



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89102133.7

[51] Int.Cl⁴
C07D217/02

[43] 公开日 1989年11月1日

[22]申请日 89.4.4

[30]优先权

[32]88.4.5 [33]GB [31]8807922.3

[71]申请人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪市

[72]发明人 高杉寿 久野敦司 大久保充

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 戎珮庄 林玉贞

C07D 223 / 04 C07D 409 / 04

C07D 405 / 04 A61K 31 / 47

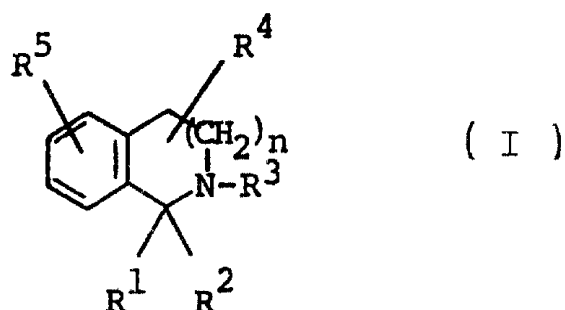
说明书页数: 56 附图页数:

[54]发明名称 双环胺化合物及其制备方法

[57]摘要

本发明介绍一种新的双环胺化合物及其在药物上可接受的盐,以及它们的制备方法,含所述化合物的药用组合物,所述化合物作为治疗人和动物中惊厥和神经元延迟死亡的应用。所述化合物是一种 N-甲基-D-天冬氨酸(兴奋氨基酸)受体拮抗剂,可用作抗惊厥药和用于治疗因大脑局部缺血引起的神经元延迟死亡(如心搏停止的情况)。

／ 一种式 (I) 的双环胺化合物及其在药物上可接受的盐：



式中

R^1 是低级烷基，

R^2 是具有 1 个或几个适宜取代基的芳基，环 (低级) 烷基或杂环基，

R^3 是氢，具有 1 个或几个适宜取代基的低级烷基，具有 1 个或几个适宜取代基的低级链烯基或酰基，

R^4 是氢，低级烷基，或羟基 (低级) 烷基，

R^5 是氢，低级烷基，卤素或被护氨基，

n 是整数 1 或 2。

2 根据权利要求 1 所述化合物，其中，

R^2 是具有 1 至 3 个选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的适宜取代基的芳基，具有 1 至 3 个氧或硫原子的环 (低级) 烷基或不饱和 5 元或 6 元杂环基，

R^3 是氢，具有 1 至 3 个选自芳基和环氨基的适宜取代基的低级烷基，具有 1 至 3 个选自卤素和环氨基的适宜取代基的低级链烯基或酰基。

3 根据权利要求 2 所述化合物，其中，

R^2 是具有 1 至 3 个选自低级烷基、低级烷氧基和卤素、具有 1 至 2 个氢或硫原子的环（低级）烷基或不饱和 5 元杂环基的适宜取代基的苯基，

R^3 是氢，具有 1 至 3 个选自苯基和 6 元环氨基的适宜取代基的低级烷基，具有 1 至 3 个取自卤素和 6 元环氨基的适宜取代基的低级链烯基或低级链烷酰。

4 根据权利要求 3 所述化合物，其中，

R^2 是苯基，带低级烷基的苯基，带低级烷氧基的苯基，带卤素的苯基，环（低级）烷基，呋喃基或噻吩基，

R^3 是氢，低级烷基，带苯基的低级烷基，带哌啶子基的低级烷基，低级链烯基，带卤素的低级链烷酰，或带哌啶子基的低级链烷酰，

R^4 是氢，低级烷基，卤素或低级烷氧碳基氨基。

5 根据权利要求 4 所述化合物，其中，

n 是整数 1。

6 根据权利要求 5 所述化合物，其中， R^3 是氢。

7 根据权利要求 6 所述化合物，其中，

R^1 是甲基，

R^2 是苯基，呋喃基或噻吩基，

R^3 ， R^4 和 R^5 各自为氢。

8 根据权利要求 7 所述化合物，它是 1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉或其盐酸盐。

9 根据权利要求 5 所述化合物，其中，

R^2 是苯基或噻吩基，

R^3 是低级烷基，

R^4 和 R^5 各自为氢。

1.0 根据权利要求 5 所述化合物，其中，

R^2 是苯基，

R^3 是带苯基的低级烷基，带哌啶子基的低级烷基，低级链烯基，带卤素的低级链烷酰或带哌啶子基的低级链烷酰，

R^4 和 R^5 各自为氢。

1.1 根据权利要求 4 的化合物，其中， n 是整数 2。

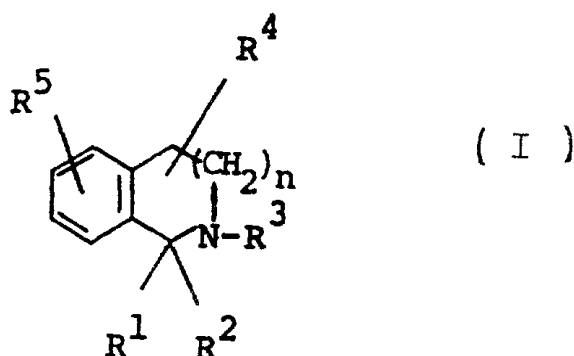
1.2 根据权利要求 11 所述化合物，其中，

R^1 是低级烷基，

R^2 是苯基，

R^3 ， R^4 和 R^5 各自为氢。

1.3 一种式 I 所示双环胺化合物或其盐的制备方法：



式中：

R^1 是低级烷基，

R^2 是具有 1 个或几个适宜取代基的芳基，环（低级）烷基或杂环基，

R^3 是氧，具有 1 个或几个适宜取代基的低级烷基，具有 1 个或几个适宜取代基的低级链烯基或酰基，

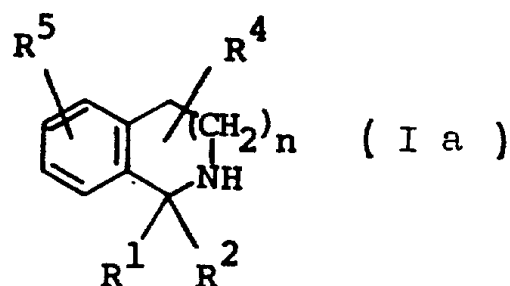
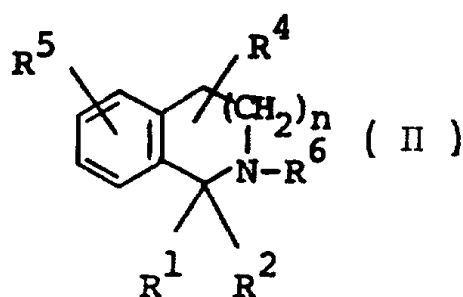
R^4 是氢，低级烷基，或羟基（低级）烷基，

R^5 是氢，低级烷基，卤素或被护氨基，

n 是整数 1 或 2，

该方法包括：

(i) 式 (II) 化合物或其盐经氨基保护基的消去反应，得到式 (Ia) 的化合物或其盐，所述式 (II) 和式 (Ia) 如下：

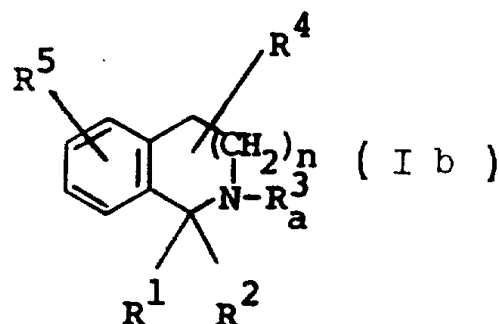
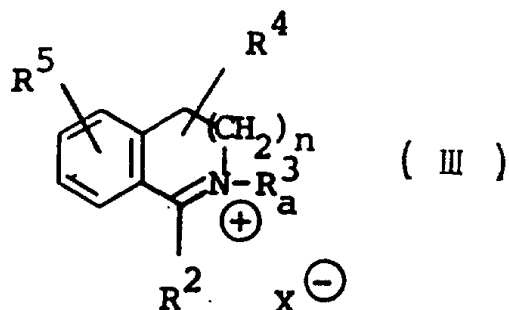


式中：

R^1 ， R^2 ， R^4 ， R^5 和 n 的定义同上，

R^6 是氨基保护基，

(ii) 式 (III) 化合物或其盐与低级烷基化剂反应，得到 (Ib) 化合物或其盐，所述式 (III) 和式 (Ib) 如下：



式中：

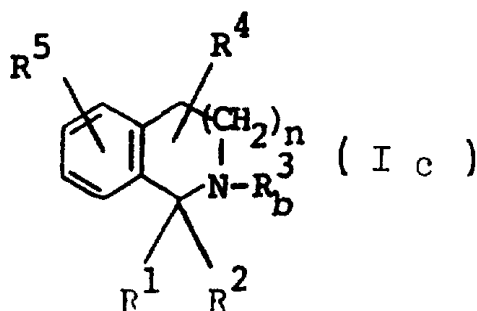
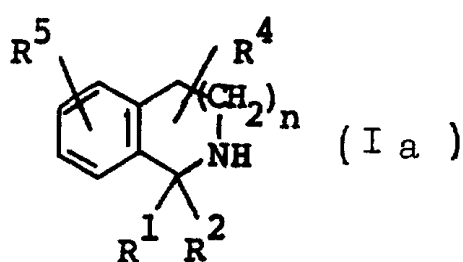
R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 和 n 的定义同上，

R^3 是具有 1 个或几个适宜取代基的低级烷基，具有 1 个或

几个适宜取代基的低级链烯基或酰基，

$X^{\ominus}$ 是阴离子，

(iii) 式 (I a) 化合物或其盐与式 $R^3 - Y$ 的化合物或其盐反应，得到式 (I c) 化合物或其盐，所述式 (I a) 和式 (I c) 如下：



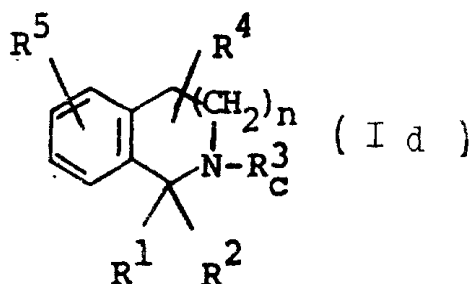
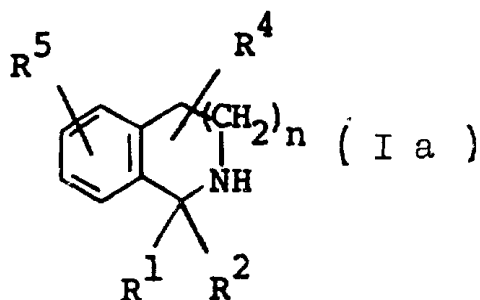
式中：

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 和 n 的定义同上，

R^3 是具有 1 个或几个适宜取代基的低级烷基或低级链烯基，

Y 是离去基团，

(iv) 式 (I a) 的化合物或其盐，经具有个或几个适宜取代基的酰基引入反应，得到式 (I d) 的化合物或其盐，所述式 (I a) 和式 (I d) 如下：

