

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

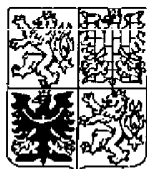
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3268-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLÁSTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9604565**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(86) PCT číslo: **PCT/FR97/00634**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/38998**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 451/02
A 61 K 31/47

(71) Přihlášovatel:

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Původce:

Sevrin Mireille, Paris, FR;

Marabout Benoit, Chilly-Mazarin, FR;

George Pascal, Saint-Arnoult-en-Yvelines,
FR;

Merly Jean-Pierre, Sceaux, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

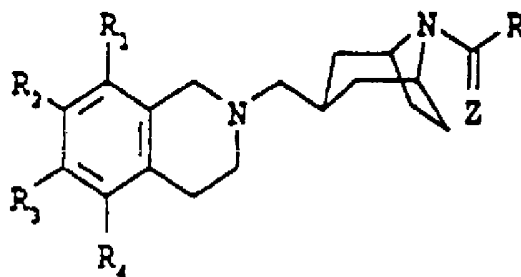
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty 3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochino-
lin-2-yl)methyl]-8-a-zabicyklo[3,2,1]
oktan u, způsoby jejich přípravy a
farmaceutický prostředek, který tyto
deriváty obsahuje**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂ a R₃ znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu, R₄ znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu, 2-methoxyethoxy skupinu, alkoxy skupinu, cykloalkylmethoxy skupinu nebo fenylmethoxy skupinu, nebo R₃ a R₄ spolu dohromady tvoří methylenedioxy skupinu, Z znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku a R znamená ethoxy skupinu, jestliže Z znamená atom kyslíku, nebo znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo vícekrát atomem halogenu nebo alkylovou skupinou nebo alkoxy skupinou nebo aminoskupinou. Sloučeniny mají silnou afinitu na dopaminové receptory typu D₂ a D₃ a na serotoninové receptory typu 5-HT_{1A} a 5-HT₂ a jsou směsnými ligandy. Ostatní sloučeniny

mají silnou afinitu na dopaminové receptory typu D₃ a slabou afinitu na dopaminové receptory typu D₂ a serotoninové receptory typu 5-HT_{1A} a 5-HT₂ a jsou proto selektivními a specifickými ligandy.



CZ 3268-98 A3

176 390/HK

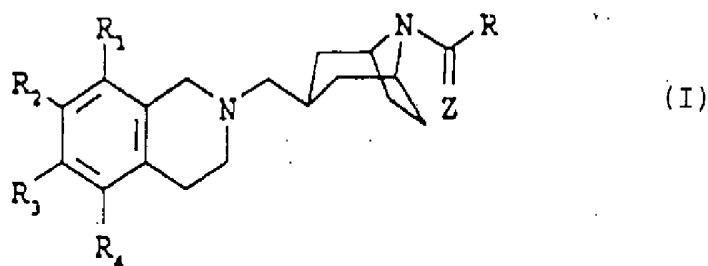
Deriváty 3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu, způsoby jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který tyto deriváty obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu, způsobů jejich přípravy a farmaceutického prostředku, který tyto deriváty obsahuje.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R_1 , R_2 a R_3 každý nezávisle na sobě znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_4 znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-methoxyethoxykupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylmethoxykupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo fenylmethoxykupinu, nebo alternativně R_3 a R_4 spolu dohromady tvoří methylenedioxykupinu, Z znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku, a

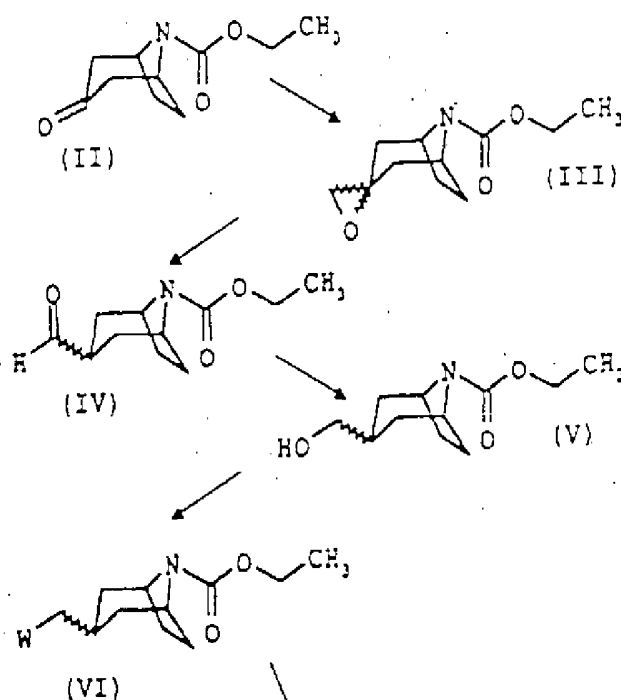
R znamená ethoxyskupinu, jestliže Z znamená atom kyslíku, nebo alternativně znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo vícekrát atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinou.

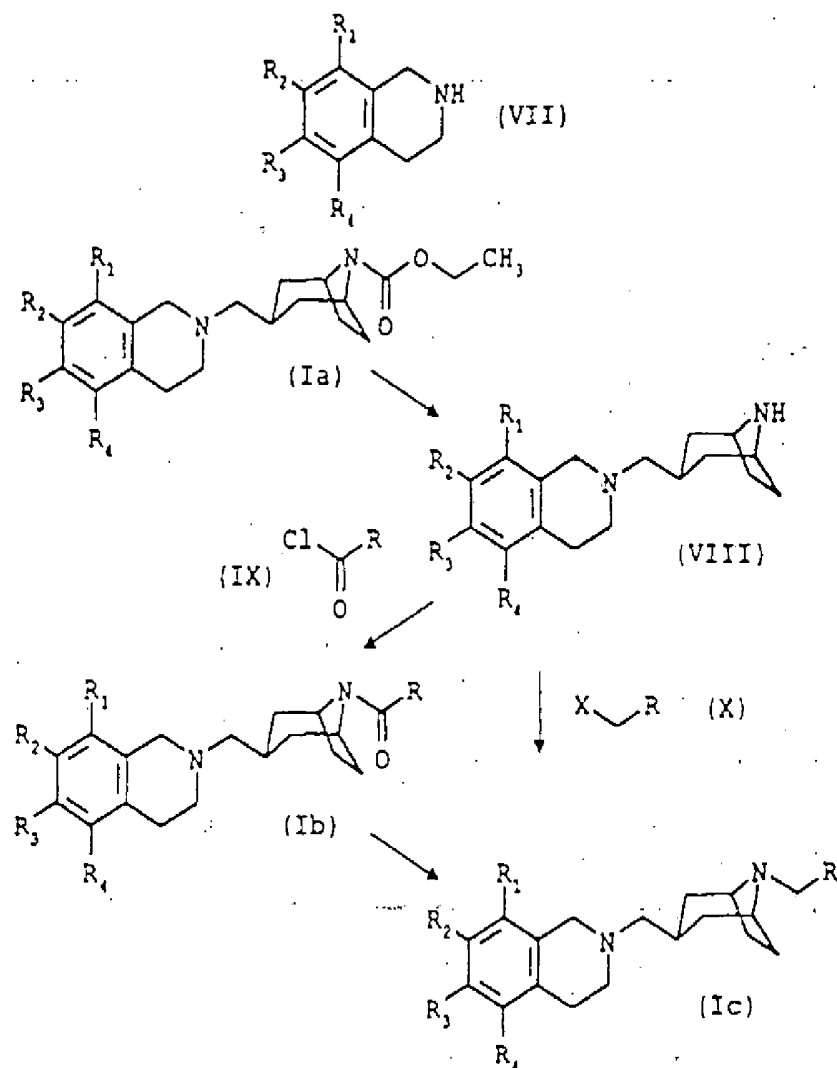
Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve dvou neekvivalentních geometrických isomerních formách, jmenovitě je to α , nebo endo isomerní forma, ve které je CH_2 skupina spojená se dvěma heterocykly v axiální poloze, a β , nebo exo isomerní forma, ve které je uvedená skupina CH_2 v ekvatoriální poloze v tak zvané "židličkové" konformaci piperidinového kruhu. Sloučeniny podle vynálezu mohou také existovat ve formě basí nebo ve formě adičních solí s kyselinami.

