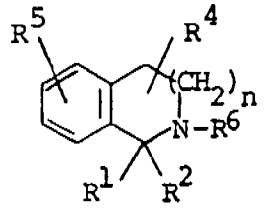


där R^1, R^2, R^3_e, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, eller dess salt reduceras, varvid erhålles en förening med formeln



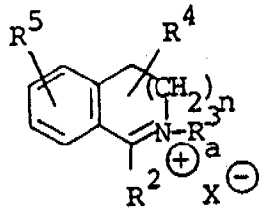
där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som ovan, och R^3_f är lägre alkyl med cyklisk amino,
eller dess salt.

14. Förening med formeln



där R^1, R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som i patentkrav 1, och
R^6 är en aminoskyddsgrupp,
och dess salt.

15. Förening med formeln



där R^2, R^4, R^5 och n envar avser samma som i patentkrav 1,
R^3_a är lägre alkyl med en eller flera lämpliga substituenter, lägre alkenyl eller acyl med en eller flera lämpliga substituenter. och
$X^{\ominus}$ är en anjon.

16. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som en aktiv beståndsdel innehåller en förening enligt patentkrav 1 i kombination med en farmaceutiskt godtagbar, väsentligen ogiftig bärare eller ett hjälpämne.

17. Användning av en förening enligt patentkrav 1 som läkemedel.

18. Förfarande för terapeutisk behandling av kramp och fördröjd nervdöd, k ä n n e t e c k n a t därav, att en människa eller ett djur ges en förening enligt patentkrav 1.

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
PATENTTIOSASTO

PATENTTIHAK.NR	LUOKKA	TUTKIJA	TUTKIMUSTUL. SAATU
891582	C07D 217/04	RLa	EP: US; x x

TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MÄÄT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US	TUTK. KESK. *)
C07D 217/00-	x x x x	
C07d 35/00-44	x x x x	
C07D 405/04	x x x x	
C07D 409/04	x x x x	
C07D 223/16	x x x x	

PATENTTIVIRASTOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
1) EP-A-230871	C07D 217/06		
2) DE-A-2434310	-"- 217/24	A	
3) FI-P-49827	-"- 217/16	A	
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			

*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA
**) MERKITSE A, JOS TEKNIIKAN TASOA

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
10)			
11)			
12)			
13)			
14)			
15)			
16)			
17)			
18)			
19)			

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA, HAKUSANAT YM.)

Chemical Abstracts vol 90, (1979), 121374s

vol 97, (1982), 162796u

HELSINKI 22.5.92

PÄIVÄYS

ALLEKIRJOITUS