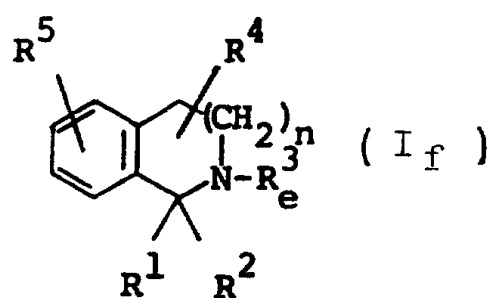
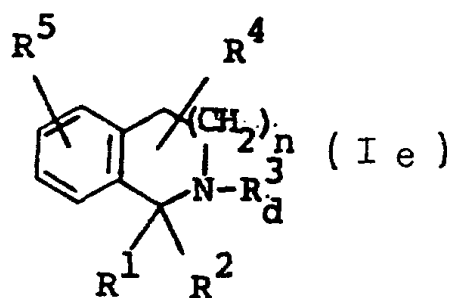


式中：

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 和 n 的定义同上，

R^3 的具有 1 个或几个取代基的酰基，

(V) 式 (I_e) 的化合物或其盐与环胺或其盐反应，得到式 (I_f) 的化合物或其盐，所述式 (I_e) 和式 (I_f) 如下：



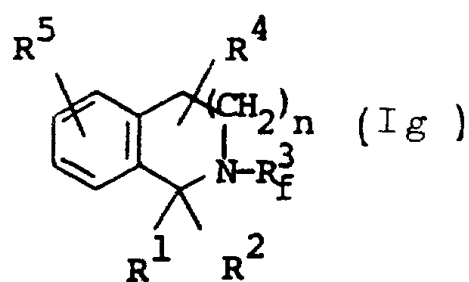
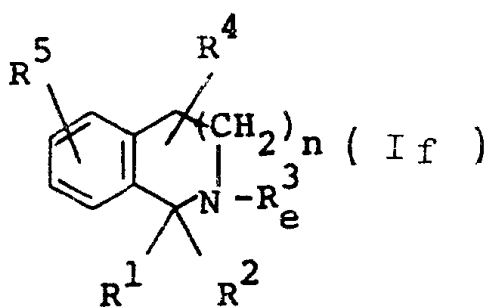
式中：

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 和 n 的定义同上

R^3_d 是带卤素的低级链烷酰，

R^3_e 是带环氨基的低级链烷酰。

(Vi) 式 (I_f) 的化合物或其盐经还原，得到式 (I_g) 的化合物或其盐，所述式 (I_f) 和式 (I_g) 如下：

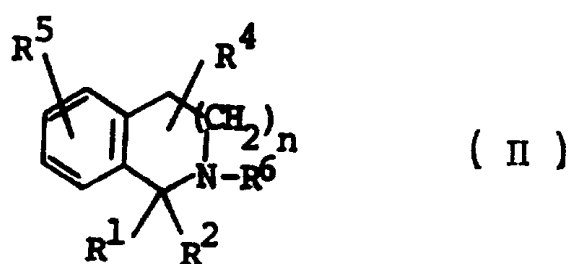


式中：

R^1 , R^2 , R^3_e , R^4 , R^5 和 n 的定义同上，

R^3_f 是带环氨基的低级烷基。

44 式 II 的化合物及其盐；

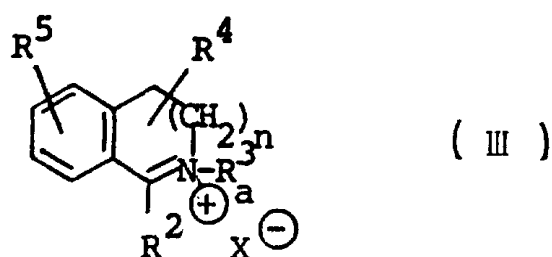


式中：

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 和 n 的定义同上，

R^6 是氨基保护基。

1.5. 式 III 的化合物及其盐：



式中：

R^2 , R^4 , R^5 和 N 的定义如同权利要求 1 所定义，

R^{3a} 是具有 1 个或几个适宜取代基的低级烷基，具有 1 个或几个适宜取代基的低级链烯基或酰基，

X^- 是阴离子。

1.6. 一种以权利要求 1 的化合物为有效成分的药用组合物及在药物上可接受的基本上无毒的载体或赋形剂。

1.7. 权利要求 1 的化合物作为药物的用途。

1.8. 处理惊厥和神经元延迟死亡的治疗方法，其中包括对人或动物给以权利要求 1 的化合物。

双环胺化合物及其制备方法

本发明涉及新的双环胺化合物及其在药物上可接受的盐。

更具体地说，本发明涉及新颖的双环胺化合物及其在药物上可接受的盐，它们的制备方法，含所述化合物的药用组合物，所述化合物作为治疗人和动物中惊厥和神经元延迟死亡的应用。所述化合物是一种 N-甲基-D-天冬氨酸（兴奋氨基酸）受体拮抗剂，可用作惊厥药和用于治疗因大脑局部缺血引起的神经元延迟死亡（如心搏停止的情况）。

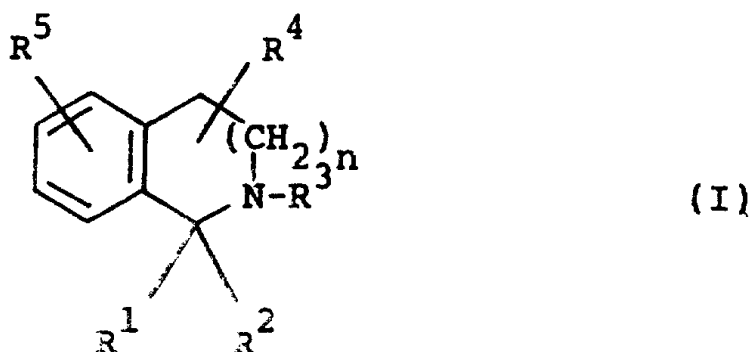
因此，本发明的目的之一是提供新颖的双环胺化合物及其在药物上可接受的盐，如上所述，它们是极其有用的。

本发明的目的之二是提供新的双环胺化合物及其盐的制备方法。

本发明的目的之三是提供以所述双环胺化合物或其药物上可接受的盐作为有效成份的药用组合物。

本发明的目的之四是提供所述双环胺化合物及其在药物上可接受的盐作为治疗惊厥和神经元延迟死亡的药物在人或动物中的应用。

本发明的双环胺化合物是新的化合物，以下列通式 (I) 表示：



式中：

R^1 是低级烷基，

R^2 是具有 1 个或多个适宜取代基的芳基，环（低级）烷基或杂环基，

R^3 是氢，具有 1 个或多个适宜取代基的低级烷基，具有 1 个或多个适宜取代基的低级链烯基或酰基，

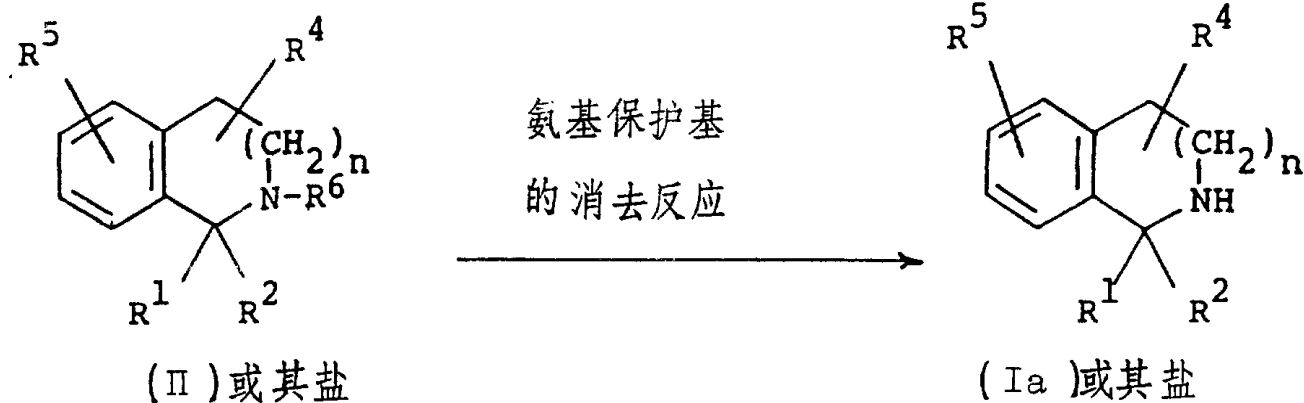
R^4 是氢，低级烷基，或羟基（低级）烷基，

R^5 是氢，低级烷基，卤素或被护氨基，

n 是整数 1 或 2。

按照本发明，新的双环胺化合物（I）可按下列反应图解所示方法进行制备。

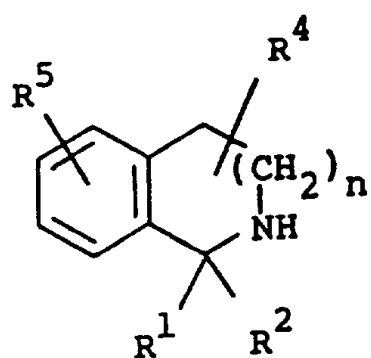
方法 1



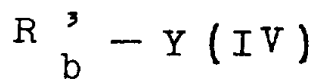
方法 2



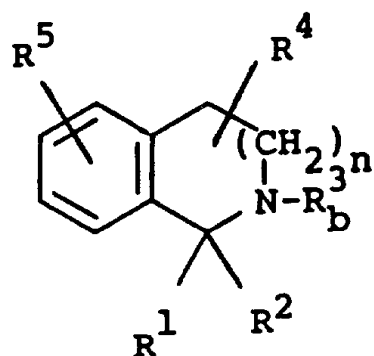
方法 3



(Ia) 或其盐

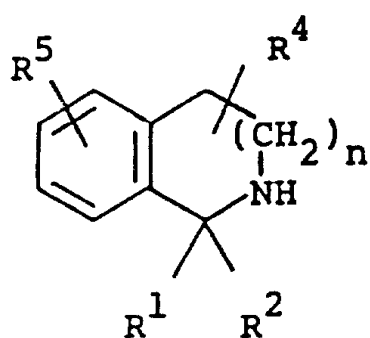


或其盐



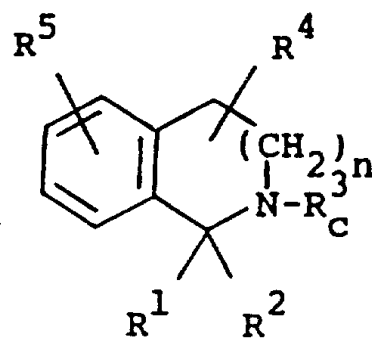
(Ic) 或其盐

方法 4



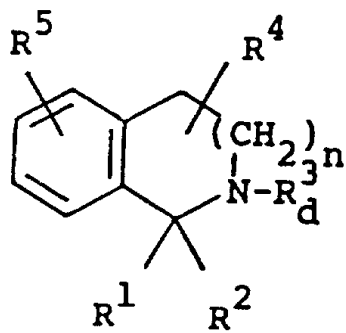
(Ia) 或其盐

具有 1 个或多个
适宜取代基的酰
基引入反应



(Id) 或其盐

方法 5



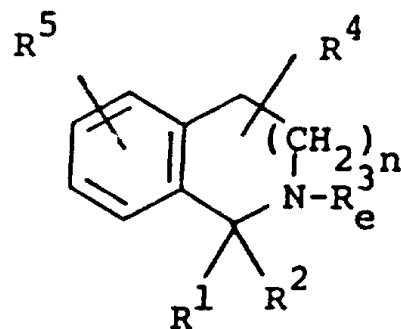
(Ie)