Zejména výhodné jsou sloučeniny, v jejichž obecném vzorci I R_1 znamená alkoxykupinu a R znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle předloženého vynálezu připravit postupy znázorněnými následujícími schématy.

Schema 1





Podle schematu 1 se ethyl-3-oxo-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát vzorce II nechá reagovat se sirným ylidem, například s trimethylsulfoxoniovou solí, v inertním rozpouštědle, například v dimethylsulfoxidu, při teplotě od 0 do 40 °C.

Získá se epoxid vzorce III, který se převede na aldehyd vzorce IV působením Lewisovy kyseliny, například bortrifluorid-etherátu, v inertním rozpouštědle, například v toluenu, při teplotě od 0 do 40 °C.

Tento aldehyd vzorce IV se potom redukuje na alkohol vzorce V působením směsného alkalického hydridu, například



borohydridu sodného, v alifatickém alkoholu, například v methanolu, při teplotě od 0 do 20 °C.

Hydroxylová skupina alkoholu vzorce V se potom převede na labilní skupinu W, například na tosylát, trifluoracetát nebo halogenid, čímž se získá sloučenina obecného vzorce VI, která se nechá reagovat s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem obecného vzorce VII, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, v aprotickém rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, v přítomnosti base, například uhličitanu draselného, při teplotě od 20 do 100 °C, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia, která odpovídá sloučenině obecného vzorce I, kde Z znamená atom kyslíku a R znamená ethoxyskupinu.

V případě potřeby lze oba získané isomery rozdělit v tomto stadiu postupu, například chromatografií na koloně silikagelu nebo frakční krystalisací hydrochloridů.

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, se ze sloučeniny obecného vzorce Ia odštěpí ochranní skupina známým způsobem, například působením koncentrované kyseliny sírové, čímž se získá amin obecného vzorce VIII, který se nechá reagovat s chloridem kyseliny obecného vzorce IX, kde R má výše uvedený význam, v chlorovaném rozpouštědle, například v dichlormethanu, v přítomnosti base, například triethylaminu, při teplotě od 20 do 40 °C.

Získá se sloučenina obecného vzorce Ib, která odpovídá sloučenině obecného vzorce I, kde Z znamená atom kyslíku a R znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu.

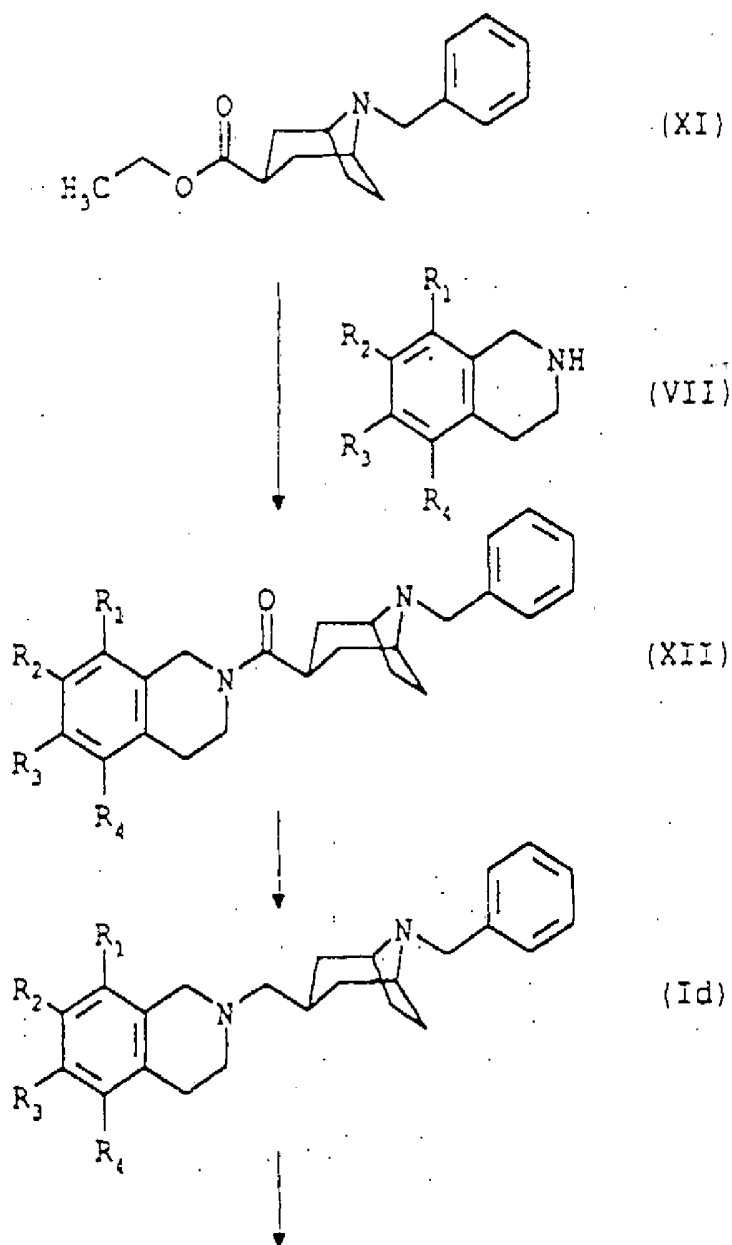
V případě potřeby se sloučenina obecného vzorce Ib může redukovat působením směsného alkalického hydridu, například lithiualuminiumhydridu, v etherovém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, při teplotě od 0 do 60 °C, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ic, kde Z znamená dva atomy vodíku. Jako variantu lze získat redukovanou sloučeninu obecného vzorce Ib přímo reakcí aminu obecného vzorce VIII s halogenidem

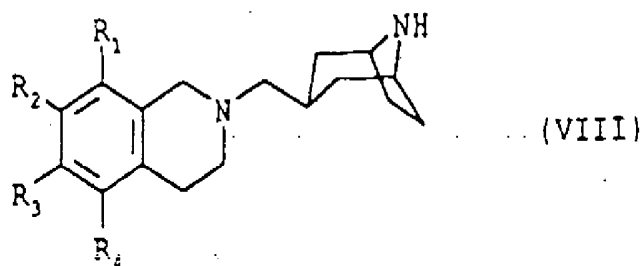
obecného vzorce X, kde R má výše uvedený význam, v aprotickém rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, v přítomnosti base, jako je uhličitán draselný, při teplotě od 20 do 100 °C.

Ethyl-3-oxo-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát vzorce II je komerčně dostupný.

Substituované 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny obecného vzorce VII lze připravit metodami analogickými podle J. Med. Chem., (1987), 30, 2208.

Schema 2





Podle schematu 2 se ethyl-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-karboxylát vzorce XI nechá reagovat s dimethylaluminiumamidem, připraveným předem z trimethylaluminia, a s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem obecného vzorce VII, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, v inertním rozpouštědle, například v toluenu, při teplotě od 0 do 100 °C.

Získá se sloučenina obecného vzorce XII, která se redukuje působením směsného alkalického hydridu, například lithiium-aluminiumhydridu, v etherovém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, při teplotě od 0 do 60 °C, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Id, která odpovídá sloučenině obecného vzorce I, kde Z znamená dva atomy vodíku a R znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu.

V případě potřeby se tato sloučenina může potom debenzylvat, například katalytickou hydrogenací, čímž se získá amin obecného vzorce VIII a tento amin se potom nechá reagovat, jak je popsáno ve schematu 1.

Ethyl-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-karboxylát vzorce XI se může připravit metodou analogickou podle J. Med. Chem. (1994), 37, 2831.

Následující příklady objasňují přípravu několika sloučenin podle vynálezu.