或其盐

环 胺

(V)

或其盐



(If)

或其盐

方法 6



式中：

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 n 的定义同上，

R^a 是具有 1 个或多个适宜取代基的低级烷基，或具有 1 个或多个适宜取代基的低级链烯基或酰基，

R^b 是具有 1 个或几个适宜取代基的低级烷基，或低级链烯基

R^c 是具有 1 个或多个适宜取代基的酰基，

R^d 是带有卤素的低级链烷酰，

R^e 是带有环氨基的低级链烷酰，

R^f 是带有环氨基的低级烷基，

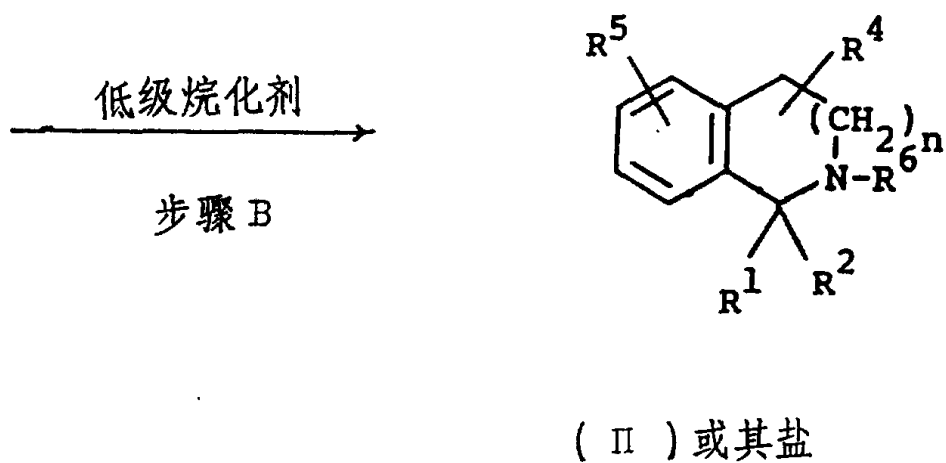
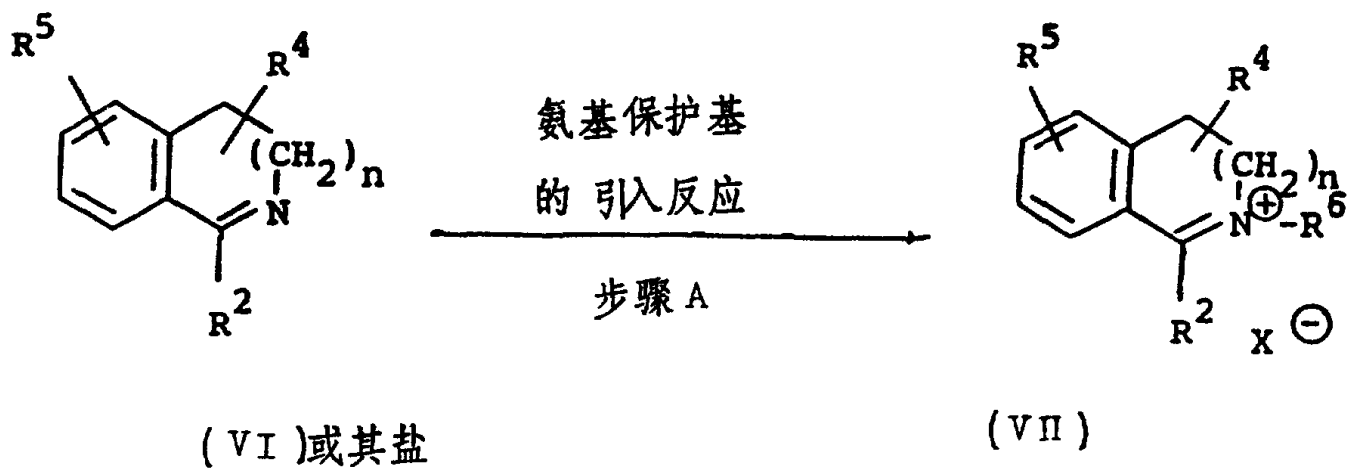
R^g 是氨基保护基，

$X^\ominus$ 是阴离子，

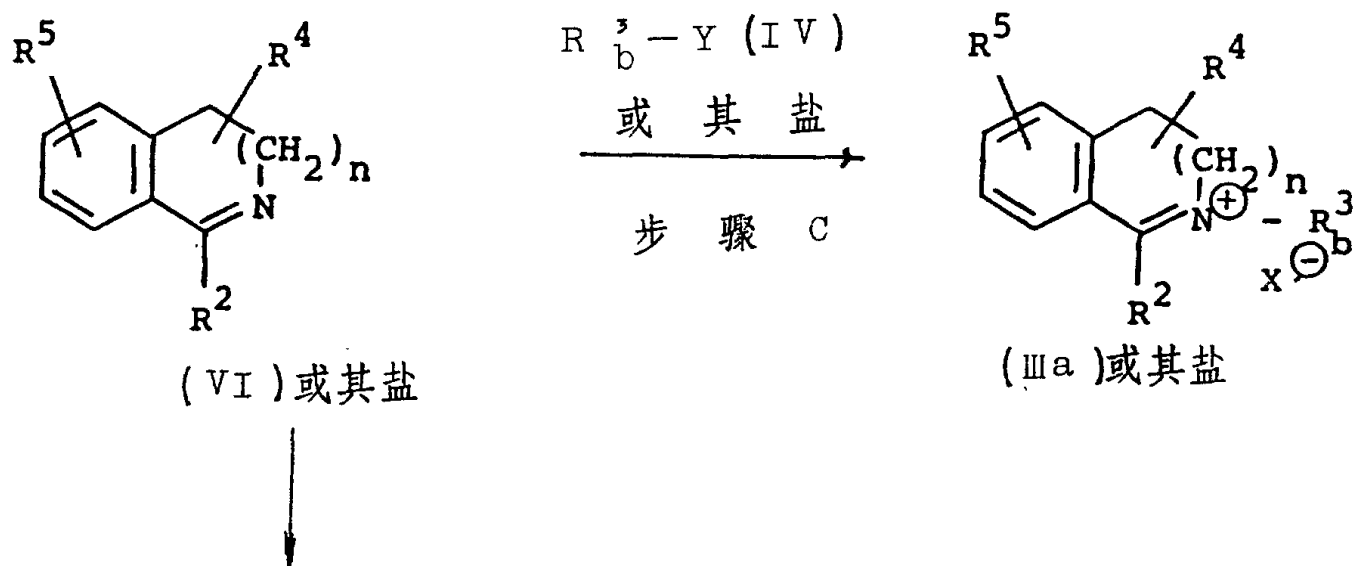
Y 是离去基团。

用这些方法的起始化合物 (II) 和 (III) 是新的化合物，可按下列反应图解所示方法进行制备。

起始化合物 (II) 的制备方法

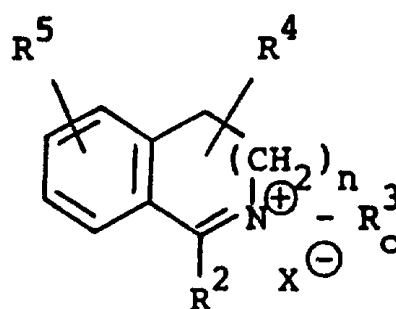


起始化合物 (III) 的制备方法



具有 1 个或多个适宜
取代基的酰基引入反应

步骤 D



(IIIb) 或其盐

式中：

$R^1, R^2, R^3, R^3, R^4, R^5, R^6, n, X^-$ 和 Y

的定义同上。

因存在不对称碳原子，故本发明化合物 (I)，(Ia)，(Ib)，(Ic)，(Id)，(Ie)，(If)，(Ig) 和起始化合物 (II) 均包括立体异构体。所述立体异构体也包括在本发明范围内。

化合物 (I) 的适宜的药物上可接受的盐是一种普通的无毒盐，它可包括酸成盐，如有机酸盐（例如，乙酸盐，三氟乙酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，苯磺酸盐，甲酸盐，甲苯磺酸盐等），无机酸盐（例如：盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硫酸盐，磷酸盐等），带有氨基酸（例如精氨酸，天冬氨酸，谷氨酸等）的盐等。

在本说明书的上文和下文中，属于本发明范围的合适实例和各种定义的解释详述如下。

术语“低级”意指 1 至 6 个碳原子（除非另外说明）。

适宜的“低级烷基”包括直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基等，其中，优选的是 (C₁ - C₄) 烷基，最好的是甲基和乙基。

“具有1个或多个适宜取代基的低级烷基”中“适宜的取代基”的适宜例子包括酰基（例如苯基，萘基，并环戊二烯基，茚基等），环氨基，例如至少有1个氮原子的5或6元的环氨基（如1-吡咯烷基，1-咪唑烷基，1-吡咯啉基，1-哌嗪基，吗啉代等）等。

“具有1个或多个适宜取代基的低级烷基”包括如上所述的低级烷基，它可以具有1个或多个（最好为1至3个）如上所述的适宜取代基，其中，以低级烷基、带有芳基的低级烷基和带有环氨基的低级烷基为好，优选的是低级烷基、带有苯基的低级烷基和具有6元环氨基的低级烷基，更好的是（ $C_1 - C_4$ ）烷基、具有苯基的（ $C_1 - C_4$ ）烷基和具有哌啶子基的（ $C_1 - C_4$ ）烷基，最好的是甲基、乙基、苯乙基和2-哌啶子基乙基。

适宜的“具有1个或多个适宜取代基的芳基”中的“芳基”包括苯基、萘基、并环戊二烯基、茚基等，在该基团中“适宜的取代基”的适当例子包括如上所述的低级烷基、低级烷氧基（例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，叔丁氧基，戊氧基、己氧基等）、卤素（如氟、氯、溴和碘）等。

“具有1个或几个适宜取代基的芳基”以具有1至3个选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的适宜取代基的苯基为好，优选的是苯基、具有低级烷基的苯基（例如邻-甲基苯基，间-甲基苯基，对-甲基苯基，2-乙基苯基，3-丙基苯基，4-丁基苯基，3-叔-丁基苯基，4-戊基苯基，2-己基苯基等）、具有低级烷氧基的苯基（例如2-甲氧苯基，4-甲氧苯基，3-乙氧苯基，4-丙氧苯基，2-丁氧苯基，3-叔-丁氧苯基，2-戊氧苯基，4-己氧苯基等）和具有卤素的苯基（例如2-氟苯基，3-氟苯基，4-

一氟苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2-溴苯基，4-碘苯基等)；最好的是苯基，对-甲苯基，4-甲氧苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2-氟苯基，3-氟苯基和4-氟苯基。

适宜的“环(低级)烷基”包括环丙基，环丁基，环戊基和环己基，其中，优选的是环($C_4 - C_6$)烷基，最好的是环己基。

适宜的“杂环基”是至少具有1个杂原子(例如氧，硫，氮等)的普通基团，其适当的例子包括具有1至3个杂原子的不饱和5或6元杂环基，例如呋喃基，噻吩基，吡咯基，噻唑基，异噻唑基，异恶唑基，间二氧杂环戊烯基(如1,3-间二氧杂环戊烯基)二硫杂环戊二烯基(如1,3-二硫杂环戊二烯基等)，1,2-恶硫杂环戊二烯基(例如3H-1,2-恶硫杂环戊二烯基等)，吡唑基，2,3-二氢呋喃基，2,3-二氢噻吩基，吡咯啉基，4,5-二氢噻唑基，噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基等)，吡喃基(例如2H-吡喃基等)，噻英基(例如4H-噻英基等)，吡啶基，1,3-恶噻英基(例如4H-1,3-恶噻英基等)，1,4-二恶英基，1,3-二噻英基(例如6H-1,3-二噻英基等)，1,3-恶噻基(例如6H-1,3-恶噻基等)，1,4-噻噻基(例如2H-1,4-噻噻基等)，嘧啶基，1,2,5-噻二噻基(例如6H-1,2,5-噻二噻基等)等；

具有1至3个杂原子的饱和5或6元杂环基，例如氧杂环烷基，硫杂环烷基，吡咯烷基，噻唑烷基(如1,3-噻唑烷基等)，恶噻烷基(如1,2-恶噻烷基等)，异恶唑烷基，1,3-二恶烷基，1,3-二噻烷基，1,3,4-二恶噻烷基，恶烷基，二恶烷基(如1,4-二恶烷基等)，二噻烷基(如1,3-二噻烷基等)，

1, 3, 5-噁二噻烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 全氢化-1, 4-噻嗪基, 全氢化-1, 3-噁嗪基, 全氢化-1, 2, 5-噻二嗪基等, 其中, 优选的是以具有1至3个氧原子或硫原子的不饱和5元或6元杂环基, 更好的是具有1至2个氧或硫原子的不饱和5元杂环基, 最好的是呋喃基和噻吩基。

适宜的“低级链烯基”包括具有2至6个碳原子的直链或支链链烯基, 例如乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 2-丁烯基, 4-戊烯基, 1-己烯基等, 其中, 优选的是($C_2 - C_4$)链烯基, 最好的是烯丙基。

适宜的“酰基”包括低级链烷酰(如甲酰, 乙酰, 丙酰, 丁酰, 戊酰, 新戊酰, 己酰等), 低级烷氧羰基(如甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基, 丁氧羰基, 叔-丁氧羰基, 戊氧羰基, 己氧羰基等)等, 所述“酰基”具有1个或多个(最好为1至3个)适宜的取代基, 例如上述卤素、环氨基等。

“具有1个或多个适宜取代基的酰基”以低级链烷酰, 带有卤原子的低级链烷酰, 带有环氨基的低级链烷酰为好, 较好的是带有卤原子的低级链烷酰和具有6元环氨基的低级链烷酰, 更好的是带有卤原子的($C_2 - C_4$)链烷酰和带有哌啶子基的($C_2 - C_4$)链烷酰, 最好的是2-氯乙酰和2-哌啶子基乙酰。

适宜的“羟(低级)烷基”包括羟甲基, 2-羟乙基, 2-羟丙基, 1-羟丁基, 1-羟甲基-1-甲基乙基, 3-羟戊基, 6-羟己基, 其中, 优选的是羟基($C_1 - C_4$)烷基, 最好的是羟基。

适宜的“被保护氨基”是被常规氨基保护基保护的氨基, 所述

氨基保护基为如以下所述的芳基（低级）烷基、上述酰基等。在被保护氨基中，以低级烷氧基羰基氨基（如甲氧基羰基氨基，乙氧基羰基氨基，丙氧基羰基氨基，丁氧基羰基氨基，叔丁氧基羰基氨基，戊氧基羰基氨基，己氧基羰基氨基等）为好，更好的是（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基羰基氨基，最好的是乙氧基羰基氨基。

适宜的“氨基保护基”是本技术领域常用的基团，例如芳基（低级）烷基等，它包括苯基（低级）烷基（如苄基，苯乙基等），二苯基（低级）烷基（如二苯甲基等），三苯基（低级）烷基（如三苯甲基等）等，且每个基团都具有上述低级烷氧基。其中，以具有低级烷氧基的苯基（低级）烷基为好，更好的是具有（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基的苯基（ $C_1 - C_4$ ）烷基，最好的是苄基和 4-甲氧苄基。

适宜的“阴离子”可以是甲酸根，乙酸根，三氟乙酸根，马来酸根，酒石酸根，甲磺酸根，苯磺酸根，甲苯磺酸根，卤阴离子（如氯、溴、碘），硫酸根，磷酸根等。

适宜的“离去基团”包括如上所述的卤素，酰氧基，例如低级链烷酰氧基如乙酰氧基等），磺酰氧基（如甲磺酰氧基，甲苯磺酰氧基等）等。

本发明化合物（I）的制备方法详述如下。

方法 1

可由化合物（II）或其盐经氨基保护基的消去反应制得化合物（Ia）或其盐。

化合物（Ia）和（II）的适宜盐可作为化合物（I）的盐的例子。

所述反应按常规方法实施，如采用水解、还原、氧化等。

水解反应最好在碱或酸（包括路易斯酸）存在下进行。适宜的碱可包括无机碱和有机碱，例如碱金属（如钠，钾等）、碱土金属（如镁、钙等）的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐，三烷基胺（如三甲胺，三乙胺等），甲基吡啶，1，5-二氮双环〔4、3、0〕壬-5-烯，1，4-二氮双环〔2、2、2〕辛烷，1，8-二氮双环〔5、4、0〕十一碳-7-烯等。

适宜的酸包括有机酸（如甲酸，乙酸，丙酸，三氯乙酸，三氟乙酸等）和无机酸（如盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸，氢溴酸等）。最好在阳离子捕集剂（如 香醚，酚等）存在下，用路易斯酸，例如三卤乙酸（如三氯乙酸，三氟乙酸等）等进行的盐的例子。

所述反应按常规方法实施，如采用水解、还原、氧化等。

水解反应最好在碱或酸（包括路易斯酸）存在下进行。适宜的碱可包括无机碱和有机碱，例如碱金属（如钠，钾等）、碱土金属（如镁、钙等）的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐，三烷基胺（如三甲胺，三乙胺等），甲基吡啶，1，5-二氮双环〔4、3、0〕壬-5-烯，1，4-二氮双环〔2、2、2〕辛烷，1，8-二氮双环〔5、4、0〕十一碳-7-烯等。

适宜的酸包括有机酸（如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸，三氟乙酸等）和无机酸（如盐酸，氢溴酸，硫酸，氯化氢，溴化氢等）。最好在阳离子捕集剂（如茴香醚，酚等）存在下，用路易斯酸，例如三卤乙酸（如三氯乙酸，三氟乙酸等）等进行消去反应。

该反应通常在诸如水，醇（如甲醇，乙醇等），二氯甲烷，四氢呋喃，及其混合物的溶剂中或在其它对该反应不起副作用的溶剂中进行。碱液或酸液也可用作溶剂。对反应温度的要求并不严格，

通常在冷却至加热下进行。

可应用于消去反应的还原方法包括化学还原和催化还原。

用于化学还原的适宜还原剂是金属（如锡，锌，铁等）或金属化合物（如氯化铬，乙酸铬等）和有机酸或无机酸（如甲酸，乙酸，丙酸，三氟乙酸，对一甲苯磺酸，盐酸，氢溴酸等）的混合物。

用于催化还原的适宜还原剂是常用的还原剂，例如铂催化剂（如铂板，海绵铂，铂黑，胶态铂，氧化铂，铂丝等），钯催化剂（如海绵钯，钯黑，氧化钯，钯一碳，胶态钯，钯一硫酸钡，钯一碳酸钡等），镍催化剂（如还原镍，氧化镍，阮内镍等），钴催化剂（如还原钴，阮内钴等），铁催化剂（如还原铁，阮内铁等），铜催化剂（如还原铜，阮内铜，Ullman 铜等）等。

该还原反应通常在对该反应不起副作用的常规溶剂中进行。所述溶剂包括水，甲醇，乙醇，丙醇，N，N-二甲基甲酰胺，或其混合物。此外，当上述用于化学还原的酸呈液态时，它们也可用作溶剂。而且，用于催化还原的适宜溶剂也可以是上述溶剂，以及其它常规溶剂，例如（二）乙醚，二噁烷，四氢呋喃，乙酸等，或其混合物。

对所述还原反应的反应温度的要求并不严格，通常在冷却至加热下进行。

可应用于消去反应的氧化方法包括：采用氧化剂，例如铈化合物（如硝酸铵高铈等）等，进行氧化。

该氧化反应通常在诸如水、醇（如甲醇、乙醇）、乙腈的常规溶剂中进行，或在其它对该反应不起副作用的溶剂中进行。

对所述氧化反应的反应温度并不苛求，通常在冷却至升温下进

行。

方法 2

可由化合物 (III) 或其盐与低级烷基化剂反应制得化合物 (I b) 或其盐。

化合物 (I b) 和 (III) 的适宜盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

所述低级烷基化剂的适当例子可以是式 $R' MgY$ (式中 R' 是低级烷基, Y 是卤素, 均如上所述) (例如甲基镁化溴, 乙基镁化溴, 丙基镁化碘等) 所示的格利雅试剂和金属化低级烷基 (如甲基锂, 乙基锂等) 等。

所述反应通常在诸如二乙醚, 四氢呋喃的溶剂中进行或在对该反应不起副作用的其它溶剂中进行。

对反应温度并不苛求, 通常在冷却至升温下进行。

方法 3

可由化合物 (I a) 或其盐与化合物 (I V) 或其盐反应制得化合物 (I c) 或其盐。

化合物 (I c) 和 (I V) 的适宜盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

本反应可在以下的溶剂中进行, 或在其它对反应不起副作用的有机溶剂中进行, 更理想的是在具有较强极性的溶剂中进行反应。

所述溶剂为磷酸盐缓冲剂, 丙酮, 氯仿, 乙腈, 硝基苯, 二氮甲烷, 氯化乙烯, 甲酰胺, N, N -二甲基甲酰胺, 甲醇, 乙醇, 二乙醚, 四氢呋喃, 二甲亚砷。在这些溶剂中, 亲水性溶剂可以以与水混合的形式使用。