Elementární mikroanalýsy a IR a NMR spektra potvrzují struktury získaných sloučenin.

Čísla uváděná v závorkách v nadpisech příkladů odpovídají číslům v prvním sloupci tabulky 1, která je uvedena dále.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (sloučenina č. 1)

Ethyl-(exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát hydrochlorid

1.1. Ethyl-spiro(8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3,2'-oxiran)-8-karboxylát

20 g hydridu sodného jako 60% suspense v oleji se promyje pentanem, čímž se získá 12 g (0,5 mol) hydridu sodného, který se suspenduje ve 400 ml dimethylsulfoxidu, po částech se přidá 107 g (0,486 mol) trimethylsulfoxoniumjodidu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin.

Potom se přidá po kapkách 60 g (0,3 mol) ethyl-3-oxo-8-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-karboxylátu a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Směs se naleje do 1 litru vody a extrahuje se 3 x 300 ml diethyletheru. Organická fáze se vysuší síranem sodným a přefiltruje se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 39,4 g světle žlutého olejovitého produktu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

1.2. Ethyl-3-formyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát

Do 1 l tříhrdlé baňky s kulatým dnem se zavede 400 ml toluenu a 7,4 g (0,052 mol) bortrifluoridetherátu a potom se po kapkách přidává 22 g (0,104 mol) ethyl-spiro(8-azabicyklo-[3,2,1]oktan-3,2'-oxiran)-8-karboxylátu rozpuštěného ve 100 ml toluenu a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti po dobu 15 minut.

Směs se naleje do 200 ml ledové vody, organická fáze se po usazení oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát dichlormethanem. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a přefiltrují se a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se směs dvou aldehydů α a β konfigurací, která se eluuje směsí 100/0 až 98/2 dichlormethanu a methanolu.

Získá se 14,45 g 3/7 směsi α/β isomerů ve formě bezbarvého olejovitého produktu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

1.3. Ethyl-3-(hydroxymethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát

14,45 g (0,0683 mol) ethyl-3-formyl-8-azabicyklo[3,2,1]-oktan-8-karboxylátu (3/7 směs α/β) se rozpustí ve 150 ml methanolu v 500 ml baňce s kulatým dnem, roztok se ochladí na 0 °C směsí soli, vody a ledu, po částech se přidá 2,59 g (0,0683 mol) borohydridu sodného a směs se míchá při teplotě mezi 0 °C a 5 °C po dobu 1 hodiny a 30 minut.

Směs se hydrolysuje přidáním 50 ml vody, methanol se odpaří za sníženého tlaku, přidá se dalších 50 ml vody a směs se extrahuje třikrát 300 ml dichlormethanu. Organická fáze se vysuší síranem sodným a přefiltruje se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 14,6 g produktu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

1.4. Ethyl-3-[[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát

14,6 g ethyl-3-(hydroxymethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu rozpustěného v 25 ml pyridinu se zavede do 250 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem, směs se ochladí na 0 °C směsí soli, vody a ledu, během 45 minut se přidá po kapkách 14,36 g (0,0753 mol) tosylchloridu rozpustěného v 45 ml pyridinu a směs se míchá, nejprve při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a potom při teplotě místnosti po dobu 24 hodin.

Směs se naleje do 600 ml vody a extrahuje se třikrát 200 ml ethylacetátu, organická fáze se promyje dvakrát 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a potom vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 100/0 až 97/3 dichlormethanu a methanolu a získá se 20,3 g tosylátu, kterýžto produkt se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

1.5. Ethyl-(exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát

Do 100 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 1,33 g (0,01 mol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, 3,67 g (0,01 mol) 3-[[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu, 1,52 g (0,011 mol) uhličitanu vápenatého a 20 ml N,N-dimethylformamidu a směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin 30 minut.

Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti a naleje se do 150 ml ledové vody a extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu a eluuje se směsí 100/0 až 98/2 dichlormethanu a methanolu. Získá se 1,5 g 3/7 směsi α/β isomerů.

Tato směs se rozpustí v 30 ml ethylacetátu, přidá se 46 ml (0,0046 mol) 0,1 N kyseliny chlorovodíkové rozpustěné v 2-propanolu, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a 2-propanolu.

Nakonec se získá 0,7 g hydrochloridu (čistý β isomer) ve formě žlutavě bílé pevné látky.

Teplota tání: 219 až 223 °C.

Příklad 2 (sloučenina č. 5))

(exo)-8-benzoyl-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

2.1. (exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

1,35 g (0,0037 mol) ethyl-(exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát hydrochloridu se rozpustí v 15 ml vody, po kapkách se přidává 15 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 3 hodin.

Směs se ochladí na 0 °C směsí soli, vody a ledu, pomalu se přidává 30% hydroxid sodný a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 0,95 g produktu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

2.2. (exo)-8-benzoyl-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

Do 100 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 0,95 g (0,0037 mol) (exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu, 0,62 g (0,0065 mol) triethylaminu a 15 ml dichlormethanu, dále se po kapkách přidává 0,87 g (0,00615 mol) benzoylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin.

Směs se naleje do 50 ml vody a extrahuje se dichlormethanem, organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 100/0 až 95/5 dichlormethanu a methanolu, čímž se získá 1,26 g base.

Hydrochlorid se připraví přidáním 35 ml kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztoku v 2-propanolu do roztoku 1,26 g (0,0035 mol) base v 20 ml ethylacetátu. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se překystaluje ze směsi 2-propanolu a ethylacetátu a získá se 0,9 g sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 251 až 256 °C (rozklad)

Příklad 3 (sloučenina č. 2)

Ethyl-(exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát hydrochlorid

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 4,2 g (0,0218 mol) 5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, 7,5 g (0,0204 mol) ethyl-3-[[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu a 3,31 g (0,0239 mol) uhličitanu draselného v 40 ml N,N-dimethylformamidu a směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 3 hodin.

Směs se ochladí na teplotu místnosti, naleje se do 150 ml ledové vody a extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 100/0 až 95/5 dichlormethanu a methanolu a získá se 4,03 g base ve formě 3/7 směsi α/β isomerů.

Těchto 4,03 g (0,0104 mol) se rozpustí v 40 ml ethylacetátu, přidá se 104 ml (0,0104 mol) kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu, objem se zmenší na polovinu a směs se rozmělní.

Pevná látka se oddělí filtrací, vysuší se a získá se 1,66 g hydrochloridu isomeru čisté β konfigurace ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 195 až 198 °C.

Příklad 4 (sloučenina č. 3)

Ethyl-(endo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát hydrochlorid

Matečné louhy z krystalisace z výše uvedeného příkladu se zahustí za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 100 ml vody, potom 30% hydroxid sodný až do basického pH, směs se extrahuje dichlormethanem, organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 100/0 až 98/2 dichlormethanu a

methanolu, čímž se oddělí α isomer (méně polární) do β isomeru (více polární).

K 0,5 g (0,00129 mol) α (endo) isomeru rozpuštěnému v 10 ml ethylacetátu se přidá 13 ml (0,0013 mol) kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu a objem roztoku se zmenší za sníženého tlaku, až začíná krystalisace.

Nakonec se izoluje 0,35 g hydrochloridu čistého α (endo) isomeru ve formě žlutavě bílé pevné látky.

Teplota tání: 197 až 200 °C.

Příklad 5 (sloučenina č. 14)

(exo)-8-(3-(ethoxybenzoyl)-3-[5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

5.1. (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

Použitím postupu podle příkladu 2.1 se z výchozího 1 g (0,00234 mol) ethyl-(exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát hydrochloridu připraví 0,74 g produktu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

5.2. (exo)-8-(3-ethoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

Použitím postupu podle příkladu 2.2 se z výchozích 0,74 g (0,00234 mol) (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu a 0,86 g (0,00468 mol) 3-ethoxybenzoylchloridu a po vyčištění chromatografií získá 0,94 g sloučeniny ve formě base.