当化合物 (I v) 呈液态时，它也可用作溶剂。

所述反应最好在碱存在下进行。所述碱包括无机碱，如碱金属氢化物（如氢化钠等），碱金属氢氧化物，碱金属碳酸盐，碱金属碳酸氢盐，和有机碱，如三烷基胺等。

对反应温度并不苛求，通常在室温、升温或加热下进行。

本反应最好在碱金属卤化物（如碘化钠，碘化钾等）、碱金属硫氰酸盐（如硫氰酸钠，硫氢酸钾等）等存在下进行。

方法 4

可由化合物 (I a) 或其盐经具有 1 个或多个适宜取代基的酰基引入反应制得化合物 (I b) 或其盐。

化合物 (I d) 的适宜盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

可由化合物 (I) 或其盐与酸或其羧基活性衍生物或其盐反应进行所述引入反应。所述酸应该相对应于欲引入的酰基。

适宜的羧基反应衍生物可包括酰基卤化物（如酰基氯等），酸酐，活性酰胺，活性酯等，这些衍生物通常都用于本技术领域。

所述反应一般在诸如二氯甲烷，氯仿等的常规溶剂中进行。

对反应温度并不苛求，可在冷却至升温下进行反应。

方法 5

可由化合物 (I e) 或其盐与化合物 (V) 或其盐反应制得化合物 (I f) 或其盐。

化合物 (I e)，(I f) 和 (V) 的适宜的盐可作为化合物 (I) 的盐的例子

该反应可按类似于方法 3 的方法进行。

方法 6

可由化合物 (I f) 或其盐经还原反应制得化合物 (I g) 或其盐。

化合物 (I g) 的适宜的盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

用于本反应的适宜还原剂包括氢化铝锂，硼氢化钠等。

该反应通常在诸如四氢呋喃，二乙醚等的常规溶剂中进行。

对反应温度并不苛求，可在冷却至加热下进行反应。

当以这些方法获得的化合物 (I) 是外消旋混合物时，该混合物可按常规方法分离成各个立体异构体。

本发明的起始化合物 (II) 和 (III) 的制备方法详述如下。

步骤 A

可由化合物 (V I) 或其盐经氨基保护基的引入反应，可制得化合物 (V II)。

化合物 (V I) 的适宜盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

在该步骤中，氨基保护基的引入反应可通过化合物 (V I) 或其盐与适宜的用来引入氨基保护基的试剂反应而实现。

所述试剂的合适例子包括具有上述低级烷氧基的芳基 (低级) 烷基卤化物，例如具有低级烷氧基的苯基 (低级) 烷基卤 (如苄基碘 3-甲氧苄基碘，苄基溴，4-甲氧苄基溴，苯乙基氯等)，二苯基 (低级) 烷基卤 (如二苯甲基氯等)，三苯基 (低级) 烷基卤 (如三苯甲基溴等) 等。

该引入反应可在诸如氯仿，乙腈，硝基苯，N，N-二甲基甲酰胺的适宜溶剂中进行或在任何其它对反应不起副作用的溶剂中进行

对反应温度并不苛求，通常在室温、升温或加热下进行。

步骤 B

可由化合物 (V II) 与低级烷化剂反应制得化合物 (II) 或其盐。

该反应可按与方法 2 类似的方法进行。

步骤 C

可由化合物 (V I) 或其盐与化合物 (I V) 或其盐反应制得化合物 (III a) 或其盐。

化合物 (III a) 的适宜的盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

该反应可按与方法 3 类似的方法进行。

步骤 D

可由化合物 (V I) 或其盐，经具有 1 个或几个适宜取代基的酰基的引入反应，制得化合物 (III b) 或其盐。

化合物 (III b) 的适宜的盐可作为化合物 (I) 的盐的例子。

该反应可按与方法 4 类似的方法进行。

本发明的双环胺化合物 (I) 是一种 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂，可用作抗惊厥药和作为治疗因大脑局部缺血引起的神经元延迟死亡（例如心肌梗塞时发生的心搏停止现象）的药物。

为说明本发明化合物 (I) 的用途，我们把典型试验结果公开如下：

实验 1：抗惊厥作用

(I) 试验化合物

1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐
(实例1的化合物)

(II) 试验方法

本试验采用6至7周龄的雄性小鼠(每组5只)。

向每个鼠(试验组)的腹膜内注射溶于生理盐水的试验化合物
(剂量: 100 mg/Kg)。

对对照组的鼠而言,只注射生理盐水。注射后30分钟时,向每个鼠脑室内注射N-甲基-D-天冬氨酸($0.32\text{ }\mu\text{g}$),然后将每个鼠都放进塑料笼子里,观察10分钟,进一步证实了阵挛性和强直性的发作。

(III) 试验结果

将起始发作的取数时间(秒钟)(平均值 $\pm$ 标准误差)列于下表。

组	取数时间(秒钟)
对 照 组	5.0 ± 0.7
试 验 组	$> 600^{**}$

$** P < 0.01$

试验2: 抗惊厥作用

(I) 试验化合物

(+)-1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉
盐酸盐(实例4的化合物)

(II) 试验方法

与用于试验 1 的方法相同

(III) 试验结果

起始发作的取数时间 (秒钟) (平均值 $\pm$ 标准误差) 列于下表。

组	取数时间 (秒钟)
对 照 组	8.4 ± 0.5
试 验 组	$> 600^{**}$

$** P < 0.01$

试验 3：抗神经元迟延死亡作用

(I) 试验化合物

1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

(实例 1 的化合物)

(II) 试验方法

按下述方法检验对局部缺血诱发海马神经变性迟延的影响：

本试验采用 8 至 9 周龄雄性 Wistar 鼠。

在大鼠腋下孔内烧灼脊椎动脉，并在硫喷妥钠 ($50 \text{ mg} / \text{Kg i.p.}$) 麻醉下，通过手术缝合暴露主颈动脉并结成环。

第二天，在微量醚麻醉下，用动脉瘤夹闭塞主颈动脉 20 分钟，在造成局部缺血损伤之前，在腹膜内给以悬浮于 0.5% 甲基纤维素 (剂量： $100 \text{ mg} / \text{Kg}$) 的试验化合物 10 分钟 (试验组)。至于对照组，仅给以 0.5% 甲基纤维素。

再循环后 7 天，用含有 1.5% 谷氨酸二醛和 1.0% 仲甲醛的 0.1 M 磷酸盐缓冲液 ($pH=7.4$) 的固定液固定灌注这些鼠。在 160 cm 水柱压力下进行灌注。

神经细胞损失的价方法为：用甲酚紫染色自每个海马神经冠状节 ($3-4 \mu m$) 的 CA1 锥体细胞层，计算长度为 1 mm 的上述细胞层 (相当于前囟后 0.5—1 mm) 所出现的正常锥体细胞数。

(III) 试验结果

将每组在 CA1 中出现的正常锥体细胞数 (细胞/mm.) (平均值±标准误差) 列于下表。

组	取用的鼠数	CA1 中正常锥体细胞数
标准组	8	136.0 ± 3.1
对照组	7	20.9 ± 13.4
试验组	4	$88. \pm 27.5^*$

* $P < 0.05$: 与对照组比较

试验 4：抗神经元迟延死亡作用

(I) 试验化合物

(+)-1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (实例 4 的化合物)

(II) 试验方法

按下述方法检验对局部缺血诱发海马神经变性迟延的影响：

本试验采用 8 至 9 周龄雄性 Wistar 鼠。

在大鼠腋下孔内烧灼脊椎动脉，并在硫喷妥钠 (50 mg / Kg i. p) 麻醉下，通过手术缝合暴露主颈动脉并结成环。

第二天，在微量醚麻醉下，用动脉瘤夹闭塞主颈动脉 20 分钟，在造成局部缺血损伤之前，在腹膜内给以悬浮于 0.5% 甲基纤维素 (剂量: 32 mg / kg) 的试验化合物 10 分钟 (试验组)，至于对照组，仅给以 0.5% 甲基纤维素。

再循环后 7 天，用含有 1.5% 谷氨酸二醛和 1.0% 仲甲醛的 0.1 M 磷酸盐缓冲液 ($PH=7.4$) 的固定液固定灌注这些鼠，在 160 cm 水柱压力下进行灌注。

神经细胞损伤的评价方法为：用甲酚紫染色自每个海马神经冠状节 (3—4 μm) 的 CA1 锥体细胞层，计算长度为 1 mm 的上述细胞层 (相当于前囟后 0.5—1 mm) 所出现的正常锥体细胞数。

(III) 试验结果

将每组在 CA1 中出现的正常锥体细胞数 (细胞 / mm) (平均值 $\pm$ 标准误差) 列于下表。

组	取用的鼠数	CA1 中正常 锥体细胞数
标准组	8	136.0 $\pm$ 3.1
对照组	7	20.9 $\pm$ 13.4
试验组	5	107.2 $\pm$ 16.9 *

* $P < 0.01$: 与对照组比较

试验5：抗神经元迟延死亡作用

〔 I 〕试验化合物

(+) - 1 - 甲基 - 1 - 苯基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氢异喹啉
盐酸盐 (实例 4 的化合物)

〔 II 〕试验方法

按下述方法检验对局部缺血诱发海马神经变性迟延的影响：

本试验采用 8 至 10 周龄雄性沙土鼠。

用利多卡因局部麻醉下，暴露主颈动脉，并用动脉瘤夹闭塞 5 分钟。在造成局部缺血损伤之前，在腹膜内给以溶于生理盐水的试验化合物（剂量：10 mg / kg）30 分钟（试验组）。至于对照组，仅给以生理盐水。

再循环后 4 天，用含有 1.5 % 谷氨酸二醛和 1.0 % 仲甲醛的 0.1 M 磷酸盐缓冲液（ $pH = 7.4$ ）的固定液固定灌注这些沙土鼠，在 160 cm 水柱压力下进行灌注。

神经细胞损伤的评价方法为：用甲酚紫染色自每个海马神经冠状节（3—4 μm ）的 CA1 锥体细胞层，计算长度为 1 mm 的上述细胞层（相当于前囟后 0.5—1 mm）所出现的正常锥体细胞数。

〔 III 〕试验结果

将每组在 CA1 中出现的正常锥体细胞数（细胞 / mm）（平均值 ± 标准误差）列于下表。

组	取用的沙 土鼠数	C A 1 中正常锥 体细胞数
标 准 组	7	201.0 ± 6.5 **
对 照 组	7	3.9 ± 0.9
试 验 组	7	91.9 ± 30.2 *

* * $P < 0.01$: 与对照组比较

就治疗给药而言，本发明的化合物 (I) 及其药物上可接受的盐以含所述化合物为活性成份的常规药用制剂形式应用，以及以其与药物上可接受的载体 (如有机或无机固体或液体赋形剂) 的混合物形式应用，适用于口服、肠胃外施用及外用。该药用制剂可呈固体形式，如片剂、粒剂、粉剂、胶囊，或呈液体形式，如溶液、混悬液、糖浆、乳剂、柠檬水等。

需要时，可在上述制剂中加入辅助物质，稳定剂，湿润剂和其它通常采用的添加物，如乳糖，柠檬酸，酒石酸，硬脂酸，硬脂酸镁，石膏粉，蔗糖，玉米淀粉，滑石粉，明胶、琼脂，果胶，花生油，橄榄油，可可脂，乙二醇等。

化合物 (I) 的剂量是可以变化的，它取决于患者年龄，病情，疾病种类，所用化合物 (I) 的种类等。一般来说，可每天给以 1 m g 至约 6 0 0 0 m g 或甚至更多的量。本发明化合物 (I) 的平均单一剂量约为 5 0 m g ， 1 0 0 m g ， 2 5 0 m g ， 5 0 0

mg, 1000 mg, 2000 mg.