Tento produkt se rozpustí v 20 ml ethylacetátu, přidá se 21 ml (0,0021 mol) kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu, objem roztoku se zmenší na polovinu za sníženého tlaku a směs se rozmělní a nechá se vykrytalovat. Nakonec se izoluje 0,68 g (0,00136 mol) žlutavě bílé pevné látky.

Teplota tání: 188 až 190 °C.

Příklad 6 (sloučenina č. 15)

(endo)-8-(3-ethoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

6.1. (endo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

Použitím postupu podle příkladu 2.1 se z výchozích 0,55 g (0,0013 mol) ethyl-(endo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát hydrochloridu připraví 0,41 g produktu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

6.2. (exo)-8-(3-ethoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

Použitím postupu podle příkladu 2.2 se z výchozích 0,41 g (0,00129 mol) (endo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu a 0,48 g (0,00258 mol) 3-ethoxybenzoylchloridu a po vyčištění chromatografií získá 0,5 g sloučeniny ve formě base.

0,5 g (0,00108 mol) této base se rozpustí v 10 ml ethylacetátu, přidá se 11 ml (0,0011 mol) kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu, objem roztoku se zmenší na polovinu za sníženého tlaku a směs se rozmělní a nechá se vykrytalovat. Nakonec se izoluje 0,37 g (0,00074 mol) žlutavě bílé pevné látky.

Teplota tání: 188 až 190 °C.

Příklad 7 (sloučenina č. 9)

(exo)-8-benzoyl-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

Použitím postupu podle příkladu 2.2 se z výchozích 1,1 g (0,0035 mol) (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu a 0,85 g (0,006 mol) benzoylchloridu a po vyčištění chromatografií získá 1,3 g sloučeniny ve formě base.

0,5 g (0,0012 mol) této base se rozpustí v 10 ml ethylacetátu, přidá se 12 ml (0,0012 mol) kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu, objem roztoku se zmenší na polovinu za sníženého tlaku a směs se rozmělní a nechá se vykrytalovat. Nakonec se izoluje 0,41 g (0,0009 mol) žlutavě bílé pevné látky.

Teplota tání: 222 až 227 °C (rozklad)

Příklad 8 (sloučenina č. 44)

(exo)-8-(fenylmethyl)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan dihydrochlorid

K suspensi 0,09 g (0,00237 mol) lithiualuminiumhydridu v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,8 g (0,0019 mol) (exo)-8-benzoyl-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu, směs se ochladí na 0 °C a míchá se při této teplotě po dobu 3 hodin.

Nadbytek hydridu se zhydrolysuje 1 ml 10% hydroxidu sodného, směs se zředí 30 ml tetrahydrofuranu, přidá se několik gramů síranu sodného, nerozpustný materiál se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 98/2 až 90/10 dichlormethanu a methanolu a izoluje se 0,1 g (0,000246 mol) sloučeniny ve formě base.

Tato sloučenina se rozpustí v 10 ml ethylacetátu, přidá se 6 ml kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a přidá se 1 ml 2-propanolu a 2,5 ml ethylacetátu. Nakonec se získá 0,06 g dihydrochloridu ve formě žlutavě bílé pevné látky.



Teplota tání: 221 až 224 °C.

Příklad 9 (sloučenina č. 35)

(exo)-3-[5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-
-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioát
9.1. (exo)-5-methoxy-2-[[8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]-
okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Do 500 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se umístí 50 ml toluenu, pomalu se přidává 20,2 ml (40,35 mmol) trimethylaluminia (jako 2 M roztok v heptanu), směs se ochladí na 0 °C v atmosféře argonu. Po kapkách se přidává 6,7 g (41,1 mmol) 5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu rozpuštěného v 50 ml toluenu, směs se zahřívá na 50 °C a po několika minutách při této teplotě se přidá 7,8 g (28,5 mmol) ethyl-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-karboxylátu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin.

Směs se ochladí na 0-°C směsí ledu, soli a vody a pomalu se hydrolysuje přidáním 30 ml vody, nerozpustný materiál se oddělí filtrací, filtrát se promyje vodou a vysuší se síranem sodným a rozpoutědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 100/0 až 92/8 dichlormethanu a methanolu a získá se 10,89 g sloučeniny ve formě oranžově žlutého oleje.

9.2. (exo)-3-[5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-
methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-
-endioát

Do 250 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se umístí 1,6 g (41,8 mmol) lithiualuminiumhydridu suspendovaného v 70 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí na 0 °C v atmosféře argonu, přidá se 10,89 g (27,9 mmol) (exo)-5-methoxy-2-[[8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu rozpuštěného v 30 ml tetrahydrofuranu, směs



se nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje po dobu 4 hodin.

Směs se ochladí na 0°C, nadbytek hydridu se zhydrolysuje vodou a vodným 30% hydroxidem sodným, nerozpustná látka se oddělí filtrací, promyje se tetrahydrofuranem a filtrát se zahustí za sníženého tlaku a získá se 10,5 g produktu ve formě žlutého oleje.

Tento produkt se rozpustí ve 100 ml ethanolu, přidá se 6,5 g (55,8 mmol) kyseliny fumarové rozpuštěné ve 100 ml ethanolu, směs se zahustí na asi 80 ml a nechá se vykrytalovat.

Nakonec se izoluje 13,64 g sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 197 až 200 °C.

Příklad 10 (sloučenina č. 8)

(exo)-8-(4-methylbenzoyl)-3-[(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

10.1. (exo)-3-[(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

5 g (8,21 mmol) (exo)-3-[5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin-2-yl)methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioátu se rozpustí ve vodě, přidá se vodný 30% hydroxid sodný, směs se extrahuje třikrát 100 ml dichlormethanu, organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 3,1 g sloučeniny ve formě base.

Tato sloučenina se suspenduje ve 100 ml ethanolu, přidá se 1 g 10% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku asi 0,32 MPa, při teplotě asi 40 °C po dobu 10 hodin. Katalysátor se oddělí filtrací a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 2,35 g sloučeniny, která se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.



10.2. (exo)-8-(4-methylbenzoyl)-3-[(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

Použitím postupu podle příkladu 2.2 se z výchozích 1,43 g (5 mmol) (exo)-3-[(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]-oktanu a 1,16 g (7,5 mmol) 4-methylbenzoylchloridu a po vyčištění chromatografií na koloně silikagelu připraví 1,5 g (3,7 mmol) sloučeniny ve formě base.

0,3 g (0,74 mmol) této base se rozpustí v 10 ml ethylacetátu, přidá se 7,5 ml (0,75 mmol) kyseliny chlorovodíkové jako 0,1 N roztok v 2-propanolu, objem roztoku se zmenší na polovinu za sníženého tlaku a směs se rozmělní a nechá se vykrystalovat.

Nakonec se izoluje 0,21 g hydrochloridu.

Teplota tání 237 až 240 °C.

Příklad 11 (sloučenina č. 36)

(exo)-3-[5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-[(4-methylfenyl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioát

Do 100 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se vnese 0,17 g (4,45 mmol) lithiualuminiumhydridu suspendovaného v 20 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí na 0 °C v atmosféře argonu, přidá se 1,2 g (2,97 mmol) (exo)-8-(4-methylbenzoyl)-3-[(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu ve formě base rozpuštěné v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin.

Směs se ochladí na 0 °C, nadbytek hydridu se rozloží přidáním vody a vodného 30% hydroxidu sodného, nerozpustný materiál se oddělí filtrací, promyje se tetrahydrofuranem a zbytek se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 98/2 až

85/15 dichlormethanu a methanolu a získá se 0,9 g sloučeniny ve formě base.

Tato base se rozpustí v 10 ml ethanolu, přidá se 0,54 g (4,6 mmol) kyseliny fumarové rozpuštěné v 50 ml ethanolu, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethanolu.

Získá se 0,9 g fumarátu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 188 až 190,5 °C.

Příklad 12 (sloučenina č. 42)

(exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioát

12.1. (exo)-5-(1-methylethoxy)-2-[[8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Použitím postupu podle příkladu 9.1 se z výchozích 4,58 g (23,8 mmol) 5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a 4,15 g (15,2 mmol) ethyl-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]-oktan-3-karboxylátu připraví 6,2 g sloučeniny ve formě oranžově zabarveného oleje.

12.2. (exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioát

Použitím postupu podle příkladu 9.2 se z výchozích 1,15 g (30,2 mmol) lithiualuminiumhydridu a 6,3 g (15,1 mmol) (exo)-5-(1-methylethoxy)-2-[[8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu připraví 6,05 g sloučeniny ve formě žlutého oleje.

0,9 g (2,22 mol) tohoto produktu se rozpustí v 50 ml ethanolu, přidá se 0,51 g (4,44 mol) kyseliny fumarové rozpuštěné ve 200 ml ethanolu, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethanolu.

Isoluje se 0,6 g difumarátu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 203 až 205,5 °C.

Příklad 13 (sloučenina č. 43)

(exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-[(4-methylfenyl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioát

13.1. (exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

Použitím postupu podle příkladu 10.1 se z výchozích 4,8 g (11,9 mmol) (exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu ve formě base a po katalytické hydrogenaci s 1,35 g 10% palladia na uhlí získá 2,7 g sloučeniny, která se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

13.2. (exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-[(4-methylfenyl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan di-(E)-but-2-endioát

Do 100 ml baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 2,6 g (8,27 mmol) (exo)-3-[5-(1-methylethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu, 1,85 g (10 mmol) benzylbromidu, 1,52 g (11 mmol) uhličitanu draselného a 35 ml N,N-dimethylformamidu a směs se zahřívá na 50 °C po dobu 1 hodiny.

Přidá se dalších 1,52 g (11 mmol) uhličitanu draselného a v zahřívání se pokračuje při teplotě 50 °C po dobu 8 hodin a 30 minut.

Směs se ochladí na teplotu místnosti, naleje se do 100 ml vody a ledu a extrahuje se třikrát 100 ml ethylacetátu, organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 97/3 až 85/15 dichlormethanu a methanolu.

Získá se 2,25 g base, která se rozpustí ve 100 ml ethanolu, přidá se 1,25 g (10,8 mmol) kyseliny fumarové rozpuštěné ve 150 ml ethanolu, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethanolu.

Isoluje se 1,45 g difumarátu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 188 až 190,5 °C.

Příklad 14 (sloučenina č. 18)

(exo)-8-(3,4-dichlorbenzoyl)-3-[(5,8-dimethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

14.1. (exo)-5,8-dimethoxy-2-[[8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 15,3 ml (30,6 mmol) 2 M roztoku trimethylaluminia v hexanu a 30 ml toluenu, načež se po kapkách přidává 4,06 g (21 mmol) 5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu rozpuštěného v 80 ml toluenu, směs se zahřívá na 50 °C, po kapkách se přidává 5,2 g (20,4 mmol) methyl-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-karboxylátu rozpuštěného v 30 ml toluenu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Směs se hydrolysuje 100 ml vody, sraženina se odstraní filtrací, propláchne se ethylacetátem, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se 9,83 g olejovitého produktu, který se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 98/2 dichlormethanu a methanolu.

Získá se 5,5 g sloučeniny ve formě žlutého oleje, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

14.2. (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

Do 500 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu, přidá se 1 g

(26 mmol) lithiualuminiumhydridu, suspenze se ochladí na 0 °C, po kapkách se přidává 5,5 g (13 mmol) (exo)-5,8-dimethoxy-2-[[8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu rozpuštěného ve 20 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin.

Směs se ochladí v lázni s ledem a hydrolysuje se vodným 1 N hydroxidem sodným, nerozpustný materiál se oddělí filtrací, propláchne se ethylacetátem, filtrát se vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se 5,28 g sloučeniny ve formě žlutého oleje, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

14.3. (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

Do 200 ml Parrovy trubice se zavede 2,33 g (5,73 mmol) (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-methyl]-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu rozpuštěného v 50 ml ethanolu a potom v atmosféře argonu 1,2 g 10% palladia na uhlí a hydrogenace se provádí při teplotě místnosti za tlaku asi 0,35 MPa.

Katalysátor se oddělí filtrací, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 1,71 g sloučeniny ve formě žlutého oleje, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

14.4. (exo)-8-(3,4-dichlorbenzoyl)-3-[(5,8-dimethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan hydrochlorid

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem se vnese v atmosféře argonu 1,7 g (5,62 mmol) (exo)-3-[(5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)methyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu, 1 ml triethylaminu a 50 ml dichlormethanu, potom se po kapkách přidává 2,35 g (11,24 mmol) 3,4-dichlorbenzoylchloridu rozpuštěného v 5 ml dichlormethanu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin.

Přidá se ledová voda, směs se extrahuje dichlormethanem, organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluuje se směsí 100/0 až 95/5 dichlormethanu a methanolu.

Získá se 1,66 g base, která se rozpustí v ethylacetátu, přidá se 32,7 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v 2-propanolu, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu s několika ml ethanolu. Získá se 1,35 g hydrochloridu.

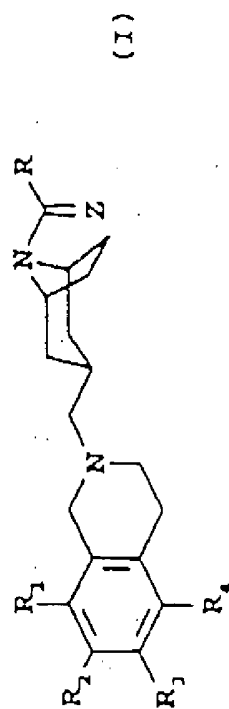
Teplota tání: 190 až 191 °C.

Následující tabulka ilustruje chemické struktury a fyzikální vlastnosti několika sloučenin podle vynálezu. Ve sloupci " R_4 " " C_3H_5 " znamená cyklopropylovou skupinu, " C_5H_9 " znamená cyklopentylovou skupinu a " C_6H_{11} " znamená cyklohexylovou skupinu.

Ve sloupcích " R_4 " a " R " výrazy " C_6H_5 ", " C_6H_4 ", " C_6H_3 " a " C_6H_2 " znamenají nesubstituovanou, monosubstituovanou, disubstituovanou a trisubstituovanou fenylovou skupinu, jsou uváděny, kde je to třeba, údaje substituentů, u kterých je naznačena jejich poloha. Ve sloupci "Isom." " α " znamená endo relativní konfiguraci sloučeniny a " β " znamená exo relativní konfiguraci.

Ve sloupci "sůl" "-" znamená sloučeninu ve formě base, "HCl" znamená hydrochlorid, "2HCl" znamená dihydrochlorid, "fum." znamená fumarát, "2fum." znamená difumarát a "Mes." znamená methansulfonát hydrát. Ve sloupci "t.t.(°C)" "d" znamená teplotu tání za rozkladu, (A) a (B) značí dvě různé krystalické formy téže sloučeniny.