为更详细说明本发明给出下述制备方法和实例。

制备方法 1

将 1-苯基-3,4-二氢异喹啉 (1.0 g) 和苄基碘 (1.26 g) 的乙腈 (7 ml) 混合物回流 1 小时, 接着冷却至室温, 真空蒸发该反应混合物, 用二乙醚 (5 ml) 和乙腈 (3 ml) 的混合物再结晶残余沉淀物, 过滤收集晶体, 用二乙醚洗涤, 真空干燥得到 1-苯基-2-苄基-3,4-二氢异喹啉碘化物 (1.52 g)。

mp : 208-209°C

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

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.52 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.96-7.83 (14H, m)

制备方法 2

按类似于制备方法 1 的方法得到下述化合物: 1-(3-氯苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉碘化物。

mp : 191-192°C

IR (Nujol) : 1615, 1595, 1560 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.33 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 7.06-8.02 (14H, m)

制备方法 3

将含 3 M 甲基镁化溴的二乙醚溶液 (4.5 ml) 加到 1-苯基-2-苄基-3,4-二氢异喹啉碘化物 (1.0 g) 的二乙醚 (10 ml) 悬浮液中。将该混合物搅拌回流 30 分钟, 然后倒入

饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯提取。分离有机层，用水、氯化钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，真空蒸发。用正己烷结晶残余物，得到 1-甲基-1-苯基-2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.64 g)。

mp : 102-103°C

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

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.78 (3H, s), 2.58-3.10 (4H, m),
3.22 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
6.60-7.65 (14H, m)

质谱 : 313 (M^+)

按与制备方法 3 的类似方法得到下述化合物 (制备方法 4 和 5)

制备方法 4

1-乙基-1-苯基-2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉

mp : 96-97°C (用正己烷再结晶)

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

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.85 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.12 (1H, dd,
 $J=7\text{Hz}$ 和 14Hz), 2.46-3.05 (5H, m), 3.88 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 6.70-7.30 (14H, m)

质谱 : 327 (M^+)

制备方法 5

1-甲基-1-(3-氯苯基)-2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.81 (3H, s), 2.78-3.75 (6H, m),
6.62-7.70 (14H, m)

质谱 : 347 (M^+)

实例 1

在一个大气压氢下，于室温时将 1-甲基-1-苯基-2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.5 g) 和 10% 钨-羰 (50% 重量 0.1 g) 的乙酸 (15 ml) 混合物氢化 9 小时。滤去不溶性物质，真空浓缩滤液，将残余物溶于乙酸乙酯，用饱和碳酸氢钠水溶液、水、氯化钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，真空蒸发，残余物溶于乙醇，将 7 M 含氯化氢的乙醇溶液加到该溶液中，过滤收集沉淀物，用乙醇和二乙醚洗涤，真空干燥，得到 1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (0.4 g)。

m p : 274—276 °C (分解)

IR (Nujol) : 1585, 1490 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 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)

质谱: 222 (M^+-1)

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}\cdot\text{HCl}$

计算值 : C 73.98, H 6.98, N 5.45

实验值 : C 73.55, H 6.98, N 5.28

按与实施例 1 类似的方法得到下述化合物 (实例 2 和 3)。

实例 2

1-乙基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

mp : 288-290°C

IR (Nujol) : 1580, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.98 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56-3.36 (6H, m), 7.16-7.36 (9H, m), 9.65-10.26 (2H, 宽带)

质谱: 236 (M^+-1)

元素分析:

计算值 : C 74.58, H 7.36, N 5.12

实验值 : C 74.57, H 7.42, N 5.08

实例 3

1-甲基-1-(3-氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

mp : 265-267°C

IR (Nujol) : 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)

质谱: 257 (M^+)

元素分析:

计算值 : C 65.32, H 5.82, N 4.76

实验值 : C 65.10, H 5.65, N 4.78

实例 4

(1) 在约 50°C 下, 将 1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (外消旋混合物) (10.2 g) 和 (+)-2-对甲苯酰-D-酒石酸 (17.65 g) 溶于乙醇 (270 ml), 然后于室温静置 2 天, 过滤收集沉淀物, 并溶于乙醇 (180 ml) 再于室温静置过夜。过滤收集沉淀物, 用乙醇洗涤, 干燥得到 1-

甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉的(+)-二一对一-甲苯酰-D-酒石酸盐(4.42g)。

同时,真空蒸发滤液,残余物溶于乙酸乙酯,用 K_2CO_3 水溶液调节该溶液至 pH 8.0,分离有机层,用水和氯化钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥,真空蒸发。将残余物(6.0g)和(-)-二一对一-甲苯酰-D-酒石酸-水合物(10.86g)溶于乙醇(170ml),然后于室温静置过夜。过滤收集沉淀物,用乙醇洗涤,干燥,得到1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉的(-)-二一对一-甲苯酰-D-酒石酸盐(10.0g)。

(2)将1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉的(+)-二一对一-甲苯酰-D-酒石酸盐(3.0g)溶于乙酸乙酯,用饱和 K_2CO_3 水溶液调节该溶液至 pH 8.0,分离有机层,用水和氯化钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥,真空蒸发,将残余物溶于乙醇,并加入7M氯化氢的乙醇溶液,过滤收集沉淀物,用乙醇和二乙醚洗涤,干燥,得到(+)-1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1.20g)。

按制备1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉的(-)-二一对一-甲苯酰-D-酒石酸盐(+)-异构体的类似方法获得(-)-1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1.70g)。

所得化合物的物理化学性质

1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉的(+)-二一对一-甲苯酰-D-酒石酸盐

mp : 183-184°C

$[\alpha]_D^{20} = -19.5^\circ$ (C=1, EtOH) (在酒石酸盐转化为游离
态后, 测定旋光度)

1-甲基-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的 (—)
—二—对—甲苯酰—D—酒石酸盐

mp : 184-185°C

$[\alpha]_D^{20} = +17.9^\circ$ (C=1, EtOH) (在酒石酸盐转化为游离
态后, 测定旋光度)

(+)-1-甲基-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉
盐酸盐

mp : 302-303°C

$[\alpha]_D^{20} = +10.9^\circ$ (C=1, EtOH)

IR (Nujol) : 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)

质谱 : 222 (M^+-1)

(-)-1-甲基-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉
盐酸盐。

mp : 300-301°C

$[\alpha]_D^{20} = -13.30^\circ$ (C=1, EtOH)

IR (Nujol) : 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)

质谱 : 222 (M^+-1)

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N} \cdot \text{HCl}$

计算值 : C 73.98, H 6.98, N 5.39

实验值 : C 74.06, H 6.95, N 5.37

按与制备方法 1 类似的方法获得下述化合物 (制备方法 6 至 20)

制备方法 6

1-(对甲苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 203-204°C

IR (Nujol) : 1620, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.45 (3H, s), 3.28 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.15 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 7.04-7.86 (13H, m)

制备方法 7

1-(4-甲氧苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 76-78°C

IR (Nujol) : 1600, 1560, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 3.24 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 7.08-7.86 (13H, m)

制备方法 8

1-(3-氟苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 178-180°C

IR (Nujol) : 1615, 1600, 1580, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 3.32 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 7.07-7.88 (13H, m)

制备方法 9

1-(4-氟苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 195-196°C

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 3.40 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 7.08-8.14 (13H, m)

制备方法 10

1-(2-氯苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 181-182°C

IR (Nujol) : 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, $J=15\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.04-8.10 (13H, m)

制备方法 11

1-(4-氯苯基)-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 188-189°C

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

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.32 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 7.06-7.88 (13H, m)

制备方法 12

1-苄基-2-苄基-4-甲基-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 195-197°C

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

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.13 和 1.16 (total 3H, each s), 3.35-3.59 (1H, m), 4.00 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$ and 14Hz), 4.25 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 14Hz), 5.03 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.03-7.92 (14H, m)

制备方法 13

1-苯基-2-苄基-7-甲基-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 211-212°C

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

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.25 (3H, s), 3.26 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.40-7.81 (12H, m)

制备方法 14

1-苯基-2-苄基-3-乙酰基甲基-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 176-177°C

IR (Nujol) : 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)

制备方法 15

1-苯基-2-苄基-5-氯-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 244-246°C

IR (Nujol) : 1620, 1585, 1560, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.53 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 7.01-8.02 (13H, m)

制备方法 16

1-苯基-2-苄基-7-氯-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 236-237°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.37 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.29 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.98-8.08 (13H, m)

制备方法 17

1-苯基-2-苄基-6-乙氧羰基氨基-3,4-二氢异喹
啉鎗溴化物

mp : 218-219°C (分解)

IR (Nujol) : 3400, 3200, 3140, 1740, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.23 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 6.95-7.71 (13H, m)

制备方法 18

1-环己基-2-苄基-3,4-二氢异喹啉鎗碘化物

mp : 162-164°C

IR (Nujol) : 1600, 1560, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.09-2.08 (10H, m), 3.10 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.35-3.44 (1H, m), 3.85 和 4.00 (total 2H, each t, $J=7\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 7.48-8.37 (9H, m)

制备方法 19

1-(2-噻吩基)-2-(4-甲氧苄基)-3,4-二氢
异喹啉鎗碘化物

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

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 3.20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.87-8.23 (11H, m)

制备方法 20

1-苯基-2-苄基-4,5-二氢-3H-2-苯并氮杂萘
鎗溴化物

mp : 236-238°C

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

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.96 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.89 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 6.99-7.84 (14H, m)

按与制备方法 3 类似的方法获得下述化合物 (制备方法 2 1 至 3 6)

制备方法 2 1

1-甲基-1-(对-甲苯基)-2-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

mp : 139-140 °C

IR (Nujol) : 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, $J=14\text{Hz}$), 3.57 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.67-7.49 (13H, m)

制备方法 2 2

1-甲基-1-(4-甲氧苯基)-2-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

mp : 113-114°C

IR (Nujol) : 1600, 1505, 1490 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.76 (3H, s), 2.63-3.15 (4H, m), 3.25 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 6.67-7.52 (13H, m)

制备方法 2 3

1-甲基-1-(3-氟苯基)-2-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

mp : 83-85°C

IR (Nujol) : 1605, 1590, 1485 cm^{-1}

制备方法 2 4

1-甲基-1-(4-氟苯基)-2-苄基-1,2,3,4-
-四氢异喹啉

mp : 154-155°C

NMR (CDCl₃, 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)

质谱 (M/Z) : 331 (M⁺)

制备方法 2 5

1-甲基-1-(2-氯苯基)-2-苄基-1,2,3,4-
-四氢异喹啉盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 3.00-4.20 (6H, m),
7.15-8.00 (13H, m)

质谱 (M/Z) : 347 (M⁺)

制备方法 2 6

1-甲基-1-(4-氯苯基)-2-苄基-1,2,3,4-
-四氢异喹啉

mp : 134-135°C

NMR (CDCl₃, 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)

质谱 (M/Z) : 347 (M⁺)

制备方法 2 7

1-甲基-1-苯基-2-苄基-4-甲基-1,2,3,4-
-四氢异喹啉

mp : 125-126°C

IR (Nujol) : 1600, 1580, 1490 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.21 和 1.24 (total 3H, each s),
1.76 (3H, s), 2.50-3.05 (3H, m), 3.19 (1H, d,
 $J=13\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6.63-7.67 (14H,
m)

制备方法 2 8

1-甲基-1-苯基-2-苄基-7-甲基-1, 2, 3, 4-
四氢异喹啉

mp : 94-95°C

IR (Nujol) : 1600, 1490, 1420 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.79 (3H, s), 2.12 (3H, s),
2.44-3.12 (4H, m), 3.17 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.54
(2H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.49 (1H, s), 6.83-7.62 (12H,

制备方法 2 9

1-甲基-1-苯基-2-苄基-3-羟甲基-1, 2, 3,
4-四氢异喹啉

IR (Film) : 3550, 3400, 1600, 1495, 1450 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.76 和 1.82 (total 3H, s),
2.70-4.02 (6H, m), 6.62-7.52 (14H, m)

质谱 (M/Z) : 342 ($M+1$)

制备方法 3 0

1-甲基-1-苯基-2-苄基-5-氯-1, 2, 3, 4-
四氢异喹啉

mp : 98-100°C

IR (Nujol) : 1565, 1490 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.80 (3H, s), 2.73-2.95 (4H, m),
3.26 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.55 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
5.58-7.59 (13H, m)

制备方法 3 1

1-甲基-1-苯基-2-苄基-7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉

mp : 96-97°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.85 (3H, s), 2.60-3.15 (4H, m),
3.30 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
6.70-7.72 (13H, m)
(M/Z) : 347 (M^+)

制备方法 3 2

1-甲基-1-苯基-2-苄基-6-乙氧羰基氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉

IR (Film) : 3420, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 12.5 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.75 (3H, s)
2.55-3.06 (4H, m), 3.24 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.53
(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.18 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.52-7.61
(14H, m)

质谱 (M/Z) : 385 ($\text{M}^+ - 15$)

制备方法 3 3

1-甲基-1-环己基-2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉

IR (Film) : 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, $J=15\text{Hz}$), 4.22 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.12-7.54 (9H, m)
质谱: (M/Z) : 302 ($\text{M}^+ + 1$)

制备方法 3 4

1-甲基-1-(2-呋喃基)-2-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

NMR(CDCl_3 , δ) : 1.88 (3H, s), 2.94 (4H, s), 3.48 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.44 (2H, s), 7.05-7.54 (10H, m)
质谱(M/Z) : 303 (M^+)

制备方法 3 5

1-甲基-1-(2-噻吩基)-2-(4-甲氧苄基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

mp : 80-82°C

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

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.81 (3H, s), 2.5-3.2 (4H, m), 3.30 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 6.7-7.4 (11H, m)

制备方法 3 6

1-甲基-1-苯基-2-苄基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘。

mp : 134-135°C

IR (Nujol) : 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, $J=7\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15-7.44 (14H, m)

质谱 (M/Z) : 312 ($M^+ - 15$)

制备方法 3 7

1-甲基-1-(3-噻吩基)-2-(4-甲氧苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉是类似于制备方法 1 的方法制备的, 即: 使 1-(3-噻吩基)-3,4-二氢异喹啉与 4-甲氧苄基溴化物反应, 然后按与制备方法 3 类似的方法, 将得到的 1-(3-噻吩基)-2-(4-甲氧苄基)-3,4-二氢异喹啉溴化物与 3 M 甲基镁溴化物的二乙醚溶液反应。

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

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.78 (3H, s), 2.8-3.1 (4H, m), 3.20 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 3.28 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 6.9-7.2 (11H, m)

制备方法 3 8

将 1-苯基-3,4-二氢异喹啉 (292.0 g) 和苄基溴 (176 ml) 的乙腈 (3 l) 混合物回流 1 小时, 冷却至室温后, 真空蒸发溶剂, 残余物用二乙醚 (1 l) 研制, 得到 1-苯基-2-苄基-3,4-二氢异喹啉溴化物 (471.2 g)

mp : 181-183°C

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

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 3.24 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.88-7.86 (14H, m)

制备方法 39

在室温下, 于 1.5 小时内, 将 2.0 M 甲基镁溴化物的四氢呋喃溶液 (700 ml) 搅拌下加入到 1-苯基-2-苄基-3, 4-二氢异喹啉鎓溴化物 (353.1 g) 的四氢呋喃悬浮液 (3.5 l) 中。加入后继续搅拌 1.5 小时, 将该混合物在冰冷却下置于含氯化铵 (300 g) 的水 (650 ml) 溶液中。分离后, 用乙酸乙酯 (3.5 l) 提取水层, 合并的有机层用水 (1 l) 氯化钠水溶液 (1 l) 洗涤, 硫酸镁 (125 g) 干燥, 真空蒸发。用乙醇 (500 ml) 结晶残余物, 得到 1-甲基-1-苯基-2-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (254.0 g)。

mp : 102-103°C

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

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.78 (3H, s), 2.58-3.10 (4H, m), 3.22 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.60-7.65 (14H, m)

质谱: 313 (M^+)

按制备方法 1 的类似方法获得下述化合物 (制备方法 40 至 42)。

制备方法 40

1-苯基-2-乙基-3, 4-二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 165-166°C (分解)

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

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.35-3.45 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

制备方法 4.1

1 - (2 - 噻吩基) - 2 - 甲基 - 3 , 4 - 二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 180-181°C (分解)

IR (Nujol) : 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)

制备方法 4.2

1 - (2 - 噻吩基) - 2 - 乙基 - 3 , 4 - 二氢异喹啉鎓碘化物

mp : 194 - 195 °C

IR (Nujol) : 1600, 800, 740 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.43 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.2-3.5 (2H, m), 3.7-4.2 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.0-8.3 (7H, m)

按实例 1 的类似方法获得下述化合物 (实例 5 至 18)

实例 5

1 - 甲基 - 1 - (对 - 甲苯基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氢异喹啉盐酸盐

mp : 294-295°C

IR (Nujol) : 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)

质谱 (M/Z) : 236 ($\text{M}^+ - 1$)

实例 6

1-甲基-1-(4-甲氧苯基)-1,2,3,4-四氢异
喹啉盐酸盐

mp : 251-253°C

IR (Nujol) : 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)

质谱 (M/Z) : 252 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析 : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

计算值 : C 70.46, H 6.96, N 4.83

实验值 : C 70.06, H 7.00, N 4.80

实例 7

1-甲基-1-(3-氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹
啉盐酸盐

mp : 285 - 287 °C

IR (Nujol) : 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, 宽带), 10.42 (1H,
宽带)

质谱 (M/Z) : 240 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN} \cdot \text{HCl}$

计算值 : C 69.19, H 6.17, N 5.04

实验值 : C 68.79, H 6.45, N 4.97

实例 8

1-甲基-1-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢异喹
啉盐酸盐

mp : 254-256°C

IR (Nujol) : 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, 宽带)

质谱(M/Z) : 240 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}\cdot\text{HCl}$

计算值 : C 69.19, H 6.17, N 5.04

实验值 : C 68.84, H 6.09, N 4.96

实例 9

1-甲基-1-(2-氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹
啉盐酸盐

mp : 264-265°C (分解)

IR (Nujol) : 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)

质谱 (M/Z) : 257 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}\cdot\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 63.38, H 5.98, N 4.62

实验值 : C 63.78, H 6.14, N 4.37

实例 10

1-甲基-1-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉
盐酸盐

mp : 286-287°C (分解)

IR (Nujol) : 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, 宽带), 10.55
(1H, 宽带)

质谱: (M/Z) : 256 ($\text{M}^+ - 1$)

实例 1 1

1-甲基-1-苯基-4-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹
啉盐酸盐

mp : 245°C (分解)

IR (Nujol) : 1585, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.25 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.22 (3H,
s), 3.20-3.78 (3H, m), 7.26-7.62 (9H, m),
10.00-10.70 (2H, 宽带)

质谱 (M/Z) : 236 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{HCl}$

计算值 : C 74.58, H 7.36, N 5.12

实验值 : C 74.37, H 7.12, N 5.15

实例 1 2

1-甲基-1-苯基-7-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹
啉盐酸盐

mp : 304-305°C (分解)

IR (Nujol) : 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)

质谱: (M/Z) : 236 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析: $C_{17}H_{19}N \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

计算值: C 73.37, H 7.42, N 5.03

实验值: C 73.53, H 7.47, N 5.00

实例 1 3

1-甲基-1-苯基-3-羟甲基-1,2,3,4-四氢异
喹啉

mp : 125-127°C

IR (Nujol) : 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)

质谱: (M/Z) : 252 ($M^+ - 1$)

元素分析: $C_{17}H_{19}NO$

计算值 : C 80.57, H 7.56, N 5.53

实验值 : C 80.21, H 7.35, N 5.41

实例 1 4

1-甲基-1-苯基-5-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉
盐酸盐

mp : 315°C (分解)

IR (Nujol) : 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)

元素分析: $C_{16}H_{16}ClN \cdot HCl$

计算值 : C 65.32, H 5.82, N 4.76

实验值: C 65.18, H 5.80, N 4.56

实例 1 5

1-甲基-1-苯基-7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉

盐酸盐

mp : 319-320°C (分解)

IR (Nujol) : 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)

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 64.01, H 5.93, N 4.67

实验值 : C 64.05, H 5.99, N 4.50

实例 16

1-甲基-1-苯基-6-乙氧羰基氨基-1, 2, 3, 4-
四氢异喹啉盐酸盐

mp : 260-261°C (分解)

IR (Nujol) : 3260, 1730, 1600, 1585 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.28 (3H, s),
2.95-3.40 (4H, m), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
7.10-7.65 (8H, m), 9.82 (1H, s)

质谱 (M/Z) : 311 ($\text{M}^+ + 1$)

实例 17

1-甲基-1-环己基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐

mp : 280-281°C

IR (Nujol) : 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)

质谱 (M/Z) : 228 ($\text{M}^+ - 1$)