Tabulka



Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	sůl	t. t. (°C)
1	H	H	H	H	O	OCH ₂ CH ₃	β	HCl	219-223
2	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	OCH ₂ CH ₃	β	HCl	195-198
3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	OCH ₂ CH ₃	α	HCl	197-200
4	OCH ₃	H	H	Cl	O	OCH ₂ CH ₃	β	HCl	210-212
5	H	H	H	H	O	C ₆ H ₅	β	HCl	251-256 (d)
6	OCH ₃	H	H	H	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	191.5-194
7	H	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	236-238.5
8	H	H	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	237-240

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	sůl	t. t. (°C)
9	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	222-227 (d)
10	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	205-207 (d)
11	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-C ₆ H ₄	α	HCl	214.5-217
12	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	199-201
13	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	196-199 (d)
14	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	188-190
15	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	α	HCl	188-190
16	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	178-182
17	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	205-207
18	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	235-237 (A) 190-191 (B)
19	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	4-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	257.5-259.5
20	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	248-250

Č..	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	sůl	t. t. (°C)
21	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	196-198
22	Cl	H	H	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	209-213
23	OCH ₃	H	H	Cl	O	C ₆ H ₅	β	HCl	226-229
24	OCH ₃	H	H	Cl	O	3-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	222-224
25	OCH ₃	H	H	Cl	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	170-172
26	OCH ₃	Cl	H	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	205.5-206.5
27	OCH ₃	H	Cl	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	206.5-208
28	H	H	H	H	O	2-OCH ₃ -4-NH ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	β	Mes.	173-176
29	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	2-OCH ₃ -4-NH ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	β	HCl	201-203
30	H	H	H	H	HH	C ₆ H ₅	β	fum.	200-202.5
31	H	H	H	CH ₃	HH	C ₆ H ₅	β	2fum.	200-202

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	súl	t. t. (°C)
32	H	H	H	CH ₃	HH	4-F-C ₆ H ₄	β	2fum.	199.5-202
33	H	H	H	CH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	220-222
34	H	H	H	CH ₃	HH	3-CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	210-212
35	H	H	H	OCH ₃	HH	C ₆ H ₅	β	2fum.	197-200
36	H	H	H	OCH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	188-190.5
37	H	H	H	OCH ₃	HH	4-CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	216-218
38	H	H	H	OCH ₃	HH	4-F-C ₆ H ₄	β	2fum.	200-201.5
39	H	H	H	OCH ₃	HH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	216-218
40	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	HH	C ₆ H ₅	β	fum.	198.5-201
41	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	190-192.5
42	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	HH	C ₆ H ₅	β	2fum.	203-205.5
43	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	188-190.5

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	Sůl	t. t. (°C)
44	OCH ₃	H	H	OCH ₃	HH	C ₆ H ₅	β	2HCl	169-173 (A) 221-224 (B)
45	H	H	H	OCH ₃	HH	4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₃ - C ₆ H ₄	β	2fum.	206.5-208.5
46	H	H	H	OCH ₃	O	4-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	256-259
47	H	H	H	OCH ₃	O	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	246-248
48	Cl	H	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	149-150
49	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-F-C ₆ H ₄	β	HCl	207-209
50	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	4-F-C ₆ H ₄	β	HCl	236-238
51	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	221-223
52	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	202-204
53	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	β	HCl	208-209
54	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	199-200

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	sůl	t. t. (°C)
55	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	β	HCl	193-195
56	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	β	HCl	168-170
57	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-4-CH ₃ -C ₆ H ₃	β	HCl	207-208 (A) 199-200 (B)
58	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	β	HCl	199-201
59	H	H	H	OCH ₃	O	-C ₆ H ₅	β	HCl	244-246
60	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	O	3-F-C ₆ H ₄	β	HCl	254.5-257
61	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	O	4-F-C ₆ H ₄	β	HCl	253.5-256
62	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	224.5-227
63	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	3-Cl-4-CH ₃ -C ₆ H ₃	β	HCl	192-193.5
64	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	219-221.5
65	OH	H	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	fum.	161-165(d)
66	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	α	-	141-142

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Isom.	súl	t. t. (°C)
67	H	H	H	OCH ₃	HH	4-Cl-C ₆ H ₄	β	2fum.	197-199
68	H	H	H	OCH ₃	HH	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	219.5-221.5
69	OCH ₃	Cl	H	OCH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	218-219.5
70	H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	203-205
71	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	192-194
72	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	217.5-219
73	OCH ₃	F	H	OCH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	216-218
74	OCH ₃	H	H	OCH ₃	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	243-244
75	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	HH	-C ₆ H ₅	β	2fum.	196-198
76	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	204-205
77	H	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	216-218
78	H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	205-206
79	H	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₁₁	HH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2fum.	214-216

Studie afinity na dopaminergické receptory typu D₂

Použitými zvířaty jsou 150 až 250 g samci krysy Sprague-Dawley. Po oddělení hlavy od těla se odstraní mozek a vyřízne se korpus striatum. Tkáň se rozemele za použití drtiče Polytron™ v 50 objemech 50 mM Tris-HCl pufru obsahujícího chlorid sodný (120 mM), chlorid draselný (5 mM) a jehož pH je upraveno na 7,4 (to je 100 mg čerstvé tkáně na 5 ml). Homogenisované tkáň se promyje dvakrát při teplotě 4 °C, centrifugují se vždy po dobu 10 minut při 40 000 x g a peletka se resuspenduje v čerstvém ochlazeném pufru. Nakonec se konečná peletka suspenduje v témže objemu pufru a přidá se kyselina askorbová (0,1% konečná koncentrace) a pargylin (10 µM konečná koncentrace). Směs se potom inkubuje při teplotě 37 °C po dobu 10 minut.

Vazba [³H]spiperonu (New England Nuclear, specifická aktivita 20 až 40 mCi/mmol) se stanoví inkubací 100 µl membránové suspence s radioligandem (0,25 nM) v konečném objemu 1 ml po dobu 20 minut při teplotě 37 °C v přítomnosti nebo bez přítomnosti testované sloučeniny. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti haloperidolu v koncentraci 10 µM. Po inkubaci se membrány regenerují filtrací na filtrech Whatman GF/B™, které se promyjí dvěma 5 ml objemy chlazeného pufru. Filtry se extrahují ve scintilační kapalině a radioaktivita se měří kapalinovou scintigrafií s účinností 50 až 60 %. Pro každou testovanou sloučeninu se výsledky vyjádří hodnotou IC₅₀, to je koncentrací, která inhibuje vazbu [³H]spiperonu z 50 %, vypočteno grafickou nebo matematickou metodou.

Pro sloučeniny podle vynálezu jsou hodnoty IC_{50} mezi 0,01 a 10 μM .

Studie afinity na dopaminergické receptory D_2 u hovězí "noyau caudé"

Sloučeniny se podrobí studiu in vitro s ohledem na jejich afinitu na dopaminergické receptory D_2 získané z membránového preparátu hovězí "noyau caudé", jak je v podstatě popsáno v práci H. Schoemaker, Eur. J. Pharmacol. (1993), 242, R1-R2.

Ve dni experimentu se hovězí "noyaux caudés" (Collect Organe, Paříž, Francie) skladované při teplotě $-80\text{ }^{\circ}C$ rozmrazí a homogenisují se při teplotě $4\text{ }^{\circ}C$ v 10 objemech pufru (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 7,5 při $25\text{ }^{\circ}C$) za použití zařízení PolytronTM (poloha 5, 30 sekund). Homogenisát se centrifuguje při 2500 g po dobu 1 minuty (centrifuga SorvallTM vybavená rotorem SS34). Supernatant se regeneruje a centrifuguje při 35 000 g po dobu 15 minut, peletka se promyje resuspendováním v 10 objemech pufru, homogenisací a centrifugací a konečná peletka se suspenduje v 10 objemech pufru a předinkubuje se při teplotě $37\text{ }^{\circ}C$ po dobu 10 minut.

Homogenisát se centrifuguje při 35 000 g po dobu 15 minut a peletka se resuspenduje v inkubačním pufru (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 50 μM 8-hydroxychinolinu, 0,005 % kyseliny askorbové, pH 7,5 při $25\text{ }^{\circ}C$) v podílu 100 mg původní tkáně na ml.

Membránová suspence (150 μl) se inkubuje při teplotě $23\text{ }^{\circ}C$ po dobu 60 minut ve zkumavkách v přítomnosti 0,8 nM [3H]7-OH-DPAT (specifiká aktivita 120 až 160 Ci/mmol, AmershamTM) v konečném objemu 1 ml inkubačního pufru obsahujícího 0,2 μM zolpidem hydrochloridu a 1 mg hovězího albuminového séra, v přítomnosti nebo bez přítomnosti testované sloučeniny. Inkubace se přeruší filtrací na Brandel Harvester M-48TM za použití filtrů Whatman GF/CTM předem zpracovávaných hovězím albuminovým sérem (0,1%) po dobu 30 minut. Po předběžném zředění 4 ml pufru (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM

KCl, pH 7,4 při 25 °C) každého reakčního prostředí se zkumavky propláchnou dvakrát 4 ml tohoto pufru.

Filtry se rozstříhají a potom se suší v pícce při teplotě 120 °C po dobu 10 minut a radioaktivita zachycená na filtrech se stanoví kapalinovou scintilační spektrometrií. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1 μ M dopaminu.

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se vypočte procento inhibice specifické vazby [3 H]7-OH-DPAT, načež se stanoví IC_{50} , koncentrace, která inhibuje vazbu z 50 %.

Hodnoty IC_{50} sloučenin podle vynálezu jsou řádově 0,005 μ M až 10 μ M.

Studie afinity na serotoninergické receptory typu 5-HT_{1A}

Sloučeniny vytěsňují vazbu specificky značeného ligandu, [3 H]-8-hydroxy-2-di-n-propylaminotetralinu (označovaného zde jako "[3 H]-8-OH-DPAT" a popsaného v práci Gozlan a j., Nature (1983), 305, 140) na 5-HT_{1A} receptorech přítomných v krysím hippocampusu.

Jako zvířata se použijí 160 až 200 g samci krys Sprague-Dawley. Po oddělení hlavy od těla se odstraní mozek a vyřízne se hippocampus. Tkáň se mele za použití zařízení Ultra-Turrax Polytron™ po dobu 30 sekund při poloviční maximální rychlosti v 10 objemech 50 mM Tris pufru s pH upraveným na 7,4 kyselinou chlorovodíkovou (to je 100 mg čerstvé tkáně na ml). Homogenisované tkáně se promyjí dvakrát při teplotě 4 °C, centrifugují se vždy po dobu 10 minut při 48 000 x g a peletka se resuspenduje v čerstvém ochlazeném pufru. Nakonec se konečná peletka suspenduje v pufru, čímž se získá koncentrace 50 mg výchozí tkáně na ml pufru při 50 mM. Směs se potom inkubuje při teplotě 37 °C po dobu 10 minut.

Vazba s [3 H]-8-OH-DPAT (1 nM) se stanoví inkubací 50 μ l membránové suspence v konečném objemu 250 μ l pufru obsahujícího 10 μ M pargylinu a 3 μ M paroxetinu. Po inkubaci po dobu 15 minut při teplotě 37 °C se membrány regenerují filtrací na filtrech Whatman GF/B™, které se promyjí třikrát 5 ml podíly

ochlazeného pufru. Filtry se extrahují ve scintilační kapalině a radioaktivita se měří kapalinovou scintigrafií. Specifická vazba [^3H]-8-OH-DPAT se stanoví jako množství radioaktivity zachycené na filtrech a která může být inhibována ko-inkubací s 10 μM 5-hydroxytryptaminu. Při koncentraci 1 nM [^3H]-8-OH-DPAT specifická vazba představuje 90 % celkové radioaktivity zachycené na filtru.

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se stanoví procento inhibice vazby s [^3H]-8-OH-DPAT a potom koncentrace IC_{50} , to je koncentrace, která inhibuje vazbu z 50 %.

Pro sloučeniny podle vynálezu jsou hodnoty IC_{50} mezi 0,001 a 10 μM .

Studie afinity na serotoninergické receptory typu 5-HT₂

Sloučeniny podle vynálezu byly také podrobeny studiu in vitro vytěsnění vazby spiperonu na serotoninergické receptory (5-HT₂) mozkové kůry krys.

Pro tento test se odstraní krysí mozky, kůra se z nich oddělí a homogenisuje se při teplotě 0 °C v 10 objemech směsi obsahující na 1 litr 50 mmol Tris/HCl pufru při pH 7,4, 120 mmol chloridu sodného a 5 mmol chloridu draselného. Homogenní směs se centrifuguje při 40 000 x g po dobu 10 minut, načež se peletka regeneruje a promyje se suspendováním v téže pufovací směsi, znovu se homogenisuje a zpracování peletky se provádí dvakrát. Nakonec se konečná peletka zředí v téže pufovací směsi v podílu 100 mg vlhké tkáně na 1 ml pufru.

Tkáň se potom předinkubuje po dobu 10 minut při teplotě 37 °C v přítomnosti 10 $\mu\text{mol/l}$ pargylinu, načež následuje inkubace po dobu po dobu 20 minut při teplotě 37 °C v přítomnosti [^3H]spiperonu (specifická aktivita: 15 až 30 Ci na mmol) v koncentraci 0,3 nmol/l a testované sloučeniny. Membrány se potom jímají filtrací na filtrech Whatman GF/BTM, které se promyjí dvakrát 5 ml studeného pufru. Radioaktivita zachycená na filtrech se měří pomocí kapalinové scintigrafie.

Hodnoty ED_{50} většiny účinných sloučenin jsou řádově 1 mg/kg.

Studie indukce katalepsie u krysy

Výskyt katalepsie u krysy je studován metodou čtyř zátek, jak je popsána v práci P. Worms a K. G. Lloyd, Pharmacol. Ther., (1979), 5, 445 až 450.

Každá noha krysy se umístí na zátku 2,5 cm vysokou a 1,2 cm v průměru, přičemž vzdálenost mezi dvěma protilehlými zátkami je 8 cm a vzdálenost mezi dvěma přilehlými zátkami je 13 cm.

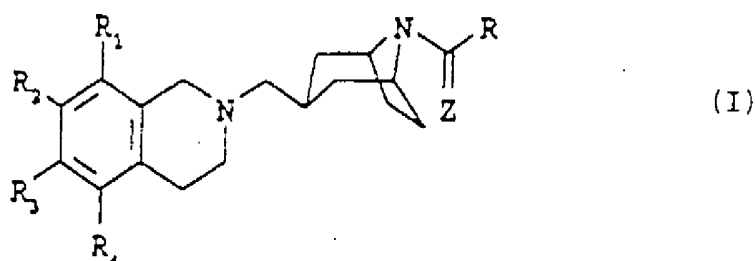
Krysa je považována za vykazující katalepsií, jestliže zůstává svými čtyřmi nohama na zátkách déle než 10 sekund. Trvání katalepsie se měří maximálně po dobu 2 minut v intervalech 1 hodinu, 2 hodiny a 4 hodiny po intraperitoneálním podání testovaných sloučenin v dávkách 1, 3, 10, 30 a 60 mg/kg. Sloučeniny buď mají nízkou kataleptickou aktivitu nebo úplně postrádají tuto aktivitu při testovaných dávkách.

Výsledky testů nasvědčují tomu, že sloučeniny podle vynálezu lze použít pro ošetřování psychos, zejména schizofrenie (deficientní formy a produktivní formy) a akutních nebo chronických extrapyramidových symptomů indukovaných neuroleptickými čibidly, pro ošetřování různých forem úzkosti, záchvatů paniky, fobií, nutkavých obsedantních poruch, pro ošetřování různých forem deprese, včetně psychotické deprese, pro ošetřování poruch způsobených návykem na alkohol nebo abstinencí, poruch sexuálního chování, poruch přijímání potravy a pro ošetřování migrény.