实例 18

1-甲基-1-(2-呋喃基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹

啉盐酸盐

mp : 223-225°C

IR (Nujol) : 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,
宽带), 10.08 (1H, 宽带), 10.82 (1H, 宽带)

质谱:(M/Z) : 212 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析 : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}\cdot\text{HCl}$

计算值 : C 67.33, H 6.46, N 5.61

实验值 : C 66.60, H 6.27, N 5.45

实例 19

将硝酸铵高铈 (7 g) 溶于乙腈 (30 ml) 和水 (15 ml) 的溶液中, 再加入 1-甲基-1-(2-噻吩基)-2-(4-甲氧苄基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (1.5 g)。在室温下搅拌 1.5 小时后, 搅拌下将该混合物加到正-己烷 (50 ml) 和水 (50 ml) 混合物中, 用饱和碳酸钾水溶液调节分离的水层至 pH 10, 并用乙酸乙酯 (50 ml $\times$ 2) 提取, 用氯化钠水溶液洗涤合并的有机层, 用硫酸镁干燥, 真空蒸发。残余物用 6 N-氯化氢乙醇溶液 (1 ml) 和二乙醚 (10 ml) 再结晶, 得到 1-甲基-1-(2-噻吩基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (0.51 g)

mp : 264-265°C (分解)

IR (Nujol) : 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, 宽带)

元素分析: $C_{14}H_{15}NS \cdot HCl$

计算值: C 63.26, H 6.07, N 5.27

实验值: C 62.68, H 5.96, N 5.07

实例 20

1-甲基-1-(3-噻吩基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐是按实施例 19 的类似方法制得

mp: 280-281°C (分解)

IR (Nujol): 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, 宽带), 10.33 (1H, 宽带)

: $C_{14}H_{15}NS \cdot HCl$

: C 63.26, H 6.06, N 5.26

: C 63.06, H 5.64, N 5.08

实例 21

按实例 4 的类似方法, 使 1-甲基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐经旋光分解, 得到下列对映异构体对

i) (+)-1-甲基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

mp: 292-293°C

$[\alpha]_D^{25} = +8.9^\circ$ (c=1, MeOH)

IR (Nujol): 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, 宽带)

ii) (-)-1-甲基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

盐酸盐

mp : 289-290°C (分解)

$[\alpha]_D^{25} = -10.00^\circ$ (c=1, EtOH)

IR (Nujol) : 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, 宽带)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNS} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 62.21, H 6.15, N 5.18

实验值 : C 62.58, H 6.26, N 5.13

实例 2 2

将 1-苯基-2-甲基-3, 4-二氢异喹啉鎓碘化合物
(1.0 g) 悬浮于四氢呋喃 (15 ml) 中, 在室温下搅拌加入
3 M 甲基镁溴化物的二乙醚溶液 (1.9 ml)。搅拌 30 分钟后,
将该混合物加到饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯中, 用水、氯化钠水
溶液洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 真空蒸发。残余物用正己烷再结
晶, 得到 1, 2-二甲基-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹
啉 (0.6 g)。

mp : 39-40°C

IR (Nujol) : 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)

质谱 (M/Z) : 237 (M^+)

按实例 2 2 的类似方法获得下述化合物 (实例 2 3 至 2 5)。

实例 2 3

1-甲基-1-苯基-2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹
啉盐酸盐

mp : 193-194°C

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

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.24-1.34 (3H, m), 2.02-2.35
(total 3H, s), 2.90-3.70 (6H, m), 6.62-7.64 (9H,
m), 10.50-10.80 (1H, 宽带), 11.30-11.60 (1H,
宽带)

质谱 (M/Z) : 251 (M^+)

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

计算值: C 73.95, H 7.75, N 4.79

实验值: C 74.21, H 7.44, N 4.80

实例 2 4

1,2-二甲基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-
四氢异喹啉盐酸盐

mp : 220-222°C

IR (Nujol) : 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)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNS}$

计算值 : C 64.38, H 6.48, N 5.01

实验值 : C 63.83, H 6.44, N 4.94

实例 2 5

1-甲基-1-(2-噻吩基)-2-乙基-1,2,3,4-

一四氢异喹啉盐酸盐

mp : 198-200°C

IR (Nujol) : 1175, 740 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 3.0-3.9 (6H, m), 6.9-7.7 (7H, m)

实例 2 6

将 1-苯基-3,4-二氢异喹啉 (1.0 g) 和烯丙基溴 (0.44 ml) 溶于乙腈 (10 ml) 的溶液回流 2 小时。待冷却至室温后, 真空蒸发溶剂, 在室温下于二乙醚 (15 ml) 中搅拌残余物, 然后加入 3 M 甲基镁溴化物的二乙醚溶液 (2.0 ml)。1 小时后, 将该混合物加入氯化铵水溶液中, 用水、氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 真空蒸发, 得到 1-甲基-1-苯基-2-烯丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.7 g)。

IR (Film) : 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)

质谱: (M/Z) : 263 (M^+)

实例 2 7

1-甲基-1-苯基-2-苯乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的制备方法如下: 1-苯基-3,4-二氢异喹啉与苯乙基溴化物反应, 然后按实例 2 6 的类似方法加入含 3 M 甲基镁溴化物的二乙醚溶液, 再用常规方法将得到的化合物转化为它的盐酸盐。

mp : 255-256°C

IR (Nujol) : 1600, 1580, 1490, 1420 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.15 和 2.48 (total 3H, s),
3.05-3.50 (4H, m), 3.55-4.20 (4H, m),
7.10-8.00 (14H, m)

质谱:(M/Z) : 325 ($\text{M}^+ - 15$)

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 78.81, H 7.22, N 3.82

实验值 : C 78.77, H 7.30, N 3.79

实例 28

将 (+)-1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.0 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 ml), 于冰浴中搅拌加入氢化钠 (0.19 g)。在室温下搅拌 30 分钟后, 将甲基碘 (0.31 ml) 加入该混合物中, 于室温搅拌 1 小时后, 将该混合物倒进冰水中, 用乙酸乙酯提取, 有机层用水、氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 真空蒸发, 得到 (+)-1,2-二甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.6 g)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +105.6^\circ$ (c=1.3 EtOH)

IR (Film) : 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)

质谱 (M/Z) : 237 (M^+)

实例 29

将氯乙酸酐 (2.9 g) 加到 1-甲基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.0 g) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中,

于室温下搅拌过夜，真空蒸发溶剂，将残余物加到饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯提取，有机层用水、氯化钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，真空蒸发，得到的沉淀物用二乙醚再结晶，真空干燥，得到 1-甲基-1-苯基-2-(2-氯乙酰)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.77 g)。

mp : 150-152°C

IR (Nujol) : 1665, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.03 (3H, s), 3.04 (1H, d, $J=11\text{Hz}$),
3.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.75-4.12 (4H, m),
6.62-7.34 (9H, m)

质谱: (M/Z) : 299 (M^+)

实例 30

在冰冷却下，将哌啶 (0.82 ml) 加到 1-甲基-1-苯基-2-(2-氯乙酰)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.0 g) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中，于室温搅拌 3 小时，将该反应混合物加到水中，用二氯甲烷提取，有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、氯化钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，真空蒸发。将残余物溶于乙醇 (5 ml)，再加入 6 M 氯化氢的乙醇溶液 (1 ml)。真空蒸发该混合物，残余物用异丙醇和二异丙醚再结晶，晶体用二乙醚洗涤，真空干燥，得到 1-甲基-1-苯基-2-(2-哌啶子基乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (0.4 g)。

mp : 146-147°C (分解)

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

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 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)

质谱: (M/Z) : 348 (M^+)

元素分析: $C_{23}H_{28}N_2O$ (游离)

计算值: C 79.27, H 8.09, N 8.03

实验值: C 79.20, H 7.37, N 8.01

实例 3 1

在回流下, 于 30 分钟内, 将 1-甲基-1-苯基-2-(2-哌啶子基乙酰基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (1.0 g) 的四氢呋喃 (5 ml) 溶液滴入氢化铝锂 (0.16 g) 的四氢呋喃 (15 ml) 悬浮液中, 该反应混合物回流加热 1 小时, 在冰浴中冷却后, 将乙酸乙酯 (5 ml)、水 (1 ml)、4 N 氢氧化钠的水溶液 (1 ml) 和硫酸镁 (2 g) 加于其中, 然后, 将该混合物过滤、真空蒸发, 残余物溶于乙醇 (10 ml), 再加入 6 M 氯化氢的乙醇溶液 (2 ml), 过滤收集沉淀物, 用二乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 1-甲基-1-苯基-2-(2-哌啶子基乙基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉二盐酸盐 (0.4 g)。

mp: 130°C (分解)

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

NMR ($DMSO-d_6 + D_2O$, δ): 1.40—1.70 (6 H, 宽带), 2.13 (3 H, s), 2.68—2.86 (4 H, 宽带), 3.22—3.63 (8 H, 宽带), 6.70—7.56 (9 H, m)

质谱 (M/Z): 334 (M^+)

元素分析: $C_{23}H_{30}N_2 \cdot 2HCl$

计算值: C 67.80, H 7.91, N 6.87, Cl 17.40

实验值: C 67.44, H 7.71, N 6.46, Cl 17.32

实例 3 2

1-甲基-1-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘盐酸盐可按实例 1 的类似方法制得。

mp : 275-277°C

IR (Nujol) : 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)

质谱 (M/Z) : 236 ($\text{M}^+ - 1$)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 73.60, H 7.41, N 5.04

实验值 : C 74.05, H 7.82, N 5.05

按实例 2 8 的类似方法获得下述化合物 (实例 3 3 - 3 7)。

实例 3 3

1-甲基-1-苯基-2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

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

实例 3 4

1,2-二甲基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

IR (Nujol) : 2320, 1260, 725 cm^{-1}

实例 3 5

1-甲基-1-(2-噻吩基)-2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

IR (Nujol): 1175, 740 cm^{-1}

实例 36

1-甲基-1-苯基-2-烯丙基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

IR (Film): 1640, 1600, 1490, 1450 cm^{-1}

实例 37

1-甲基-1-苯基-2-苯乙基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐

IR (Nujol): 1600, 1580, 1490, 1420 cm^{-1}

按实例 22 的类似方法获得下列化合物 (实例 38 和 39)

实例 38

1-甲基-1-苯基-2-(2-哌啶子基乙酰基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐

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

实例 39

1-甲基-1-苯基-2-(2-哌啶子基乙基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉二酸盐

IR (Nujol): 3320, 1590 cm^{-1}

实例 40

按实例 29 的类似方法获得 1-甲基-1-苯基-2-(2-

哌啶子基乙酰基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氢异喹啉盐酸盐 •

IR (N u j o l) : 3 3 4 0 , 1 6 6 0 c m - ¹

实施 4 1

按实例 2 8 的类似方法获得 1 - 甲基 - 1 - 苯基 - 2 - (2 - 哌啶子基乙酰基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氢异喹啉二盐酸盐 •

IR (N u j o l) : 3 3 8 0 , 1 5 9 0 c m - ¹