Pro tento účel mohou být tyto sloučeniny v jakékoliv formě vhodné pro podávání, a to pro podávání orálně nebo parenterálně, smíseny s jakýmkoliv vhodným nosičem. Mohou se podávat v denní dávce od 1 do 1000 mg.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina ve formě čistého geometrického isomeru nebo ve směsi těchto isomerů, která odpovídá obecnému vzorci I



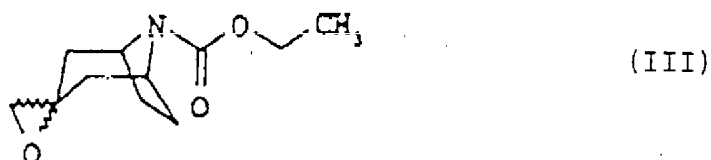
ve kterém

R_1 , R_2 a R_3 každý nezávisle na sobě znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_4 znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-methoxyethoxy skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylmethoxy skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo fenylmethoxy skupinu, nebo alternativně R_3 a R_4 spolu dohromady tvoří methylenedioxy skupinu,

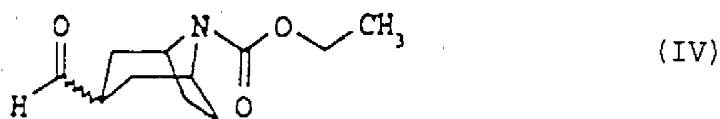
Z znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku, a R znamená ethoxy skupinu, jestliže Z znamená atom kyslíku, nebo alternativně znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo vícekrát atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinou, ve formě base nebo ve formě soli s kyselinou.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_4 znamená alkoxy skupinu a R znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu.

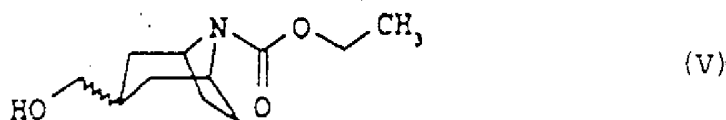
3. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y -
z n a č u j í c í s e t í m , že podle první varianty se
nechá reagovat ethyl-3-oxo-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-karbo-
xylát se sirným ylidem, čímž se získá epoxid vzorce III



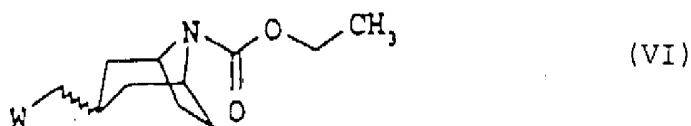
který se převede na aldehyd vzorce IV



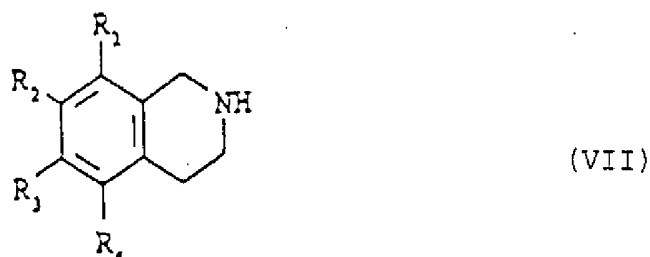
působením Lewisovy kyseliny, načež se redukuje tento aldehyd na
alkohol vzorce V



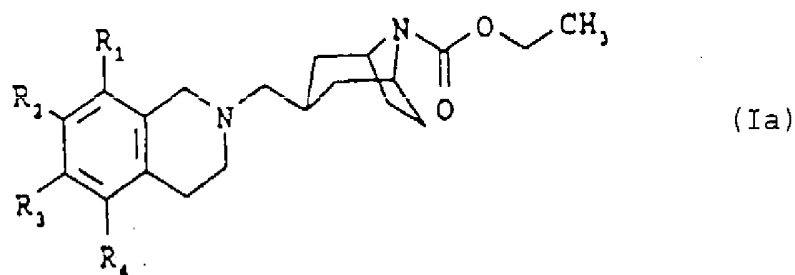
působením směsného alkalického hydridu, načež se hydroxylová
skupina tohoto alkoholu převede na labilní skupinu W, čímž se
získá sloučenina obecného vzorce VI



která se nechá reagovat s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem
obecného vzorce VII

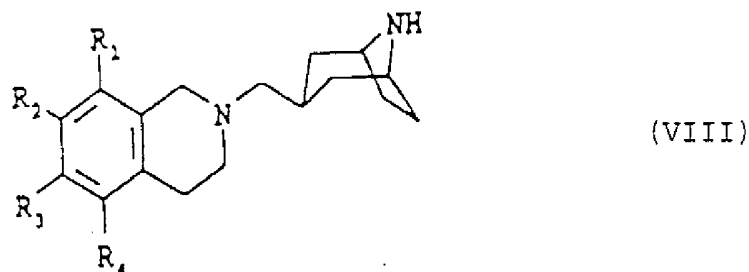


kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 1, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia



která odpovídá obecnému vzorci I, kde Z znamená atom kyslíku a R znamená ethoxyskupinu, načež popřípadě následuje oddělení získaných dvou isomerů,

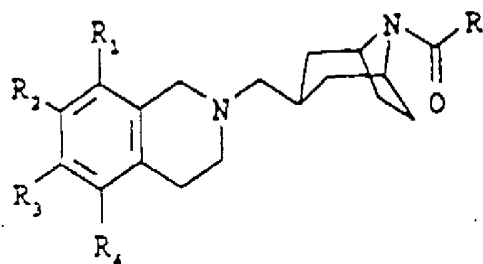
a potom pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, se ze sloučeniny obecného vzorce Ia odštěpí chránicí skupina, čímž se získá amin obecného vzorce VIII



který se nechá reagovat s chloridem kyseliny obecného vzorce IX

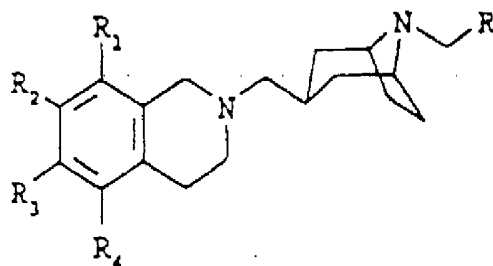


kde R má význam uvedený v nároku 1, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ib



(Ib)

která odpovídá obecnému vzorci I, kde Z znamená atom kyslíku a R znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, a potom se popřípadě tato sloučenina redukuje působením směsného alkalického hydridu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ic



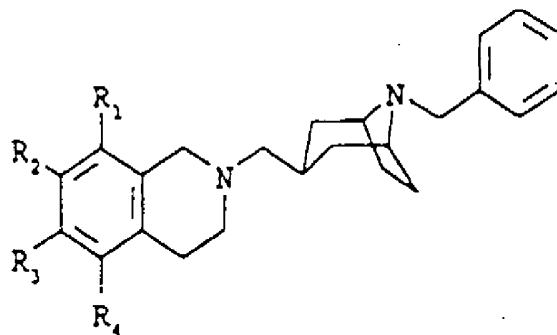
(Ic)

kde Z znamená dva atomy vodíku, nebo jako varianta se redukována sloučenina obecného vzorce Ib připraví přímo reakcí aminu obecného vzorce VIII s halogenidem obecného vzorce X



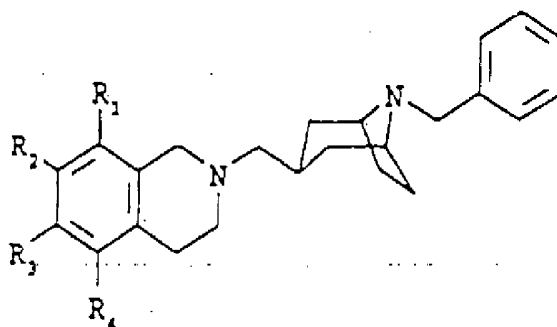
(X)

kde R má význam uvedený v nároku 1, nebo alternativně podle druhé varianty se ethyl-8-(fenylmethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-karboxylát nechá reagovat s dimethylaluminiumamidem, který se předtím připraví z trimethylaluminia, a s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem obecného vzorce VII, jak je definován výše, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XII



(XII)

která se redukuje působením směsného alkalického hydridu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Id



(Id)

která odpovídá obecnému vzorci I, kde Z znamená dva atomy vodíku a R znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu, a popřípadě se tato sloučenina debenzyluje, čímž se získá amin obecného vzorce VIII a tento amin se zpracuje, jak je popsáno v první variantě tohoto způsobu.

4. Lékařský produkt, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 spolu s nosičem.